

# БОРЬБА С ЛЕЙШМАНИОЗОМ

Доклад на заседании Комитета  
экспертов ВОЗ по борьбе  
с лейшманиозом,  
Женева, 22–26 марта 2010 года



Всемирная организация  
здравоохранения

Всемирная организация здравоохранения была создана в 1948 г. в качестве специализированного учреждения Организации Объединенных Наций, направляющего и координирующего решение международных проблем здравоохранения и охрану здоровья населения. Одна из уставных функций ВОЗ состоит в обеспечении объективной и достоверной информации и рекомендаций в области здоровья человека, и эту обязанность она выполняет во многом благодаря своей обширной программе публикаций.

Выпуская в свет свои материалы, Организация стремится оказать помощь национальным стратегиям здравоохранения, и объектом ее внимания являются самые насущные нужды населения во всем мире. В ответ на потребности своих государств-членов, находящихся на разных уровнях развития, ВОЗ издает практические руководства, учебники и учебные пособия для отдельных категорий работников здравоохранения, имеющие международное применение рекомендации и стандарты, обзоры и анализы политики, программ и исследований в области здравоохранения, согласованные доклады о новейших достижениях, содержащие профессиональные советы и рекомендации для лиц, принимающих решения. Все эти книги тесно увязаны с приоритетными направлениями деятельности Организации, включая профилактику болезней и борьбу с ними, развитие равно доступных всем систем здравоохранения на основе первичной медико-санитарной помощи и укрепление здоровья отдельных лиц и групп населения. Продвижение к цели улучшения здоровья для всех требует также распространения информации и обмена ею в глобальном масштабе с представлением данных, основанных на знаниях и опыте всех государств - членов ВОЗ, а также на сотрудничестве мировых лидеров в сферах общественного здравоохранения и медико-биологических исследований.

Чтобы обеспечить самую широкую доступность авторитетных сведений по вопросам здравоохранения и принципов их решения, ВОЗ занимается распространением своих публикаций во всем мире, поощряя их перевод и адаптацию. Литература ВОЗ способствует охране и укреплению здоровья населения во всех странах, помогает предупреждать болезни и бороться с ними, внося, таким образом, свою лепту в достижение главной цели Организации - наивысшего возможного уровня здоровья людей.

*Серия технических докладов ВОЗ* служит целям распространения информации о результатах работы международных групп экспертов, которые обеспечивают ВОЗ новейшими научными и техническими данными по широкому кругу проблем медицины и общественного здравоохранения. Члены таких групп экспертов работают без вознаграждения и выступают от своего имени, а не в качестве представителей правительств или других органов. Их взгляды необязательно отражают решения или официальную политику ВОЗ. Стоимость ежегодной подписки на эту серию (обычно из 6 докладов) составляет 150.00 шв. фр./180.00 долл. США (105.00 шв. фр./126.00 долл. США в развивающихся странах). За дополнительной информацией обращайтесь: Издательство ВОЗ по адресу: WHO Press, World Health Organization, 20 avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; электронная почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int); order on line: <http://www.who.int/bookorders>).

**Серия технических докладов ВОЗ**

**№ 949**

---

# **БОРЬБА С ЛЕЙШМАНИОЗОМ**

---

Доклад на заседании Комитета  
экспертов ВОЗ по борьбе  
с лейшманиозом,  
Женева, 22–26 марта 2010 года



**Всемирная организация  
здравоохранения**

---

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data:

Control of the leishmaniasis: report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22–26 March 2010.

(WHO technical report series; no. 949)

1. Leishmaniasis – prevention and control. 2. Leishmaniasis – parasitology. 3. Leishmaniasis – pathology. 4. Leishmaniasis – diagnosis. 5. Leishmaniasis, Cutaneous. I. WHO Expert Committee on the Control of the Leishmaniasis. II. World Health Organization. III. Series.

ISBN 978 92 4 420949 3

(NLM classification: WR 350)

ISSN 0250-8737

© Всемирная организация здравоохранения, 2011 г.

Все права защищены. Публикации Всемирной организации здравоохранения имеются на веб-сайте ВОЗ ([www.who.int](http://www.who.int)) или могут быть приобретены в Отделе прессы ВОЗ, Всемирная организация здравоохранения, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland (тел.: +41 22 791 3264; факс: +41 22 791 4857; эл. почта: [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Запросы на получение разрешения на воспроизведение или перевод публикаций ВОЗ - как для продажи, так и для некоммерческого распространения - следует направлять в Отдел прессы ВОЗ через веб-сайт ВОЗ ([http://www.who.int/about/licensing/copyright\\_form/en/index.html](http://www.who.int/about/licensing/copyright_form/en/index.html)).

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции некоторых изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее, опубликованные материалы распространяются без какой-либо четко выраженной или подразумеваемой гарантии. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. Всемирная организация здравоохранения ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

В данной публикации представлена коллективная точка зрения международной группы экспертов, которая необязательно отражает решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

Printed in Switzerland

# Содержание

Члены Комитета экспертов, временные консультанты, секретариат	vii
Акронимы и сокращения	xi
Введение	xii
<b>1. История вопроса</b>	<b>1</b>
<b>2. Лейшманиоз у людей</b>	<b>5</b>
2.1 Клинические формы	5
2.1.1 Висцеральный лейшманиоз Старого Света	5
2.1.2 Кожный лейшманиоз Старого Света	6
2.1.3 Мукозный лейшманиоз Старого Света	9
2.1.4 Диффузный кожный лейшманиоз Старого Света	10
2.1.5 Висцеральный лейшманиоз Нового Света	10
2.1.6 Кожный лейшманиоз Нового Света	10
2.1.7 Кожно-слизистый лейшманиоз Нового Света	11
2.1.8 Диффузный кожный лейшманиоз Нового Света	12
2.1.9 Диссеминированный кожный лейшманиоз	12
2.1.10 Посткалаазарный кожный лейшманиоз	13
2.1.11 <i>Leishmania</i> и сопутствующая ВИЧ-инфекция	13
2.2 Патология	14
2.2.1 Общая патология	14
2.2.2 Висцеральный лейшманиоз	15
2.2.3 Посткалаазарный лейшманиоз	16
2.2.4 Неосложненный кожный лейшманиоз	16
2.2.5 Диссеминированный кожный лейшманиоз	18
2.2.6 Рецидивирующий лейшманиоз	18
2.2.7 Диффузный кожный лейшманиоз	18
2.2.8 Кожно-слизистый лейшманиоз	19
2.3 Паразитология	20
2.3.1 Критерии идентификации	20
2.3.2 Эталонные штаммы	21
2.3.3 Методы идентификации	23
2.3.4 Таксономия	25
2.4 Резервуарные хозяева	25
2.4.1 Определение	26
2.4.2 Общие аспекты емкости резервуара	26
2.4.3 Установление резервуарных хозяев	26
2.4.4 Люди как резервуарные хозяева	28
2.4.5 Домашние и синантропные животные в качестве резервуарных хозяев	28
2.4.6 Дикие животные Старого Света в качестве резервуарных хозяев	29
2.4.7 Дикие животные Нового Света в качестве резервуарных хозяев	30
2.5 Переносчики	32
2.5.1 Таксономия	32
2.5.2 Критерии идентификации	33

2.5.3	Биология	33
2.5.4	Установление переносчиков	39
2.5.5	Компетенция переносчиков	41
2.6	Эпидемиологические аспекты	42
2.6.1	Основные очаги и поведение человека	44
2.6.2	Социальноэкономические факторы	47
2.6.3	Недоедание	47
2.6.4	Перемещение населения	48
2.6.5	Изменения окружающей среды	49
2.6.6	Изменение климата	50
2.6.7	Периодические флуктуации коэффициента заболеваемости	51
2.6.8	Эпидемиологические исследования и математические модели	52
2.6.9	Географические информационные системы	54
2.6.10	Эпидемиологические обследования висцерального лейшманиоза	55
<b>3.</b>	<b>Контроль</b>	<b>59</b>
3.1	Диагностика	59
3.1.1	Висцеральный лейшманиоз	59
3.1.2	Кожный лейшманиоз	62
3.1.3	Кожно-слизистый лейшманиоз	64
3.1.4	Посткалаазарный кожный лейшманиоз	64
3.1.5	Ко-инфекция <i>Leishmania</i> и ВИЧ	65
3.2	Лечение и вакцины	66
3.2.1	Общие соображения	66
3.2.2	Противолеишманиозные лекарства	67
3.2.3	Варианты лечения	69
3.2.4	Особые ситуации	79
3.2.5	Профилактические противолеишманиозные вакцины	87
3.2.6	Иммунохимиотерапия и терапевтические вакцины	89
3.3	Обнаружение заболеваний	90
3.3.1	Пассивное обнаружение случаев заболеваний	90
3.3.2	Активное выявление случаев заболеваний	90
3.4	Контроль резервуарных хозяев	92
3.4.1	Люди в качестве резервуарных хозяев	92
3.4.2	Собаки в качестве резервуарных хозяев	93
3.4.3	Дикие животные – резервуарные хозяева кожного лейшманиоза Старого Света	95
3.4.4	Дикие животные – резервуарные хозяева кожного лейшманиоза Нового Света	96
3.5	Борьба с переносчиками	97
3.5.1	Общие соображения	97
3.5.2	Методы	98
3.5.3	Энтомологический мониторинг и оценка мер контроля переносчиков	102
3.6	Ответные действия в случае эпидемии	103
3.6.1	Экспресс-оценка	104
3.6.2	Готовность к эпидемии	105
3.6.3	Меры, принимаемые в случае вспышки эпидемии	105

3.7	Социальноэкономические аспекты контроля лейшманиоза	107
3.7.1	Социальные детерминанты риска	108
3.7.2	Экономическая эффективность мер борьбы с лейшманиозом	110
3.7.3	Доступ к лекарствам и диагностическим средствам	111
3.7.4	Партнерство общественных структур и частных компаний	112
<b>4.</b>	<b>Глобальное бремя лейшманиоза</b>	<b>113</b>
4.1	Географическое распределение по странам	113
4.2	Расчетное бремя лейшманиоза	127
<b>5.</b>	<b>Стратегии борьбы в соответствии с нозогеографическими формами</b>	<b>131</b>
5.1	Висцеральный лейшманиоз, вызываемый <i>L. donovani</i> и <i>L. infantum</i> ( <i>L. chagasi</i> )	131
5.1.1	Висцеральный лейшманиоз, вызываемый <i>L. donovani</i> на Индийском субконтиненте	131
5.1.2	Висцеральный лейшманиоз в Восточной Африке и на юго-западе Аравийского полуострова, вызываемый <i>L. donovani</i> и <i>L. infantum</i>	133
5.1.3	Висцеральный лейшманиоз, вызываемый <i>L. donovani</i> в других местах	135
5.1.4	Очаги висцерального лейшманиоза, вызываемого <i>L. infantum</i> , резервуарными хозяевами которого заведомо или предположительно являются собаки	135
5.2	Антропонозный кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. tropica</i>	138
5.3	Спорадический кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. tropica</i> и близкими видами	140
5.4	Зоонозный кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. major</i>	141
5.5	Зоонозный кожный лейшманиоз в восточноафриканских горах, вызываемый <i>L. aethiopia</i>	144
5.6	Кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. peruviana</i>	145
5.7	Кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. guyanensis</i>	146
5.8	Кожный и кожно-слизистый лейшманиоз, вызываемый <i>L. panamensis</i>	148
5.9	Кожный и кожно-слизистый лейшманиоз, вызываемый <i>L. braziliensis</i>	149
5.10	Кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. mexicana</i> и близкими видами	151
5.11	Кожный лейшманиоз, вызываемый <i>L. infantum</i>	151
5.12	Кожный лейшманиоз, вызываемый другими видами Нового Света	152
<b>6.</b>	<b>Организация борьбы</b>	<b>153</b>
6.1	Борьба с лейшманиозом как часть первичной медико-санитарной помощи	154
6.1.1	Участие сообщества	155
6.1.2	Мобилизация общественности и средства связи	155
6.2	Определение национальных планов	156

6.2.1	Цели и проведение в жизнь национальных программ борьбы	156
6.2.2	Сбор эпидемиологических данных	160
6.2.3	Определение стратегий контроля и проводимые мероприятия	160
6.2.4	Межсекторальная координация	160
6.2.5	Официальное утверждение национальных стратегий и планов борьбы	160
6.3	Надзор	161
6.4	Система обеспечения фармакологической безопасности	162
6.5	Мониторинг и оценка	164
<b>7.</b>	<b>Международная координация</b>	<b>169</b>
7.1	Предоставление информации	169
7.2	Технические партнеры	170
7.3	Межправительственные программы пропагандистской деятельности и повышения уровня осведомленности населения	171
7.4	Международные стандарты	171
<b>8.</b>	<b>Санитарное просвещение и профессиональная подготовка</b>	<b>173</b>
8.1	Санитарное просвещение	173
8.2	Подготовка персонала	174
<b>9.</b>	<b>Научные исследования</b>	<b>179</b>
9.1	Исследования в полевых условиях	179
9.2	Лабораторные исследования	180
9.3	Исследования и разработки лекарственных средств и вакцин	181
9.3.1	Какие продукты необходимы?	181
9.3.2	Требования к разработке и применению противолейшманиозного лечения	182
9.3.3	Использование других подходов	183
<b>10.</b>	<b>Рекомендации</b>	<b>185</b>
Приложение 1.	Этикетирование изолятов <i>Leishmania</i> и центры идентификации	<b>189</b>
Приложение 2.	Методы выделения и криоконсервация <i>Leishmania</i>	<b>199</b>
Приложение 3.	Рекомендованные ВОЗ определения случаев заболеваний	<b>211</b>
Приложение 4.	Процедуры аспирации селезенки и классификация паразитов	<b>215</b>
Приложение 5.	Выполнение диагностического экспресс-теста rK39	<b>219</b>
Приложение 6.	Стоимость лекарств, применяемых в настоящее время для лечения лейшманиоза	<b>223</b>

---

# Члены Комитета экспертов, временные консультанты, секретариат

## Члены Комитета<sup>1</sup>

Профессор Richard W. Ashford, бывший профессор паразитологии и биологии переносчиков в Ливерпульской школе тропической медицины, Соединенное Королевство

Д-р Caryn Vern (Докладчик), отделение паразитарных болезней и малярии, Центр глобального здравоохранения, Центры контроля болезней и профилактики, Атланта, Джорджия, США

Профессор Marleen Voelaert, отдел общественного здравоохранения, Институт тропической медицины, Антверпен, Бельгия

Заслуженный профессор Anthony Bryceson (Председатель), Отдел инфекционных и тропических болезней, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство

Д-р François Chappuis, отделение Международной и гуманитарной медицины, госпитали при Женевском университете, Швейцария

Профессор Simon Croft, отделение инфекционных и тропических болезней, Лондонская школа гигиены и тропической медицины, Соединенное Королевство

---

<sup>1</sup> Не могли присутствовать: профессор Yahya Dowlati, Исследовательский и учебный центр кожных болезней и лепры, Тегеранский университет медицинских наук, Исламская Республика Иран; д-р Elizabeth F. Rangel, Институт Освальда Круза/Фонд Освальда Круза, Рио-де-Жанейро, Бразилия.

- Профессор Jean-Pierre Dedet, Университет Монпелье 1 и Национальный координационный центр исследований Leishmania, Монпелье, Франция
- Д-р Philippe Desjeux, Институт всемирного здоровья, Сан-Франциско, Калифорния, США
- Д-р Luigi Gradoni, отдел инфекционных, паразитарных болезней и болезней, вызванных расстройством иммунитета, Istituto Superiore di Sanità, Рим, Италия
- Профессор Robert R. Killick-Kendrick, бывший профессор от-деления биологии, Королевский колледж в Силвуд-Парке, Аскот, Беркшир, Соединенное Королевство
- Профессор Elmer Alejandro Llanos-Cuentas, Институт тропической медицины имени Александра фон Хумбодта, Перуанский университет Кайетано Эредиа, Лима, Перу
- Д-р Rogelio López-Vélez, подразделение тропической медицины и клинической паразитологии, отделение инфекционных болезней, Hospital Ramón y Cajal, Мадрид, Испания
- Профессор Farrokh Modabber, Лекарства для лечения “забытых” заболеваний, Женева, Швейцария
- Профессор Suman Rijal, Институт медицинских наук Койрала, Джаран, Сунсари, Непал
- Профессор Afif Ben Salah, Лаборатория эпидемиологии, Туни-сский институт Пастера, Тунис-Бельведер, Тунис
- Д-р Roopam Salotra, Институт патологии, индийский Совет медицинских исследований, кампус госпиталя Сафдард-жунга, Нью-Дели, Индия
- Профессор Nancy Gore Saravia (*вице-председатель*), науч-ный руководитель, Сотрудничающий Центр ВОЗ по вопро-сам лейшманиоза, научный руководитель CIDEIM, Кали, Колумбия
- Профессор Jeffrey Jon Shaw, отделение паразитологии, Уни-верситет Сан-Паулу, Бразилия
- Профессор Shyam Sundar (*содокладчик*), Институт медицин-ских наук, Университет Банарас Хинду, Варанаси, Индия
- Заслуженный профессор Chandreshwar P. Thakur, Медицинс-кий колледж в Патна, Индия

Д-р Dinesh Mondal, Международный Центр исследования диарейных заболеваний, Дхака, Бангладеш

Профессор Guilherme L. Werneck, Факультет эпидемиологии, Федеральный университет Рио-де-Жанейро, Бразилия

### **Консультанты**

Профессор Hannah Akuffo, Королевский институт и Шведское международное агентство развития, Стокгольм, Швеция

Д-р Abraham Aseffa, заместитель директора, Научно-исследовательский институт Армаэр Хансен, Аддис-Абеба, Эфиопия

Д-р Pierre Buffet, Служба паразитологии, Pitié-Salpêtrière Hospital и UMR945 INSERM, Париж 6 Университет, Париж, Франция

Д-р Dia-Eldin Elnaiem, Университет штата Мэриленд, Восточное побережье, Принцесса Анна, Мэриленд, США

Профессор Nirmal K. Ganguly, индийский Совет медицинских исследований, Нью-Дели, Индия

Д-р Ahmed Mudawi Musa Mohammed, Институт эндемических заболеваний, Хартумский университет, Судан

Д-р Koert Ritmeijer, Амстердамский университет, Нидерланды

### **Руководители сотрудничающих центров ВОЗ**

Д-р Carmen Cañavate, Сотрудничающий центр ВОЗ по вопросам лейшманиоза, Медицинский институт Карла III, Маджадахонда, Мадрид, Испания

Профессор Hechmi Louzir, Сотрудничающий центр ВОЗ по вопросам лейшманиоза, Институт Пастера, Тунис, Тунис

### **Представители региональных бюро ВОЗ**

Д-р R. Andraghetti, медицинский инспектор, подразделение инфекционных болезней, Региональное бюро ВОЗ в Европе, Копенгаген, Дания

Д-р D. Argaw Dagne, медицинский инспектор, страновое бюро ВОЗ, Аддис-Абеба, Эфиопия

Д-р R. Ben Ismail, медицинский инспектор, отдел инфекционных болезней, региональное бюро ВОЗ для Восточного Средиземноморья, Каир, Египет

Д-р S. Bhattacharya, отдел инфекционных болезней, региональное бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Нью-Дели, Индия

Д-р R. Gusmao, медицинский инспектор, отдел инфекционных болезней, ВОЗ Панамериканская организация здравоохранения, Рио-де-Жанейро, Бразилия

### **Секретариат ВОЗ**

Д-р J. Alvar, медицинский инспектор, Программа исследований лейшманиоза, Инновационный и интенсивный контроль болезней, отдел “забытых” тропических болезней

Д-р B. Arana, медицинский инспектор, Специальная программа исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням

Д-р M. den Boer, Программа исследований лейшманиоза, Инновационный и интенсивный контроль болезней, отдел “забытых” тропических болезней (*временный консультант*)

Д-р J. Jannin, координатор, Инновационный и интенсивный контроль болезней, отдел “забытых” тропических болезней

Профессор G. Matlashewski, руководитель, Специальная программа исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням

Д-р P. Olliaro, руководитель, Специальная программа исследований и подготовки специалистов по тропическим болезням

Д-р R. Velayudhan, Экология и контроль переносчиков, отдел борьбы с “забытыми” тропическими болезнями

Д-р L. Savioli, директор, отдел “забытых” тропических болезней

Профессор I.D. Vélez, Программа исследований лейшманиоза, Инновационный и интенсивный контроль болезней, отдел “забытых” тропических болезней (*временный консультант*)

---

## Акронимы и сокращения

БЦЖ	бацилла Кальмета – Герена, вакцина БЦЖ
ДДТ	дихлордифенилтрихлорэтан
ELISA	твёрдофазный иммуноферментный анализ
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
IFAT	реакция непрямо́й иммунофлюоресценции антител
IL	интерлейкин
NNN	среда Нови – Николя – Макнила для культивирования лейшманий
PCR	полимеразная цепная реакция
PKDL	посткалаазарный кожный лейшманиоз
TNF	фактор некроза опухолей
США	Соединенные Штаты Америки
USAMRU	Подразделение медицинских исследований Армии США
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
WHOPES	схема ВОЗ для оценки пестицидов

---

# Введение

Лейшманиоз все еще остается одной из самых игнорируемых в мире болезней, поражающей преимущественно беднейших из бедных, главным образом в развивающихся странах; предполагается, что 350 млн. человек подвержены риску инфицирования лейшманиозом, и ежегодно выявляются около 2 млн. новых случаев заболевания. За прошедшие 10 лет был совершен очень важный научный прорыв в лечении, диагностике и профилактике лейшманиоза, а цены на несколько ключевых лекарств снизились. Эти разработки способствовали претворению в жизнь устойчивых национальных и региональных программ борьбы с лейшманиозом; однако функционирующие программы борьбы с этим заболеванием все еще редки, и уровень смертности и заболеваемости от лейшманиоза в мире обнаруживает вызывающую беспокойство повсеместную тенденцию.

Стратегической вехой стало принятие в 2007 году Всемирной ассамблеей здравоохранения резолюции 60.13 по борьбе с лейшманиозом. Эта резолюция призывает к созданию условий, которые позволят ВОЗ возглавить процесс обеспечения технической помощи, необходимой для инициирования, поддержания и расширения программ борьбы с лейшманиозом. Одна из рекомендаций заключалась в разработке руководящих принципов по профилактике и лечению лейшманиоза, а также в обновлении Технического доклада ВОЗ по борьбе с лейшманиозом, подготовленного Комитетом экспертов ВОЗ в 1990 году. С этой целью Комитет экспертов повторно собрался в Женеве 22–26 марта 2010 года с целью пересмотра руководящих принципов 1990 года. В представленной здесь новой редакции нашли отражение самые последние научные и другие актуальные разработки в области изучения лейшманиоза.

Это пересмотренное и обновленное издание включает новые рекомендации по лечению висцерального и кожного лейшманиоза, рекомендации по применению быстрых диагностических тестов, подробности, касающиеся лечения ко-инфекции *Leishmania* – ВИЧ, и рассмотрение социальных факторов и климатических изменений в качестве факторов

риска повышенного распространения болезни. Рекомендации в области научных исследований включают углубление эпидемиологических знаний о болезни и проведение клинических исследований, цель которых – восполнить отсутствие схем лечения кожного и кожно-слизистого лейшманиоза и посткалаазарного кожного лейшманиоза (PKDL), обоснованность которых подтверждалась бы фактическими данными.

Наиболее важный вывод экспертов состоит в том, что надлежащий контроль в отношении лейшманиоза во всем мире может быть осуществлен с помощью доступных в настоящее время лекарств и диагностических инструментов. Однако в соответствии с резолюцией также была признана крайняя недостаточность финансирования, политических обязательств и национального и международного сотрудничества. ВОЗ со всей решительностью намерена взять на себя руководство в создании эффективных программ контроля в пораженных болезнью регионах, где они особенно остро необходимы. Настоящий доклад не только содержит четкое руководство по претворению в жизнь этих программ, но также призван повысить уровень осведомленности относительно глобальной проблемы лейшманиоза и неуделения должного внимания этой болезни.



---

# 1. История вопроса

На исходе XIX века Cunningham, Borovsky, Leishman, Donovan, Wright, Lindenberg и Vianna независимо друг от друга идентифицировали паразита, вызывающего лейшманиоз, которому Ronald Ross дал родовое название *Leishmania*. В 1904 году Cathoire и Laveran обнаружили *Leishmania* у детей с инфантильной селезеночной анемией. Nicolle назвал паразита *L. infantum*, в 1908 году в Тунисе он установил, что его резервуаром являются собаки, и культивировал его в лаборатории. В 1912 году Carini идентифицировал *Leishmania* в поражениях слизистых оболочек пациентов с лейшманиозом в Бразилии. В 1914 году русские ученые Yakimoff и Shakor установили различие между паразитами, вызывавшими сухую городскую и мокрую сельскую формы кожного лейшманиоза в Центральной Азии. Bramachari описал PKDL в Индии в 1922 году. В начале 1940-х годов Swaminath, Shortt и Anderson в Индии и Adler и Berg в Палестине продемонстрировали перенос *L. donovani* и “*L. tropica*” (вероятно, *L. major*) москитами рода *Phlebotomus*. Постепенно клинические и географические особенности заболевания человека были дополнены исследованиями животных – резервуаров и переносчиков, исследованиями, касающимися поведения *Leishmania* в подопытных животных и экологии природных циклов лейшманиоза; тем самым была создана прочная база для классификации возбудителя и понимания механизма переноса инфекции к человеку. Изучение генетики видообразования стало возможным после введения иммуноферментного анализа в 1970-х годах и ДНК-гибридизации в начале 1980-х годов.

Оригинальные методы, демонстрирующие наличие амастиготных форм в мазках селезеночных аспиратов и в кожных поражениях при диагностике лейшманий все еще являются эталонными методами. В 1990-е годы обнаружение ДНК кинетопластов с помощью полимеразной цепной реакции (PCR) значительно повысило чувствительность метода и позволило осуществлять диагностику видов в образцах ткани и в крови. Ранние иммунодиагностические тесты и альдегидный тест были недостаточно чувствительны и недостаточно специфичны,

и в 1970-х годах они были заменены методом непрямой иммунофлюоресценции и твердофазным иммуноферментным анализом (ELISA); эти методы в свою очередь были заменены в полевых условиях двумя методами, не требующими лабораторного оборудования: прямая агглютинация промастиготных форм в 1980-х годах, а в середине 1990-х годов – иммунохроматографическое обнаружение клонированного рекомбинантного К39 антигена с применением экспресс-пробы с импрегнированным субстратом.

Трехвалентные препараты сурьмы начали применять для лечения кожного и кожно-слизистого лейшманиоза Vianna в Бразилии в 1912 году, а в 1915 году эти препараты стали применять для лечения висцерального лейшманиоза Di Cristina и Caronia в Италии. В 1922 году Bramachari ввел в практику применение стибамина мочевины, одного из ряда значительно более безопасных пентавалентных препаратов сурьмы, который остается главным средством лечения всех форм лейшманиоза. Известно было, что исцеляющая доза различалась по странам, но однако отсутствие клинических испытаний и опасение вызвать интоксикацию обусловили применение неэффективных схем лечения. В 1970-х в Кении и в 1980-х в Бихаре (Индия) стало увеличиваться число пациентов с висцеральным лейшманиозом, которые не реагировали на применяемое лечение, и оказалось, что изоляты *Leishmania* (популяции паразитов, относящихся к одному и тому же (под)виду) были устойчивы к препаратам сурьмы. Потребность в более безопасных, более эффективных лекарственных средствах побудила к поиску новых соединений, в результате в качестве средств лечения висцерального лейшманиоза были впервые зарегистрированы липосомный амфотерицин В в 1996 году, милтефозин в 2004 году и паромомицин в 2006 году.

В 1920–1923 годы McCombie Young осуществлял контроль тяжело-го постгриппозного обострения эпидемии кала-азар (висцерального лейшманиоза) в Ассаме путем выявления случаев заболеваний и транспортировки пациентов в лечебный центр, где более 80 тыс. больных внутривенно вводили препараты трехвалентной сурьмы дважды в неделю в течение 3 месяцев. Эти действия оказались эффективными с точки зрения затрат и явились значительным достижением общественного здравоохранения. В 1940 годы опрыскивание норок песчанок инсектицидом обеспечивало контроль зоонозного кожного лейшманиоза в эндемичных районах Туркменистана, но оказалось безуспешным в Иране. Крупномасштабную борьбу с переносчиками лейшманиоза с применением остаточных инсектицидов начали проводить в 1950-е годы, и их использование в совокупности с выявлением случаев заболеваний и лечением пациентов обусловило успешный контроль антропонозного кожного лейшманиоза в СССР и Центральной Азии, хотя в последние

годы в некоторых районах Центральной Азии были отмечены случаи рецидивов. В то же время лейшманиоз почти исчез в некоторых частях Ближнего Востока и в Индии вследствие опрыскивания антималярийными инсектицидами. В 1970-е годы с целью контроля зоонозного кожного лейшманиоза в Узбекистане песчанки были ликвидированы посредством отравления, а места их обитания были уничтожены путем многократного физического разрушения нор и популяций москитов с помощью тяжелых гусеничных тракторов с последующим затоплением. Наиболее успешная кампания борьбы с висцеральным лейшманиозом с применением контроля носителей болезни была осуществлена в восточном Китае с 1950-х по 1980-е годы; в ходе этой кампании проводилось обязательное уничтожение собак, сопровождавшееся опрыскиванием жилищ остаточными инсектицидами, выявлением случаев заболеваний и лечением пациентов.

Вызываемый *L. donovani* эпидемический антропонозный висцеральный лейшманиоз в бассейне Ганга – Брахмапутры в Индии, который почти исчез в период реализации программы ликвидации малярии в 1950-е годы, вновь возник в 1970-е годы, демонстрируя продолжительную устойчивость. Эндемический висцеральный лейшманиоз вызвал эпидемии в Кении в 1950-е и 1960-е годы, а также, в дополнение к гражданской войне, в Судане в 1980-е и 1990-е годы, в результате которых умерли тысячи людей. Эпидемия также распространилась на Эфиопию. О случаях одновременного инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) впервые сообщили в странах Европейского Средиземноморья в середине 1980-х годов, и затем такое ко-инфицирование динамично распространилось и на другие регионы. Висцеральный лейшманиоз характеризуется атипичными клиническими проявлениями как условно-патогенная инфекция у взрослых с ВИЧ, с высоким уровнем рецидивов и высокой смертностью. Распространенность зоонозного висцерального лейшманиоза увеличилась в некоторых странах Южной Америки; болезнь становится урбанизированной. Гражданская война привела к эпидемии, вызвавшей сотни тысяч случаев заболеваний кожным лейшманиозом, возбудителем которого была *L. tropica*, в Кабуле (Афганистан) в 1990-е годы; за этой эпидемией последовали крупные вспышки эпидемий, вызванных *L. major*, в лагерях беженцев в Пакистане. *Leishmania braziliensis* и другие виды, ранее считавшиеся паразитами лесов Южной Америки, адаптировались в местностях, где леса были вырублены, найдя новых переносчиков и хозяев-носителей, что привело к повышению численности городских форм кожного и кожно-слизистого лейшманиоза в Бразилии и других странах Южной Америки.



---

## 2. Лейшманиоз у людей

### 2.1 Клинические формы

#### 2.1.1 Висцеральный лейшманиоз Старого Света

Висцеральный лейшманиоз вызывается комплексом паразитов *L. donovani* – *L. infantum* (см. раздел 2.3.4, рисунок 1 и таблицу 1). Сообщалось о нескольких случаях болезни, вызванных *L. tropica*. В большинстве случаев инфекции бессимптомны, хотя продолжительное последующее наблюдение показывало, что у некоторых жертв в конце концов развивается клинический висцеральный лейшманиоз. Недостаточное питание и иммуносупрессия, особенно в случае ВИЧ-инфекции, являются факторами, предрасполагающими к клинической болезни. Висцеральный лейшманиоз может быть эндемическим, спорадическим или эпидемическим, с различными клиническими проявлениями в каждой ситуации.

В районах, эндемичных по висцеральному лейшманиозу, для болезни характерно относительно хроническое течение, и она поражает в основном детей. До недавнего времени возрастная группа, наиболее поражаемая эндемическим висцеральным лейшманиозом, вызываемым *L. infantum* в Южной Европе, Северной Африке и Западной и Центральной Азии, составляла 1–4 года. Однако с появлением риска ВИЧ-инфицирования и активизацией применения иммуносупрессии при проведении трансплантации и химиотерапии около половины случаев лейшманиоза в Европе теперь приходится на взрослых людей. В эндемичных районах Восточной Африки и Индии наибольшая частота случаев лейшманиоза отмечается у детей и молодых людей. По сообщениям, во многих странах лейшманиоз поражает чаще мужчин, чем женщин (см. разделы 2.6 и 3.7). Инкубационный период варьируется от 10 дней до срока, превышающего 1 год, и начало болезни обычно протекает постепенно. Типичными симптомами являются лихорадка, недомогание, дрожь или озноб, потеря веса, анорексия и дискомфорт в подреберной области слева. Типичными клиническими признаками

являются неболезненная при дотрагивании спленомегалия, с гепатомегалией или без нее, истощение и бледность слизистых оболочек. Может выявляться лимфаденопатия (особенно в Судане), которая может оказаться единственным клиническим проявлением. Потемнение кожи лица, кистей рук, стоп и живота обычно наблюдается в Индии (название лейшманиоза на языке хинди, *кала-азар*, означает «черная лихорадка» или «смертельная лихорадка»). В Судане и в редких случаях в Восточной Африке у больных могут образоваться кожные узелки или изъязвления либо поражения слизистых, содержащие *Leishmania*. Признаки недоедания (отеки, изменения кожи и волос) появляются по мере прогрессирования болезни. Типичны интеркуррентные инфекции.

Спорадический висцеральный лейшманиоз может развиваться у лиц любого возраста, не относящихся к коренному населению, которые оказались в эндемичном районе. В таких случаях заболевание может быть острым, с внезапной вспышкой лихорадки, инкубационный период может длиться от 3 недель до 2 лет с момента заражения. Болезнь может быстро прогрессировать, ее симптомы – озноб, лихорадка, которая имеет волнообразный характер, часто с двумя пиками в течение дня, профузное потоотделение, быстрая потеря веса и сильнейшее недомогание. У этих пациентов выше вероятность развития редких осложнений – тяжелой острой гемолитической анемии, острой почечной недостаточности и кровоизлияния в слизистых оболочках.

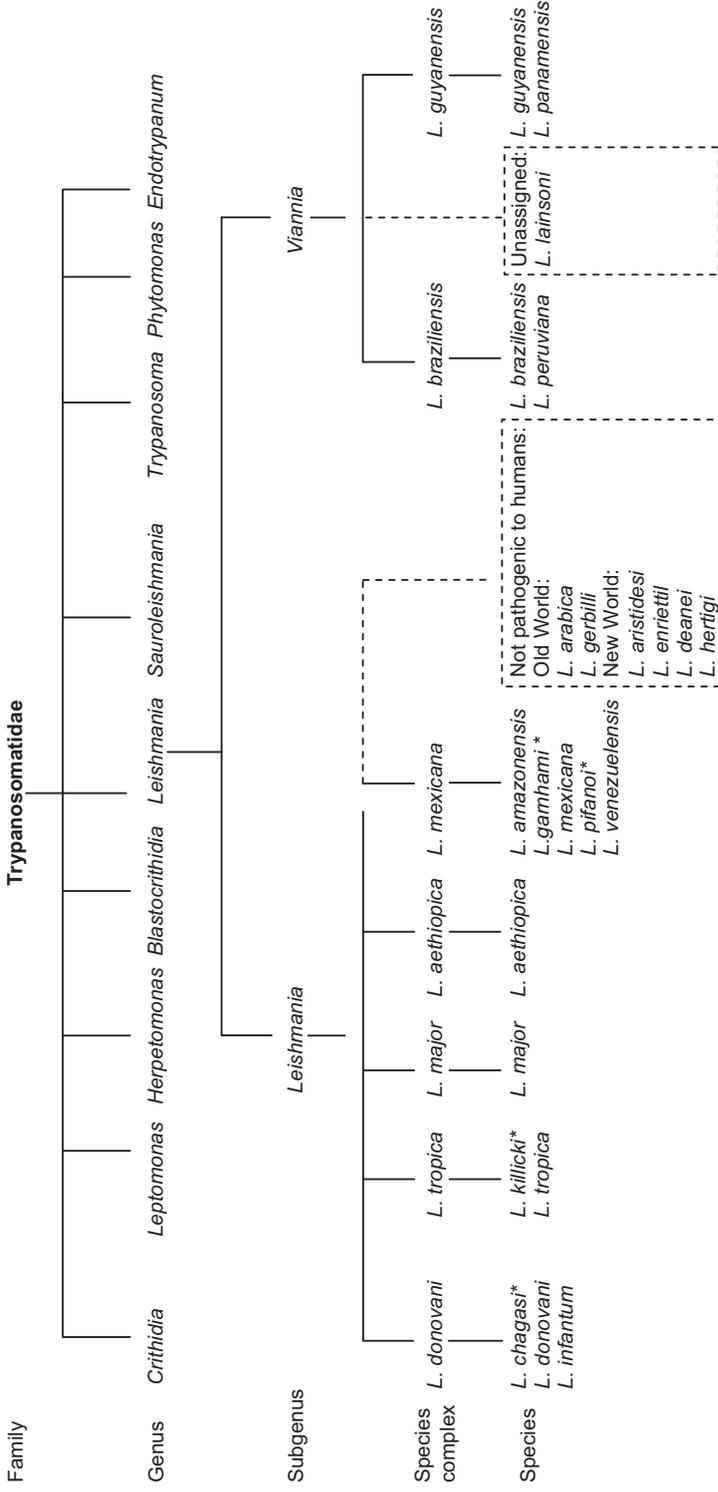
Эпидемическому антропонозному (передающемуся от человека к человеку) висцеральному лейшманиозу подвержены люди всех возрастов, за исключением тех, кто приобрел иммунитет во время предшествующей эпидемии. Возможны острые формы, и смертность обычно высокая.

Совместная инфекция с ВИЧ изменила классическую картину висцеральной и других форм лейшманиоза. (См. разделы 2.1.11 и 3.2.4.)

### 2.1.2 **Кожный лейшманиоз Старого Света**

Клинические признаки кожного лейшманиоза, как правило, различаются по регионам и в пределах одних и тех же регионов, что обусловлено инфицированием разными видами паразита или типом соответствующего зоонозного цикла, иммунологическим статусом, а также, возможно, генетически детерминированными реакциями пациентов. «Классическое» поражение начинается с образования папулы или узелка в месте инокуляции; оно медленно растет, и окончательный размер достигается по меньшей мере через неделю. В центре образуется корка, которая может отпасть, обнажая язву диаметром до 5 см с приподнятыми краями и различной степенью отвердения вокруг, язва постепенно заживает в течение нескольких месяцев или нескольких лет, оставляя вдавленный

Рисунок 1.  
Таксономия *Leishmania*



\* Статус вида находится в стадии обсуждения. *L. chagasi* в Новом Свете – это тот же вид, что *L. infantum*.

Таблица 1.

***Leishmania*, обнаруживаемые в организме человека**

Подрод	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Leishmania)</i>	<i>L. (Viannia)</i>	<i>L. (Viannia)</i>
Старый Свет	<i>L. donovani</i> <i>L. infantum</i>	<i>L. major</i> <i>L. tropica</i> <i>L. killicki</i> <sup>a</sup> <i>L. aethiopica</i> <i>L. infantum</i>		
Новый Свет	<i>L. infantum</i>	<i>L. infantum</i> <i>L. mexicana</i> <i>L. pifano</i> <sup>a</sup> <i>L. venezuelensis</i> <i>L. garnhami</i> <sup>a</sup> <i>L. amazonensis</i>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. guyanensis</i> <i>L. panamensis</i> <i>L. shawi</i> <i>L. naiffi</i> <i>L. lainsoni</i> <i>L. lindenbergi</i> <i>L. peruviana</i> <i>L. colombiense</i> <sup>b</sup>	<i>L. braziliensis</i> <i>L. panamensis</i>
Основной тропизм	Висцеротропные	Дерматотропные	Дерматотропные	Мукотропные

<sup>a</sup> Статус вида в стадии обсуждения.

<sup>b</sup> Таксономическое положение в стадии обсуждения.

рубец с измененной пигментацией. На краях поражения нередко образуются сателлитные узелки. Клиницистам следует знать, что возможны самые разнообразные клинические проявления болезни.

Возбудителями кожного лейшманиоза в Старом Свете являются пять видов *Leishmania*: *L. infantum*, *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica* и *L. donovani*.

Вызываемые *L. infantum* кожные поражения обнаруживаются во всех зонах распространения возбудителя, в наибольшей степени в Средиземноморском бассейне. *Leishmania infantum* – наиболее часто выявляемый возбудитель кожного лейшманиоза в Южной Европе. Наиболее часто наблюдаемые поражения представляют собой единичные узелки с незначительным воспалением, хотя также встречаются типичные изъязвления. В отсутствие иммуносупрессии нет никаких признаков висцерального лейшманиоза или наличия его в анамнезе. Поражения заживают спонтанно, в пределах примерно 1 года, и по-видимому, обеспечивают иммунитет. *Leishmania tropica* также выявляется в Греции.

Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. tropica* (ранее известный как антропонозный или городской антропонозный кожный лейшманиоз), характеризуется образованием бесцветных, часто множественных сухих изъязвлений кожи, которые обычно заживают спонтанно, в пределах примерно 1 года или иногда в течение более длительного времени;

заживление нередко ведет к образованию обезображивающих рубцов. Инкубационный период обычно составляет 2–8 месяцев.

Лейшманиоз рецидивирующий, также известный как волчаночный или туберкулоидный – это хроническая форма антропонозного кожного лейшманиоза, которая может длиться в течение многих лет. Медленно прогрессирующие поражения, обычно на открытых участках кожи, характеризуются образованием рубцов с периферической активностью. Если лечение не проводится, болезнь разрушительна и вызывает обезображивание. Низкое количество амастиготных форм в поражении может легко привести к задержке установления диагноза или к ошибочному диагнозу.

Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. major* (ранее известный как зоонозный или сельский зоонозный кожный лейшманиоз), подобно другим формам кожного лейшманиоза, безболезненный, если поражения неосложненные. Поражения нередко сильно воспалены и изъязвлены и исцеляются в пределах 2–8 месяцев. Нередко они многочисленны, особенно у не обладающих иммунитетом иммигрантов, переходят в сливающиеся формы и подвергаются вторичному инфицированию. Такие поражения часто медленно заживают и могут оставлять большие обезображивающие или приводящие к нетрудоспособности шрамы. Инкубационный период нередко длится менее 4 месяцев.

Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. aethiopica*, индуцирует в основном локализованные кожные узелковые поражения; менее часто этот возбудитель индуцирует ороназальный лейшманиоз, который деформирует ноздри и губы, или диффузный кожный лейшманиоз (см. раздел 2.1.4). Большинство поражений развиваются медленно и могут распределяться локально. Изъязвление происходит поздно или отсутствует. Спонтанное заживление обычно происходит в пределах 2–5 лет.

### 2.1.3 **Мукозный лейшманиоз Старого Света**

Лейшманиозные поражения слизистых редко наблюдаются в Старом Свете, но их может вызывать любой вид. У пациентов с висцеральным лейшманиозом или PKDL в Индии или в Судане, а также у пациентов с одновременным ВИЧ-инфицированием могут развиваться поражения слизистых во рту или в носовой полости или слизистых на гениталиях. Поражения щечных слизистых или гортани, вызываемые *L. infantum*, *L. major* и *L. tropica*, могут обнаруживаться у пожилых людей или людей с малыми формами иммуносупрессии. Поражения гортани могут стать хроническими и могут ошибочно диагностироваться как раковое заболевание.

#### 2.1.4 **Диффузный кожный лейшманиоз Старого Света**

Диффузный кожный лейшманиоз вызывается *L. aethiopica* и характеризуется широко диссеминированными кожными пятнами, папулами, узелками или бляшками или диффузной инфильтрацией кожи, особенно на поверхностях экстензоров (мышц-разгибателей) конечностей и на лице, где утолщение бровей и ушных мочек может напоминать лепроматозную лепру. Какие-либо изъязвления отсутствуют. Поражение слизистых оболочек ограничивается краями ноздрей и губ. Эта болезнь не излечивается спонтанно, а после лечения нередко возникают рецидивы (см. раздел 3.2.3). Ассоциированный с иммуносупрессией диффузный кожный лейшманиоз, вызываемый другими видами *Leishmania*, может выявляться у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией и у людей с другими формами иммуносупрессии (например, у реципиентов трансплантатов). Могут обнаруживаться атипичные признаки болезни, такие как изъязвление.

#### 2.1.5 **Висцеральный лейшманиоз Нового Света**

В Новом Свете выявляется эндемический или спорадический висцеральный лейшманиоз (см. разделы 4 и 5). Этиологическим агентом является *L. infantum*, а болезнь клинически подобна той, которая индуцируется *L. infantum* в Старом Свете (см. раздел 2.1.1). Большинство случаев заболевания выявляется у детей младше 10 лет, но взрослых болезнь тоже нередко поражает в очагах недавнего интродуцирования. Случаи PKDL чрезвычайно редки. В Бразилии бессимптомные инфекции и мягкие формы болезни встречаются чаще, чем полностью проявленный висцеральный лейшманиоз. Длительное последующее наблюдение показало, что некоторые люди остаются бессимптомными или спонтанно выздоравливают после мягкой формы болезни, тогда как у других в тех же условиях в конце концов развивается клинический висцеральный лейшманиоз. Факторы риска, обуславливающие прогрессирование до висцерального лейшманиоза, включают недостаточное питание, генетические факторы и другие инфекционные болезни. Возрастает число сообщений о сопутствующих ВИЧ-инфекциях.

#### 2.1.6 **Кожный лейшманиоз Нового Света**

На Американском континенте широкий диапазон клинических проявлений обусловлен многими филогенетически различающимися видами *Leishmania*. Хотя некоторые клинические проявления чаще ассоциированы с конкретным видом или подвидом, ни одно из них не является уникальным для определенного вида. Кроме того, существенная, но изменчивая доля инфекций бессимптомна. Клинические формы включают локализованные, диссеминированные, диффузные и атипичные кожный

и кожно-слизистый лейшманиозы. Клинические особенности и виды, являющиеся возбудителями, описаны ниже, а данные о географическом распределении, об известных и предположительных переносчиках и резервуарах резюмированы в разделе 4.1.

Локализованный кожный лейшманиоз вызывается многими видами подродов как *Leishmania*, так и *Viannia*, преобладание которых варьируется в пределах региона Американского континента. Поражения могут появляться в любой части тела, но первоначально обычно возникают в месте инокуляции в виде пятен, затем образуются папулы (бугорки), которые изъязвляются и увеличиваются до типичного кратерообразного поражения круглой или овальной формы или преобразуются в узелковые элементы. Поражения могут развиваться неделями, месяцами или даже годами после инфицирования. Первичные поражения могут быть единичными или множественными. Заболевание лимфатической системы проявляется в форме лимфаденита или лимфаденопатии, оно характерно для поражений, вызываемых видами подрода *Viannia*. Поражения, вызываемые *L. Mexicana*, часто заживают спонтанно в течение 3–4 месяцев, в то время как поражения, вызываемые видами подрода *Viannia L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* и *L. peruviana*, могут исцелиться без лечения через 6 месяцев. Могут отмечаться вторичные кожные или мукозные поражения; заболевание слизистых оболочек чаще всего ассоциировано с инфекцией *L. braziliensis* и *L. panamensis*, но может быть и следствием инфицирования другими видами.

Кожный лейшманиоз, вызванный *L. infantum*, видом, который обычно ассоциируется с висцеральным лейшманиозом, часто оказывается атипичным. Поражения представляют собой локализованные узелки или бугорки, которые соответствуют клиническому спектру поражений, вызываемых дерматотропными видами Нового Света. Индуцируемый *L. infantum* кожный лейшманиоз фиксируется главным образом в Центральной Америке и обнаруживается в районах, эндемичных по висцеральному лейшманиозу, у детей старшего возраста и молодых взрослых, в то время как висцеральный лейшманиоз выявляется преимущественно у детей в возрасте до 5 лет.

#### 2.1.7 **Кожно-слизистый лейшманиоз Нового Света**

Термин «кожно-слизистый лейшманиоз» правильно применять только к болезни Нового Света, которая вызывается главным образом *L. braziliensis* и *L. panamensis* (оба вида относятся к подроду *Viannia*). Большинство случаев выявляется в Боливии, Бразилии и Перу. Основная особенность видов, вызывающих кожно-слизистый лейшманиоз, состоит в том, что они индуцируют образование метастазов в слизистых

оболочках полости рта и верхних дыхательных путей посредством лимфатической или гематогенной диссеминации. Сообщалось о выявлении аналогичных заболеваний, вызываемых другими видами *Leishmania*, у пациентов с подавленным иммунитетом.

Исследования, проводившиеся в Бразилии, показали, что кожно-слизистый лейшманиоз может сохранять персистентность от нескольких месяцев до 20 и более лет после кожного поражения. Недоедающие молодые мужчины-мигранты входят в особую группу риска. Другие факторы риска включают: место первичного поражения, располагающееся выше талии, множественные или крупные первичные поражения или замедленное заживление первичного кожного лейшманиоза. Всегда присутствуют назальные поражения с образованием узелков и инфильтрацией передней хрящевой перегородки, это приводит к закупорке ноздрей и позднее к перфорации перегородки с коллапсом и к расширению носа.

Кожа носа может быть утолщенной, распухшей и гиперемичной. У трети пациентов поражаются другие участки, а именно (в порядке убывающей частоты): глотка, небо, гортань, трахея и верхняя губа. Нередки случаи локальной лимфаденопатии. В конечной стадии наблюдаются тяжелые калечащие повреждения с закупоркой и разрушением носа, глотки и гортани. Кожно-слизистый лейшманиоз почти никогда не излечивается спонтанно. Часто возникают вторичные бактериальные инфекции, наиболее распространенная причина смерти – интеркуррентная пневмония.

#### 2.1.8 **Диффузный кожный лейшманиоз Нового Света**

Диффузный кожный лейшманиоз Нового Света клинически и патологически подобен соответствующему заболеванию Старого Света. Обычно нет никаких поражений слизистых оболочек. Болезнь не излечивается спонтанно. Первоначально болезнь реагирует на стандартное лечение, но рецидивирует и в дальнейшем не реагирует на проводимое лечение. Диффузный кожный лейшманиоз ассоциирован только с *L. Mexicana* и *L. amazonensis*. Необычный очаг болезни выявлен в Доминиканской Республике.

#### 2.1.9 **Диссеминированный кожный лейшманиоз**

Диссеминированный кожный лейшманиоз проявляется в виде занимающих обширные участки многочисленных узелковых или изъязвленных поражений; болезнь была описана в ассоциации с инфекциями *L. braziliensis*, *L. panamensis*, *L. guyanensis* и *L. amazonensis*. Могут возникать от 20 с лишним до сотен кожных поражений с распространением или без распространения на слизистые оболочки. Замедленного типа

реакция сверхчувствительности на антиген *Leishmania* и гуморальный иммунный ответ интактны, и поражения частично реагируют на лечение препаратами сурьмы и милтефозином.

#### 2.1.10 **Посткалаазарный кожный лейшманиоз**

PKDL обнаруживается во всех районах, эндемичных по *L. donovani*, но в наибольшей степени распространен в Восточной Африке и на Индийском субконтиненте, где примерно у 50% и 10% пациентов с кала-азар, соответственно, развивается данная патология. Сообщалось, что в Индии частота заболеваний снижается. PKDL обычно возникает в течение периода от 6 месяцев до 1 года или более лет после кажущегося излечения висцерального лейшманиоза, но может обнаружиться раньше или даже одновременно с висцеральным лейшманиозом в Судане. В анамнезе могут отсутствовать предшествующие заболевания лейшманиозом. Гипопигментированные или эритематозные пятна на любой части тела позднее могут стать папулезными или узелковыми и инфильтрирующими, особенно на лице. Пятна нередко путают с поражениями витимиги или лепры. PKDL может также поражать щечные слизистые оболочки и слизистые гениталий и конъюнктиву. PKDL излечивается спонтанно, пропорционально числу случаев заболевания в Африке, но редко (если вообще это имеет место) у пациентов в Индии.

В Судане были описаны три степени тяжести PKDL:

Степень 1: рассеянная макулопапулезная или узелковая сыпь на лице с наличием или отсутствием поражений на коже верхней части грудной клетки или рук.

Степень 2: плотная макулопапулезная или узелковая сыпь, покрывающая большую часть лица и распространяющаяся на грудь, спину, верхние части рук и ног, рассеянные поражения присутствуют только на предплечьях и голенях.

Степень 3: плотная макулопапулезная или узелковая сыпь, охватывающая большинство частей тела, включая кисти рук и стопы; могут быть поражены слизистые оболочки губ и неба.

Не существует стандартной системы классификации степеней тяжести PKDL, которая применялась бы на Индийском субконтиненте.

#### 2.1.11 ***Leishmania* и сопутствующая ВИЧ-инфекция**

ВИЧ и *Leishmania* усиливают друг друга, оказывая пагубное воздействие на организм. У ВИЧ-инфицированных пациентов вероятность развития висцерального лейшманиоза повышается, при этом нарушается реакция пациентов на антиретровирусное лечение. В целом у пациентов со смешанной инфекцией (ВИЧ – висцеральный лейшманиоз)

наблюдаются манифестации болезни, описанные в разделе 2.1.1, хотя спленомегалия выявляется менее часто (80% в сопоставлении с 97% в одной серии). У пациентов с глубокой иммуносупрессией могут быть инфицированы атипичные участки, включая желудочно-кишечный тракт, перитонеальное пространство, легкие, плевральную полость и кожу. Поражение пищевода может привести к дисфагии, то есть к расстройству глотания, которое необходимо отличать от других причин эзофагита, например, кандидоза.

При кожном лейшманиозе у больных СПИДом в Новом Свете обнаруживаются множественные полиморфные и рецидивирующие поражения. Сообщалось о диффузной кожной и PKDL-формах, ассоциированных с висцеральным лейшманиозом.

Диагностика и лечение пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией описаны в разделах 3.1.5 и 3.2.4 соответственно.

## 2.2 Патология

### 2.2.1 Общая патология

Разные болезни индуцируются различными видами *Leishmania*, а патогенность отдельных видов варьирует в разных человеческих популяциях. Общеизвестным является то, что контроль *Leishmania* в пределах организма хозяина опосредован врожденными и адаптивными иммунными реакциями. Взаимодействие *Leishmania* и реакции человека-хозяина определяет не только клинический или субклинический исход инфекции, но также скорость спонтанного излечения и частоту рецидивов.

Нейтрофилы – первые клетки, противостоящие *Leishmania* в месте укуса москитов, и было показано, что клетки врожденной системы иммунитета, включая природные клетки-киллеры, влияют на течение процесса инфицирования и болезни. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что патогенез некоторых видов *Leishmania* (*L. major*) усиливается в результате вмешательства нейтрофилов в процесс инфекции, в то же время нейтрофилы обеспечивают защиту от других видов возбудителя (*L. donovani* и *L. amazonensis*).

Избыточность или дефицит иммунной реакции могут привести к хроническим, требующим терапевтического вмешательства проявлениям болезни. Отсутствие *Leishmania* – специфичной клеточно-опосредованной реактивности характерно для не вызывающего язв диффузного кожного лейшманиоза; обусловленная инфекцией иммуносупрессия при висцеральном лейшманиозе оставляет хозяина беззащитным перед тяжелой паразитарной нагрузкой, и повышенная клеточно-опосредо-

ванная иммунная сверхчувствительность вызывает обезображивающие хронические мукозные и кожные заболевания. Независимо от клинических данных определенная роль иммунного ответа была однозначно установлена посредством инвертирования восприимчивых и резистентных фенотипов в генетически заданных экспериментальных моделях. Избирательная делеция и замещение иммунокомпетентных клеточных популяций, а в самое последнее время направленная делеция генов, кодирующих клеточные продукты, участвующие в иммунном ответе, были использованы для разграничения иммунопатогенных реакций и реакций, обуславливающих излечение, при экспериментальном инфицировании *L. major* и в меньшей степени при инфицировании другими видами *Leishmania*. Важно отметить, что строгая Th1 и Th2 дихотомия во многих экспериментальных мышинных моделях не соответствует заболеванию у человека, при котором нередко наблюдается смешанная картина.

### 2.2.2 **Висцеральный лейшманиоз**

Ретикулоэндотелиальная гиперплазия, сопутствующая инфекции *L. donovani* и *L. infantum*, поражает селезенку, печень, слизистую оболочку тонкой кишки, костный мозг, лимфатические узлы и другие лимфоидные ткани. Многие из этих клеток заражены большим количеством паразитов, и лимфоцитарная инфильтрация очень незначительна. В селезенке и других лимфатических органах возможна атрофия паракортикальных зон (белая пульпа селезенки), но плазмocyты весьма многочисленны. Продолжительность жизни лейкоцитов и эритроцитов снижается, это вызывает гранулоцитопению и анемию. Функция печени может быть нормальной или измененной; позднее снижается выработка протромбина. В совокупности с тромбоцитопенией снижение уровня протромбина может вызвать тяжелые кровотечения из слизистых оболочек. Гипоальбуминемия сопровождается отеками и другими признаками недостаточности питания. Возможна диарея, которая возникает вследствие заражения кишечника паразитами и изъязвления или является следствием вторичного энтерита. В запущенной стадии болезни часто возникают интеркуррентные инфекции, прежде всего пневмония, дизентерия и туберкулез, и эти болезни нередко становятся причиной летального исхода.

Гиперглобулинемия (главным образом поликлональный глобулин G) и активация поликлональных В-клеток типичны при висцеральном лейшманиозе, но патологическая роль этого явления неизвестна. Активация комплемента может способствовать развитию анемии; образуются иммунные комплексы, но случаи нефрита редки. В костном мозге отмечается повышенное содержание паренхиматозных клеток, с эритроидной

гиперплазией и дизэритропоэтическими изменениями. Амастиготные формы *Leishmania* можно обнаружить в макрофагах костного мозга и в некоторых нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитах. Человеческий висцеральный лейшманиоз ассоциирован со смешанными Th1 и Th2 иммунными ответами. In vitro лимфопролиферативная реакция обратно пропорциональна тяжести заболевания. Отсутствие пролиферации лимфоцитов и образование  $\gamma$ -интерферона in vitro ассоциировалось с прогрессированием инфекции *L. infantum* до висцерального лейшманиоза у недавно инфицированных детей. Излечение после проведенного лечения сопровождается повышением уровня  $\gamma$ -интерферона и интерлейкина (IL)-12, а также снижением уровня IL-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$ . Сообщалось, что число CD4+CD25+Т-клеток увеличивалось во время активной фазы висцерального лейшманиоза и снижалось по излечении. Эти регуляторные Т-клетки могут обуславливать состояние иммуносупрессии, характерное для висцерального лейшманиоза.

### 2.2.3 **Посткалаазарный лейшманиоз**

Считается, что PKDL индуцируется иммунологически и развивается после кажущегося успешным излечения висцерального лейшманиоза у определенной части пациентов (см. раздел 2.1.10). По гистологическим данным, макулярные и гипопигментированные разновидности состоят из изолированных зон с гранулематозной реакцией и с небольшим количеством паразитов. В более распространенных эритематозных и узелковых формах выявляются гистиоцитарная инфильтрация, отеки, пролиферация капилляров и многочисленные паразиты. Воспалительные клетки – главным образом CD3+, в поражениях преобладают IL-10, равномерно распределен  $\gamma$ -интерферон, а IL-4 присутствуют в варьирующих количествах. Пониженная экспрессия рецептора 1  $\gamma$ -интерферона и рецепторов фактора некроза опухоли (TNF)-R1 и -R2 во время PKDL может противодействовать эффективной реакции хозяина. Выявляется значительное количество IL-экспрессирующих CD3+CD8+ лимфоцитов, после лечения их уровень снижается. Пациенты с PKDL демонстрируют повышенные уровни иммуноглобулинов G3 и G1 и повышенные уровни IL-10 в сыворотке. Высокие концентрации IL-10 в сыворотке во время висцерального лейшманиоза коррелируют с последующим развитием PKDL. Антиретровирусное лечение во время сопутствующей ВИЧ-инфекции может вызвать развитие PKDL.

### 2.2.4 **Неосложненный кожный лейшманиоз**

Гистологическая реакция включает как гуморальный иммунный ответ, который отражает иммунитет хозяина и является основой для класси-

фикации, так и цитотоксическую иммунную реакцию, которая может отражать эффекты выделившихся антигенов, поскольку разрушение тканей часто более значительно, чем можно было ожидать от воздействия только на макрофагов хозяина.

#### *Гуморальный иммунный ответ*

В ранних формах и у пациентов с персистентно низкими уровнями антител выявляются большие количества нагруженных паразитами макрофагов, ряд которых вакуолизированы и содержат многочисленных паразитов. Инфильтрация лимфоцитов и плазмочитов прогрессивно усиливается по мере развития поражения и остается интенсивной до конца процесса. Удаление паразитов обычно происходит после разрушения макрофагов хозяина или в центре ограниченных кластеров в дермальном слое кожи с высвобождением амастигот, или в макрофагах в субэпидермальной зоне, что приводит к разжижению базального слоя и изъязвлению. Полиморфы присутствуют в некротической зоне, а лимфоциты в большом количестве – на периферии. Нормализация происходит посредством замещения некротических центров гигантскими клетками Лангханса и несколькими эпителиоидными клетками.

#### *Цитотоксическая иммунная реакция*

В период активного разрушения паразитов обычно наблюдаются одно или большее число острых изменений. Отмечаются отеки в поверхностном слое кожи и повреждение коллагена и эластина с увеличением количества ретикулина и последующим фиброзом. В некоторых случаях происходит некроз коллагена или эпидермиса, и часто отмечается тяжелая псевдоэпителиоматозная гиперплазия. На этой стадии в мелких капиллярах может обнаруживаться эндотелиальное опухание или пролиферация или возможен васкулит. В более поздней туберкулоидной фазе возможна облитерация некоторых мелких сосудов. Отмирание кератиноцитов в процессе апоптоза влекло за собой образование изъязвлений.

Широко варьируемые профили Th1 и Th2 цитокинов обнаруживаются в локализованных кожно-лейшманиозных поражениях и выявляются *in vitro* в качестве иммунного ответа на антигены *Leishmania*. Лимфоциты, продуцирующие CD4+ и CD8+ Т-клетки,  $\gamma$ -интерферон и TNF- $\alpha$ , макрофаги и В-клетки, составляют большую часть инфильтрирующих клеток. IL-10 и IL-13 ассоциированы с хроническими поражениями. IL-4 редко демонстрирует стабильное присутствие, и если обнаруживается, то в низких концентрациях. Сообщалось, что IL-10 продуцируется главным образом моноцитами и CD4+CD25+Т-регуляторными

клетками в поражениях, индуцированных *L. braziliensis* и *L. guyanensis*. Роль Т-регуляторных клеток в человеческом лейшманиозе пока неясна; однако эти клетки чаще присутствуют в хронических поражениях.

#### 2.2.5 **Диссеминированный кожный лейшманиоз**

Выявляются *Leishmania* – специфичные антитела и клеточно-опосредованные иммунные ответы (кожная сверхчувствительность замедленного типа, иммунные реакции цитокинов *in vitro*) на антигены *Leishmania*, но они могут быть слабее, чем при локализованном кожном лейшманиозе. Нередко отмечаются поражения слизистых оболочек. Небольшое количество паразитов обнаруживается на биопсийных срезах.

#### 2.2.6 **Рецидивирующий лейшманиоз**

По данным гистологических исследований, в поражениях преобладают интенсивный лимфоцитарный инфильтрат, гигантские клетки и редкие эпителиоидные и гистиоцитарные клетки. Может наблюдаться фибриноидный некроз, но не казеоз. Паразиты немногочисленны или невидимы, но они могут быть выделены в культуре.

#### 2.2.7 **Диффузный кожный лейшманиоз**

Гистопатологическое исследование этого заболевания выявляет отсутствие клеточно-опосредованного иммунитета и характеризуется интенсивной кожной инфильтрацией вакуолизованных, нагруженных паразитами макрофагов («пенистые клетки»), недостаточностью лимфоцитов и отсутствием некроза и изъязвлений. После лечения поражения демонстрируют характерные черты приобретенного клеточного иммунитета, включая лимфоцитарные инфильтраты и диффузную гранулему. Хотя внутренние органы не затрагиваются, лечение вызывает затруднения и часты случаи рецидивов.

Клеточно-опосредованные иммунные реакции на антигены *Leishmania in vitro* незначительны или отсутствуют при диффузном кожном лейшманиозе, в то время как реакции на неродственные антигены или поликлональные активаторы нормальны. Плазмоциты в месте поражения присутствуют в очень значительном количестве, а в сыворотке обнаруживаются высокие титры *Leishmania*-специфичных антител. Для этой болезни характерны отсутствие замедленной аллергической реакции на лейшманиновый кожный тест-антиген и низкое продуцирование или отсутствие продуцирования  $\gamma$ -интерферона мононуклеарными клетками периферической крови. Паразиты в изобилии обнаруживаются на гистопатологических срезах тканей. В сыворотке больных выявляются высокие концентрации TNF- $\alpha$ . Исход заболевания диффузным кожным

лейшманиозом нередко обусловлен факторами, определяемыми организмом хозяина; однако данные некоторых исследований свидетельствуют о возможной роли инфицирующего организма.

#### 2.2.8 **Кожно-слизистый лейшманиоз**

При кожно-слизистом заболевании гистологические аномалии подобны тем, которые наблюдаются при кожном лейшманиозе. Первоначально преобладает экссудативная неспецифическая клеточная реакция с инфильтрацией лимфоцитов, макрофагов и плазмоцитов, иногда ассоциированной с незначительными некротическими и гранулематозными реакциями. Впоследствии вокруг некротической зоны развивается гранулема с фибриноидной дегенерацией. Полученные недавно данные свидетельствуют о том, что важным аспектом патогенеза является острый васкулит с коагулятивным некрозом стенок мелких кровеносных сосудов. На этой стадии может происходить либо прогрессирование поражения до эпителиоидной гранулемы (туберкулоидного типа) с образованием бугорков, либо реверсия к клеточной экссудативной реакции.

Сообщалось о присутствии иммуноглобулинов в плазмочитах в месте поражения, и высказывалось предположение, что некроз вызывается аккумулированными иммунными комплексами. Неспецифическая клеточная инфильтрация часто ассоциирована с изъязвлением, которое в отличие от кожной формы, по-видимому, индуцируется без макрофагового некроза. Гистологический эквивалент рецидивирующего лейшманиоза обнаруживается у пациентов с поражением слизистых оболочек, которые резистентны к лечению; другие поражения у этих пациентов включают только дегенерацию коллагена без воспаления или неудавшуюся репарацию, которую трудно объяснить. Наиболее тяжелая часть поражения – это глубокая назальная слизистая оболочка, где амастиготы присутствуют в пролиферирующем сосудистом эндотелии, ассоциированном с интенсивным периваскулярным клеточным инфильтратом и разжижением хряща. Это глубокое поражение имеет мало общего с поверхностной язвой.

Характерными проявлениями этой болезни являются выраженная кожная замедленная аллергическая реакция, избыточная лимфопрлиферация и смешанные Th1 и Th2 цитокиновые реакции. CD4 и CD8 Т-клетки, продуцирующие  $\gamma$ -интерферон, в избытке выявляются в биопсийных пробах мукозных поражений. Менее выраженная экспрессия рецептора IL-10 и противовоспалительного цитокинового IL-10 по сравнению с кожной формой, возможно, обуславливает выраженную провоспалительную реакцию. На гистопатологических срезах тканей количество паразитов очень незначительно. TNF- $\alpha$  присутствует в сы-

воротке больных и в биопсийных пробах и выявляется в высоких концентрациях *in vitro*, это реакция на антигены *Leishmania*. Полиморфизм последовательностей TNF- $\alpha$  промотора ассоциирован с мукозным лейшманиозом, а ингибитор синтеза TNF- $\alpha$ , пентоксифиллин, демонстрирует иммуномодулирующее коадьювантное действие в комбинации с препаратами сурьмы при лечении кожного лейшманиоза.

## 2.3 Паразитология

Как отмечалось выше, вид *Leishmania* четко определяет, каким образом будет развиваться болезнь. Очень важно знать идентичность паразита (-ов) в каждом очаге, поскольку эта информация имеет важное значение для понимания эпидемиологических аспектов, для контроля и лечения лейшманиоза. В некоторых обстоятельствах может быть необходима рутинная идентификация, например в случаях кожного лейшманиоза Нового Света в очагах со множественными циркулирующими видами.

Неизвестные культуры (неидентифицированные изоляты) следует сравнивать с международными эталонными штаммами (идентифицированные культуры; см. также Приложение 1), которые могут быть предоставлены национальными или международными справочными лабораториями. В настоящее время необходимы культивируемые паразиты для идентификации с помощью изоферментного анализа, который остается стандартным референтным методом с таксономической точки зрения (см. Приложение 2). Доступны различные молекулярные методы, в основе которых ДНК-амплификация, осуществляемая методами PCR, с последующим секвенированием или анализом полиморфизма длины рестрикционных фрагментов. Эти методы можно применять непосредственно при работе с клиническими образцами, взятыми у пациентов, из резервуарных хозяев или из переносчиков-москитов. Тем не менее стандартизация молекулярных методов остается приоритетным направлением. Важное значение имеет документальное подтверждение данных о штаммах (см. Приложение 1).

### 2.3.1 Критерии идентификации

Род *Leishmania* разделяют на два подрода на основании данных об их развитии в переносчиках-москитах. Рост представителей видов подрода *Leishmania* ограничивается частями пищеварительного тракта природных переносчиков, располагающимися впереди пилоруса в месте соединения средней кишки и задней кишки (супрапилорическое развитие), в то время как представители видов подрода *Viannia* присутствуют как в средней, так и в задней кишке (перипилорическое развитие).

Идентификация паразитов на уровне рода до настоящего времени основывалась на глобальной таксономии, разработанной в 1990-е годы с применением методов изоферментного анализа путем сопоставления с эталонными штаммами. Географически ограниченные исследования проводились различными авторами с использованием разных молекулярных методов. Внутривидовая идентификация зависит от применяемого метода, например, зимодемы (популяции паразитов с общим набором изоферментов, идентифицируемых методом электрофореза) или шизодемы (популяции паразитов, определяемые по общим “отпечаткам пальцев”, получаемым с помощью метода расщепления ДНК кинетопластов рестриктазами). Полученные результаты находят практическое применение в описательной эпидемиологии и позволяют группировать паразитов в иерархии, которые предположительно соответствуют их эволюционным взаимосвязям (см. раздел 2.3.4).

### 2.3.2 **Эталонные штаммы**

Для того чтобы идентифицировать изоляты лейшманий с помощью анализа изоферментов, методами молекулярной биологии и другими методами, необходимы эталонные штаммы. Эти штаммы необычайно важны, поскольку они позволяют идентифицировать исходные культуры. Эталонные штаммы необходимо систематически использовать для типирования. Список из 29 эталонных штаммов, относящихся к наиболее признаваемым видам, представлен в таблице 2, которая включает описанные в последнее время таксоны.

Таблица 2.

#### **Эталонные штаммы *Leishmania***

Вид	Международный код
<i>L. (L.) aethiopica</i>	MHOM/ET/72/L 100
<i>L. (L.) amazonensis</i> <sup>a</sup>	MHOM/BR/73/M2269
<i>L. (L.) arabica</i> <sup>b</sup>	MPSA/SA/83/J1SH220
<i>L. (L.) aristides</i> <sup>b</sup>	MORY/PA/69/GML3
<i>L. (L.) donovani</i>	MHOM/IN/80/DD8
<i>L. (L.) garnhami</i>	MHOM/VE/76/JAP78
<i>L. (L.) gerbilli</i> <sup>b</sup>	MRHO/CN/60/GERBILLI
<i>L. (L.) infantum chagasi</i>	MHOM/BR/74/M2682

<i>L. (L.) infantum</i>	MHOM/TN/80/IPT1
<i>L. (L.) killicki</i>	MHOM/TN/86/LEM904
<i>L. (L.) major</i>	MHOM/SU/73/5-ASKH
<i>L. (L.) mexicana</i>	MHOM/BZ/82/BEL21
<i>L. (L.) pifanoi</i>	MHOM/VE/57/LL1
<i>L. (L.) tropica</i>	MHOM/SU/74/K27
<i>L. (L.) forattini<sup>б</sup></i>	MDID/BR/77/Conchas
<i>L. (L.) venezuelensis</i>	MHOM/VE/00/H17
<i>L. (V.) braziliensis</i>	MHOM/BR/00/LTB300
<i>L. (V.) braziliensis<sup>а</sup></i>	MHOM/BR/79/M2904
<i>L. (V.) guyanensis</i>	MHOM/GF/79/LEM85
<i>L. (V.) lainsoni</i>	MHOM/BR/81/M6426
<i>L. (V.) lindenbergi</i>	MHOM/BR/96/15733
<i>L. (V.) panamensis</i>	MHOM/PA/71/LS94
<i>L. (V.) peruviana</i>	MHOM/PE/84/LC39
<i>L. (V.) utingensis<sup>б</sup></i>	ITUB/BR/77/M4694
<i>L. colombiensis</i>	IHAR/CO/85/CL500
<i>L. deane<sup>б</sup></i>	MCOE/BR/74/M2674
<i>L. enrietti<sup>б</sup></i>	MCAV/BR/45/L88
<i>L. equatoriensis<sup>б</sup></i>	MCHO/EC/82/Lspl
<i>L. hertig<sup>б</sup></i>	MCOE/PA/65/C8

Таксономическое положение штаммов с необозначенным подродом находится в стадии исследования. Обновленная информация по стандартным штаммам и штаммам закодированным доступна на сайте Международной сети *Leishmania*: <http://leishnet.net/>.

<sup>а</sup> Геном секвенирован в Институте Wellcome Trust Sanger.

<sup>б</sup> Нет никаких данных о связи с организмом человека.

Эталонные штаммы и другие штаммы, информация по которым опубликована или распространена, маркируются посредством кода, состоящего из четырех элементов (код ВОЗ), который указывает 1) хозяина, из ко-

тогого был выделен штамм, 2) страну, в которой произошло инфицирование (если это точно установлено), 3) год выделения и 4) первое лабораторное обозначение изолята, которое должно оставаться постоянной частью кода и не должно заменяться номером криобанка. Списки этих кодов приводятся в Приложении 1. Для животного-хозяина используется научное, а не обычное (разговорное) название. Первая буква первого элемента кода (животное, из которого был выделен штамм) относится к классу, к которому принадлежит животное (например, М – для млекопитающих [Mammalia], I – для насекомых [Insecta]). Следующие три буквы соответствуют родовому названию млекопитающих (например, МНОМ для Homo) и видовому названию moskitov (например, IFLA для *flaviscutellata*). Если идентичность хозяина во время регистрации неизвестна, код хозяина – M000, а код насекомого-переносчика – I000. В случае дублирования третья буква меняется. До 2000 года год выделения изолята обозначается двумя последними цифрами года XX века. Для дат начиная с 2000 года указание четырех цифр года выделения обязательно для того, чтобы дифференцировать их от отсутствующих данных, которые кодируются как 00.

### 2.3.3 **Методы идентификации**

#### *Изоферментативная идентификация*

Наиболее широко применяемый биохимический метод – это анализ изоферментов методом электрофореза (мультилокусный электрофорез ферментов). Этот метод остается основой идентификации, поскольку базируется на большом количестве эпидемиологически идентифицированных изолятов в каждой таксономической группе. В различных центрах были разработаны стандартизованные методы. Основные технические ограничения – это необходимость выделять паразита в культуре и незначительное количество центров, применяющих в настоящее время типирование изоферментов. Эффективность метода обосновывается количеством проанализированных ферментативных систем и его воспроизводимостью в различных центрах (см. таблицу А.1.3 в Приложении 1).

#### *Молекулярная идентификация*

Более быстрые, более надежные молекулярные методы в будущем, вероятно, вытеснят мультилокусный электрофорез ферментов. Преимущество этих методов состоит в том, что они могут применяться непосредственно для анализа биологических образцов без использования культуры паразита. Методы, основанные на генах «домашнего хозяйства» (то есть генах жизненно важных функций), позволяют

идентифицировать филогенетические связи. Методы, в основе которых лежит, например, секвенирование, анализ полиморфизма длины рестриционных фрагментов или полиморфизма одноцепочечной конформации, применяют для идентификации отдельных изолятов с целью молекулярного отслеживания, а также при исследованиях во время вспышек эпидемий, при исследованиях рассеивания штаммов в различных нишах или роли резервуаров или переносчиков в трансмиссивном цикле. Основные ограничения этих методов – это отсутствие их стандартизации в разных лабораториях и неполная корреляция с результатами типирования изоферментов.

### *Службы идентификации*

Изоляты получают либо из исследовательских проектов, либо из служб контроля и связанной с ними деятельности в области клинических, энтеномологических и зоологических исследований. Перед тем как направить материал в центр для идентификации, должна быть достигнута договоренность относительно количества штаммов, которые можно будет исследовать, и способа транспортировки. Между сторонами-участницами должен быть оформлен официальный «договор о передаче материала». Транспортировку следует осуществлять в соответствии с правилами международной безопасности, касающимися перевозок инфекционных материалов (тройная упаковка). Для каждого отправляемого штамма следует заполнить сопроводительный бланк.

### *Криобанки*

Криобанки должны быть достаточно обширными, чтобы можно было хранить изоляты, которые затем могут стать доступными для исследователей (см. Приложение 2). Работа таких банков требует больших затрат времени и ресурсов, и поэтому данные о хранящихся в них материалах должны иметь надежное документальное подтверждение. За прошедшие несколько лет некоторые лабораторные коллекции были преобразованы в центры биологических ресурсов со своими специфическими требованиями, например такими, как каталог доступа к ресурсам, система контроля качества и отслеживаемость биологического материала. Материал следует запрашивать только для конкретных целей, а направляющая запрос лаборатория должна располагать помещениями и оборудованием для сохранения запасов, которые позволят продолжать исследование. В идентификационных банках должны храниться все эталонные штаммы ВОЗ вместе со стандартными штаммами

новых, недавно описанных таксонов. Материал может быть отправлен только после подписания соглашения о передаче материала, в котором указаны условия его использования.

### 2.3.4 Таксономия

Для рода *Leishmania* использовались различные классификации. Между 1916 и 1987 годами предлагались монотетические Линнеевские классификации, основанные на нескольких иерархических признаках. Эти системы были преобразованы в классификацию, разделяющую род *Leishmania* на два подрода<sup>2</sup>: *Leishmania*, присутствующий как в Старом, так и в Новом Свете, и *Viannia*, присутствие которого ограничено Новым Светом.

С 1980-х годов также применялись Adansonian-классификации, в основе которых лежит ряд близких по весу признаков, без какой-либо иерархии. Первоначально классификации были фенетическими. Считается, что изоферменты представляют собой различные аллельные формы гена, а ферментативная изменчивость в данном локусе может быть интерпретирована как возникающая в процессе эволюции мутация. Впоследствии филогенетические классификации выявили родственные связи между различными видами *Leishmania*, что было подтверждено при применении различных молекулярных маркеров. Эти методы подтвердили правомерность разделения на два подрода, которое предложили Lainson и Shaw, и получило обоснование соответствие внешних и внутренних (эндогенных) критериев идентификации. Таксономическое положение видов, описанных в настоящее время в человеческих популяциях, представлено в пункте 2.1.1 таблицы 1. Ряд неописанных видов, определенное число которых вызывают заболевания у людей, находятся в стадии исследования.

## 2.4 Резервуарные хозяева

Лейшманиозы могут быть сгруппированы в две крупные категории в соответствии с источником инфицирования человека: зоонозные лейшманиозы, при которых резервуарные хозяева – это дикие животные, комменсалы или домашние животные, и антропонозные лейшманиозы, при которых резервуарным хозяином является человек. Хотя каждый вид *Leishmania* обычно входит в одну или другую из этих категорий, выявляются отдельные исключения. Например, кожный лейшманиоз, вызываемый *L. tropica*, обычно антропонозный, но в некоторых

---

<sup>2</sup> Lainson R, Shaw JJ. Evolution, classification and geographical distribution. In: Peters W, Killick-Kendrick R, eds. *The leishmaniases in biology and medicine*. London, Academic Press, 1987: 1–120.

очагах его источником является не человек, а другие животные. Для нескольких видов, являющихся возбудителями кожного лейшманиоза и относящихся к типичным зоонозным организмам, человек может стать случайным источником инфекции.

#### 2.4.1 **Определение**

Экологическая система, в которой вид *Leishmania* сохраняется в течение неограниченно долгого времени, обычно состоит из одного или небольшого числа видов москитов-переносчиков и одного или нескольких видов позвоночных – резервуарных хозяев. Обычно бывает один основной хозяин-носитель для данного вида *Leishmania* в конкретном природном очаге, но другие млекопитающие в том же районе могут оказаться инфицированными, и они являются второстепенными и случайными хозяевами. Второстепенные хозяева могут играть определенную роль в поддержании системы и, таким образом, могут случайно перенести паразита из энзоотического очага и обусловить более тесный контакт с людьми, хотя такие связи редки в переносе *Leishmania*. Случайные хозяева – это млекопитающие, которые несмотря на инфицированность не играют никакой роли в поддержании системы.

#### 2.4.2 **Общие аспекты емкости резервуара**

Инфицированные *Leishmania* домашние и лесные млекопитающие могут обнаруживать или не обнаруживать явные признаки инфекции. Часто количество амастигот в коже или внутренних органах сравнительно мало, и отмечается минимальная или необнаруживаемая реакция хозяина. Однако некоторые млекопитающие, например собаки, которые являются резервуарными хозяевами висцерального лейшманиоза, вызываемого *L. infantum*, могут в конце концов погибнуть от инфекции. У собак паразиты в большом количестве присутствуют во внутренних органах и коже, откуда они легко извлекаются переносчиками. Локализация *Leishmania* во внутренних органах или в коже резервуарного хозяина не обязательно соответствует локализации в организме человека. Например, *L. guyanensis* инфицирует внутренние органы ленивца с незначительным видимым инфицированием кожи, в то время как эта же инфекция у человека характеризуется кожными поражениями.

#### 2.4.3 **Установление резервуарных хозяев**

Простое наличие инфекции у конкретного вида млекопитающих даже при больших количествах возбудителя не обязательно означает, что это резервуарный хозяин. В целях установления хозяина-носителя официально необходимо продемонстрировать, что долговременное сохранение популяции паразита зависит от конкретного млекопитающего.

Это требует проведения обширных экологических исследований. Как правило, полное объективное установление резервуарного хозяина невозможно, и любые сделанные заключения зависят от совокупности данных, собранных на основании следующих критериев:

- Резервуарные хозяева должны быть достаточно многочисленными и долго живущими особями, чтобы быть существенным источником питания для москитов.
- Необходим плотный контакт хозяина и переносчика. Например, многие основные резервуарные хозяева Старого Света – это колониальные животные, которые обеспечивают подходящие условия обитания (например, норы) для москитов-переносчиков. Москит, укусивший инфицированную особь хозяина-носителя, располагает прекрасной возможностью для последовательных укусов других особей и, таким образом, осуществляется перенос паразита в популяции резервуарного хозяина.
- Пропорция особей, которые становятся инфицированными за время их жизни, обычно весьма значительна и может превышать 20%, хотя степень распространенности инфекции может значительно различаться по сезонам.
- Течение инфекции в резервуарном хозяине должно быть достаточно длительным, а инфекция должна быть в достаточной степени непатогенной, чтобы паразиты могли выжить во время нетрансмиссивного сезона.
- Паразиты должны быть в достаточных количествах доступны в коже или в крови, чтобы их извлекли москиты (см. раздел 2.5.3).

Паразиты в резервуарных хозяевах должны быть те же, что у человека, и поэтому необходима официальная идентификация паразитов (см. раздел 2.3). Хотя молекулярные методы могут быть полезны для изучения большого числа отдельных животных, выделение паразитов и официальная идентификация весьма существенны для качественного описания системы.

Статус некоторых хозяев не установлен полностью, особенно это касается роли лис, шакалов, барсуков, крыс и кошек в поддержании природных очагов *L. infantum*. Возрастает количество данных, показывающих, что домашние кошки могут участвовать в сохранении очагов *L. infantum* и что собаки могут играть важную роль в распространении кожного лейшманиоза в Южной Америке. Важно отметить, что многочисленные особи предполагаемых резервуарных хозяев были изучены, что установлена их биология и что паразиты были выделены и официально идентифицированы. Точная идентификация резервуарных хозяев имеет

важное значение, и в связи с этим следует обращаться за консультацией к специалистам из соответствующего зоологического центра экспертизы.

#### 2.4.4 **Люди как резервуарные хозяева**

Люди непосредственно участвуют в качестве основных резервуарных хозяев в распространении двух форм болезни: висцерального лейшманиоза, вызываемого *L. donovani*, и кожного лейшманиоза, вызываемого *L. tropica*. Люди также играют роль резервуара при некоторых вспышках эпидемий, вызываемых *L. braziliensis*, *L. guyanensis* и *L. panamensis*. Роль бессимптомно инфицированных особей в цикле передачи инфекции в настоящее время неизвестна. Известно, что больные с сопутствующей ВИЧ-инфекцией являются интенсивно инфицированными для москитов и в некоторых районах могут играть существенную роль в передаче инфекции. Среди форм лейшманиоза, вызываемых *L. donovani*, висцеральный лейшманиоз и PKDL являются источниками инфекции для москитов, и случаи таких заболеваний необходимо активно искать и проводить соответствующее лечение. Это справедливо и в отношении рецидивирующих форм кожного лейшманиоза, вызываемого *L. tropica*. Кроме того, возможно, что люди могут быть источниками инфицирования человека *L. major*, а также в ряде исключительно кожных форм, вызываемых *L. infantum*, что обусловлено замедленным характером развития поражений. Несколько видов *Leishmania* могут сосуществовать в одном природном очаге, индуцируя клинические формы, которые кажутся идентичными, но выявляются в разных эпидемиологических циклах. На Аравийском полуострове, например, *L. donovani* и *L. infantum* вместе обнаруживаются в природных очагах, первый вид только у человека, второй – у человека и в собаках. Эти данные подчеркивают необходимость точной идентификации паразитов (см. раздел 2.3.3).

#### 2.4.5 **Домашние и синантропные животные в качестве резервуарных хозяев**

Собаки являются главными резервуарными хозяевами *L. infantum*. Установлено также, что они инфицируются другими *Leishmania spp.*, и их роль в этих инфекциях, вероятно, более чем случайна. В широком географическом диапазоне *L. infantum* возникает много контрастирующих ситуаций, зависящих от того, являются ли собаки домашними, потерявшими или одичавшими, а также от места этих животных в обществе. Открытие как в Старом, так и в Новом Свете очагов собачьего лейшманиоза без выявления случаев заболевания человека показывает, насколько широко распространен паразит. Это является результатом не только перемещения животных, но также следствием необычайной

адаптивности вида *L. infantum*, который может передаваться переносчиками разных видов, подродов и даже родов. Было показано, что естественно инфицированные бессимптомные собаки легко передают инфекцию москитам в экспериментальных условиях (ксенодиагностика). Поэтому роль, которую они могут играть в цикле, не следует недооценивать, поскольку более 50% всех инфицированных собак являются бессимптомными носителями. Частично передача инфекции происходит непосредственно от собаки к собаке, без участия москитов; значение этого факта остается невыясненным.

Установлено, что собаки, лошади, ослы и мулы в ряде очагов в Америке инфицированы *L. braziliensis*. Оказалось, что собаки инфицируются также *L. panamensis* и *L. peruviana*. Возможную роль этих животных как источника инфекции нельзя не принимать во внимание. Вызываемый *L. infantum* собачий лейшманиоз обнаруживается у обитающих в норах фоксхаундов (английских лисьих гончих) в нескольких восточных штатах США; при этом до настоящего времени нет сообщений об инфицировании людей. Предположительный переносчик (*Lutzomyia shannoni*) встречается в США, экспериментально установлено, что он поддерживает рост *L. infantum*, а промастиготы были обнаружены у отловленных диких особей. Однако передача инфекции переносчиком не была продемонстрирована при массовом появлении фоксхаундов.

#### 2.4.6 **Дикие животные Старого Света в качестве резервуарных хозяев**

##### *Недомашние Canidae (собачьи)*

Установлено, что ряд диких Canidae – лиса (*Vulpes spp.*), шакал (*Canis aureus*), волк (*Canis lupus*) и енотовидная собака (*Nyctereutes procyonoides*) инфицируются *L. infantum* как в Старом, так и в Новом Свете. Предполагается, что эти животные являются резервуарными хозяевами, но их роль полностью не установлена.

##### *Грызуны и другие*

Структура резервуара различается по очагам и должна тщательно устанавливаться, прежде чем будут организованы меры контроля. *Rhombomys opimus*, большая песчанка – основной резервуарный хозяин *L. major* в засушливых регионах Центральной Азии. Колонии этого вида легко обнаруживаются на больших площадях с помощью дистанционных приборов высокого разрешения в сочетании с наблюдениями, которые ведутся на земле. Не все паразиты в *R. opimus* инфекционны для человека (например, *L. gerbilli*), поэтому для каждой местности необходимо провести тщательную идентификацию паразитов, прежде чем будут проводиться мероприятия по борьбе с инфекцией.

*Psammomys obesus* – главный резервуарный хозяин *L. major* в Западной Азии и Северной Африке, питается почти исключительно листьями и стеблями растений семейства Chenopodiaceae (маревые). В засушливых зонах большинство видов Chenopodiaceae растет в соленых почвах и руслах высохших рек. *Psammomys obesus* в основном ограничен этими биотопами, но также может обнаруживаться на полях злаковых, земляных насыпях или заброшенных пашнях, где он питается культивируемыми (*Atriplex spp.*) или сорными (*Anabasis articulate*) Chenopodiaceae.

Несколько других видов песчанок *Meriones spp.* и *Tatera indica*, а также *Nesokia indica* с разными экологическими и этологическими характеристиками участвуют в поддержании *L. major*, это вновь подтверждает важность точной идентификации и тщательного экологического анализа в качестве предпосылок любых форм вмешательства. В полувсасушливых зонах в Магрибе *Meriones Shawi* обитает на зерновых культурах и овощах. В оазисах Сахары тот же вид ведет себя совсем иначе, питаясь разного рода отбросами, включая фекалии, при близком (синантропном) контакте с людьми, это объясняет, почему настолько серьезны эпидемии, возникающие в этих районах. *Mastomys spp.* и *Tatera spp.* – предположительные резервуарные хозяева кожного лейшманиоза в Сенегале и Судане.

#### *Даманы*

Два вида даманов, *Procyon capensis* и *Heterohyrax brucei* – резервуарные хозяева *L. aethiopica* в Восточной Африке. Один является предположительным резервуаром для неустановленного вида *Leishmania* в Намибии и для *L. tropica* в Северном Израиле и, возможно, в Саудовской Аравии.

### 2.4.7 **Дикие животные Нового Света в качестве резервуарных хозяев**

#### *Недомашние Canidae*

Майконг *Cerdocyon thous* обычно инфицируется *L. infantum*. Это животное часто посещает деревни и может заразиться от деревенских собак. Его роль в экологической системе, поддерживающей *L. infantum*, в качестве второстепенного резервуарного хозяина все еще исследуется.

#### *Ленивцы*

Несколько видов ленивцев являются важными резервуарными хозяевами различных видов *Leishmania*. *Choloepus didactylus* – основной резервуарный хозяин *L. guyanensis* в Бразилии и во Французской Гвиане; он поддерживает зооноз в лесном пологом. Тот же вид является резервуарным хозяином *L. shawi* в районе Амазонки. *Choloepus hoffmani* – основной резервуарный хозяин *L. panamensis* в Бразилии, Колумбии, Коста-Рике

и Панаме; *Bradypus griseus* – резервуарный хозяин *L. panamensis* в Коста-Рике и в Панаме; сообщалось, что *B. infuscatus* тоже инфицируется *L. panamensis*, но его значимость в зоонозном цикле не совсем ясна. Установлено, что в районах Панамы 19,3% *C. hoffmani* инфицированы; паразит присутствует в коже, крови, костном мозге, печени и селезенке.

#### *Тамандуа (четырепалый муравьед)*

*Tamandua tetradactyla*, обитающий на деревьях, – основной резервуарный хозяин в трансмиссивном цикле *L. guyanensis* в Бразилии. Выказывалось предположение, что это кочующее животное ответственно за распространение паразита.

#### *Опоссумы*

*Didelphis marsupialis* – вторичный резервуарный хозяин *L. guyanensis* и *L. infantum*. Выказывалось предположение, что он основной резервуарный хозяин в поврежденном коренном лесу (61,9% особей были инфицированы в штате Амазонас в Бразилии), но это не относится к природному зоонозному циклу. Он также является вторичным хозяином *L. amazonensis* и, как было установлено, инфицирован *Leishmania spp.* в местности, эндемичной по висцеральному лейшманиозу в Колумбии. Аналогичным образом, было показано, что *D. albiventris* в Бразилии инфицирован *L. peruviana* и *Leishmania*, условно идентифицированной как *L. infantum*.

#### *Енотовые*

Сообщалось, что *Potos flavus*, *Nasua nasua* и *Bassaricyon gabbii* иногда инфицируются *L. panamensis*.

#### *Грызуны*

*Proechimys guyanensis* и *Proechimys cuvieri* являются случайными хозяевами *L. guyanensis* и основными резервуарными хозяевами *L. amazonensis*. Несколько видов грызунов, например *Oryzomys*, *Nectomys* и *Dasyprocta*, могут действовать как вторичные хозяева *L. amazonensis*, иногда с инфицированием кожи, кажущейся нормальной. В Бразилии щетинистые крысы (*Proechimys spp.*), инфицированные *L. amazonensis*, были обнаружены в сосновых насаждениях. Многие виды наземных грызунов участвуют в трансмиссивном цикле *L. Mexicana*. *Ototylomys spp.* – основной хозяин в Белизе и на полуострове Юкатан в Мексике. *Heteromys*, *Nyctomys* и *Sigmodon* являются вторичными хозяевами.

*Leishmania braziliensis* была выделена из грызунов (*Akodon*, *Bolomys*, *Nectomys*, *Rattus*) и с помощью молекулярных методов была идентифицирована в ряде других мелких млекопитающих, обитающих в земле,

включая сумчатых, в различных штатах Бразилии. Эти данные показывают, что самые разнообразные мелкие млекопитающие являются источниками инфекции. Распространенность инфекции, обнаруживаемой методом PCR, свидетельствует о том, что основной источник инфекции зависит от экологической ниши. Нет никаких данных о древесном энзоотическом цикле в случае *L. braziliensis*, и все установленные переносчики в эндемичных районах были обнаружены на уровне земли.

## 2.5 Переносчики

### 2.5.1 Таксономия

Несмотря на то, что нет всеобщей согласованности относительно родовой или более высокой классификации mosкитов, положение видов Старого Света является общепризнанным и менее противоречивым, чем положение видов Нового Света. В течение многих лет были признаны только три рода Старого Света: *Phlebotomus*, *Sergentomyia* и *Chinius*. Выявлялись или предполагалось, что будут выявлены, несколько других родов, но нет данных, свидетельствующих об их медицинском значении. Что касается неотропических mosкитов, большинство исследователей придерживается классификации Льюиса (Lewis), с учетом пересмотров, предложенных Young и Duncan, которая признает три рода, 15 подродов и 11 групп видов. В течение десятилетий эта система подвергалась критике, поскольку она не выявляет эволюционные связи между видами, особенно это касается важного рода *Lutzomyia*<sup>3</sup>. Было предложено несколько пересмотров, но ни один из них не получил всеобщего признания. Два самых последних и всесторонне разработанных предложены Galati<sup>4</sup>, во второй из этих редакций 464 вида неотропических mosкитов классифицированы в 22 рода, 20 подродов, 3 группы видов и 28 рядов. Хотя эта классификация стала важным шагом вперед, она не принята полностью, и ожидаются дальнейшие изменения. Одна трудность состоит в том, что не описана пятая часть самок латиноамериканских видов.

Хотя кусающие людей mosкиты встречаются в некоторых других родах, единственными установленными переносчиками заболевания человека являются виды и подвиды *Phlebotomus* в Старом Свете и *Lutzomyia* (*sensu Young*) в Новом Свете (см. раздел 2.5.4). Предположения о том, что лейшманиоз может передаваться посредством укусов других кровососущих беспозвоночных помимо mosкитов (например, блох, клещей), не нашли экспериментального подтверждения.

<sup>3</sup> Young, D.G. and M.A. Duncan, 1994. Guide to the Identification and Geographic distribution of *Lutzomyia* sand flies in Mexico, the West Indies, Central and South America (Diptera: Psychodidae). *Mem. American Entomol. Inst.*, 54: 1–881.

<sup>4</sup> Galati, 2003 E.A.B. Galati. Classificação de Phlebotominae. In: E.F. Rangel and R. Lainson, Editors, *Flebotomíneos do Brasil*, FIOCRUZ, Rio de Janeiro (2003), pp. p.23–51.

Вопросы о статусе некоторых видов, которые являются установленными переносчиками, решаются с применением критериев идентификации, основанных на новых морфологических признаках и методах молекулярной биологии (см. раздел 2.5.2). Наиболее изученный вид – *Lu. longipalpis*, бразильские популяции которого в настоящее время считаются близкородственными формами. *Phlebotomus argentipes*, переносчик висцерального лейшманиоза на северо-востоке Индийского субконтинента, встречается во многих азиатских странах, где лейшманиоз отсутствует; на основании различий в морфологии и кутикулярных углеводородах у географически определенных популяций было высказано предположение, что этот вид состоит из двух или большего числа популяций, возможно, видов-сиссов, с разной способностью переносить инфекцию. Новые исследования морфологии семяприемников позволили предположить, что ранее идентифицированные подвиды *P. major*, переносчики зоонозного висцерального лейшманиоза Старого Света, являются аллопатрическими видами (*P. major*, *P. neglectus*, *P. syriacus*, *P. wui* и, возможно, *P. krimensis*).

### 2.5.2 Критерии идентификации

Морфологические характеристики остаются самыми недорогими, широко применяемыми, практичными способами различения видов москитов. Многие, но не все самцы могут быть идентифицированы только по их морфологии, но часто труднее идентифицировать самок, часть из которых являются установленными переносчиками. Одно из достижений – идентификация самок подрода *Larroussius* Старого Света, включая важных переносчиков, на основании морфологии дистальной части семяприемников. Еще одно достижение – идентификация самок по защитной структуре генитального атриума. Хотя этот метод не может быть использован для всех групп, некоторые близкородственные *Phlebotomus* и *Lutzomyia* могут быть разделены по этому признаку.

В прошлом для идентификации морфологически неразличимых самок близких видов использовались газовая хроматография кутикулярных углеводородов и электрофорез изоферментов. Однако в настоящее время эти методы вытеснил анализ ДНК, который позволяет измерять генетические различия между популяциями близкородственных видов и выявляет эволюционные взаимосвязи. Эти новые методы не решают всех проблем таксономии: все еще требуется оценка для принятия решения, следует ли считать морфологически сходных москитов разными видами.

### 2.5.3 Биология

Биология каждого вида москитов уникальна и сложна, она охватывает все аспекты репродукции, питания, распространения и других видов

активности, которые имеют непосредственное отношение к эпидемиологии лейшманиоза и контролю переносчиков.

### *Преимагинальные стадии*

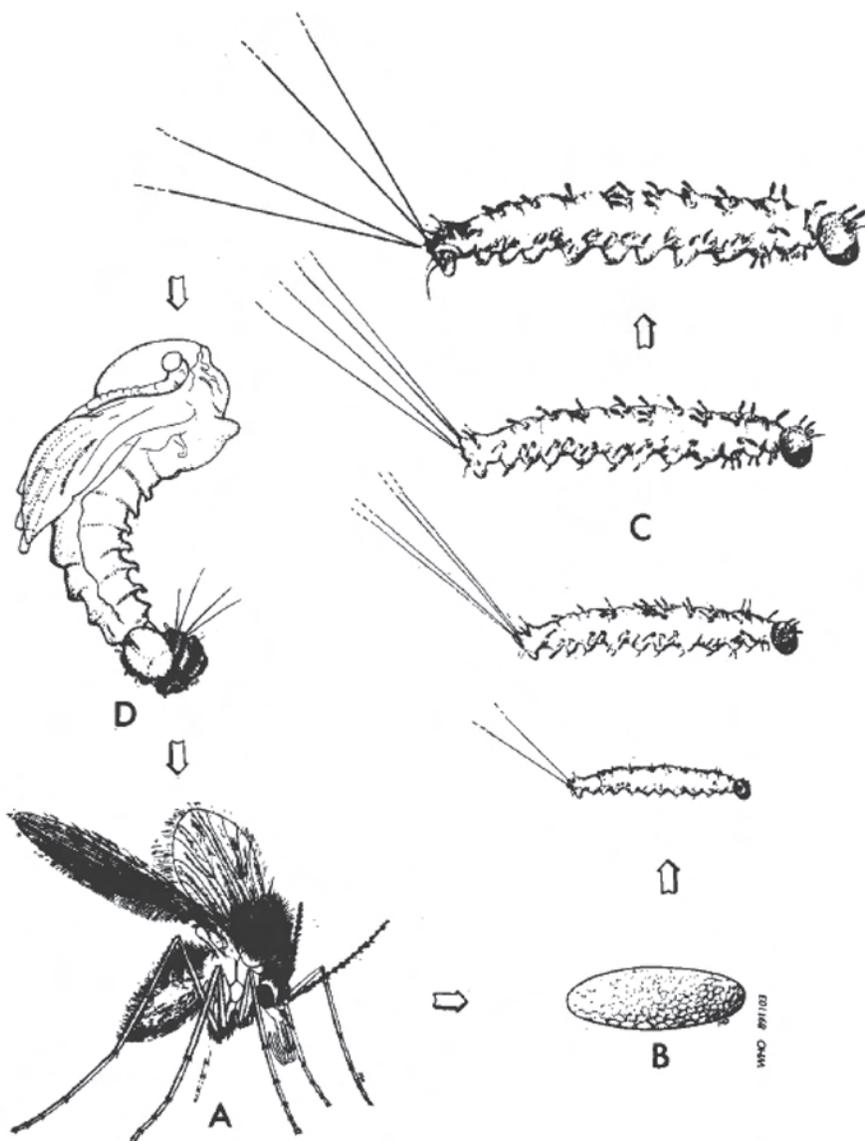
Жизненный цикл москитов схематически представлен на рисунке 2. Яйца, личинки и куколки развиваются во влажном микроместообитании, богатом органическими веществами; это не водные насекомые. Точные периоды развития стадий не могут быть указаны, так как они зависят от температуры окружающей среды: низкие температуры удлиняют стадии развития, а высокие температуры укорачивают. В лаборатории личинки из яиц выводятся в течение 7–10 дней. Развитие личинок происходит по меньшей мере в течение 3 недель до окукливания. Взрослые москиты возникают из куколок спустя 10 дней, при этом вначале отмечается численное преобладание самцов. Палеарктические виды перезимовывают в виде диапаузирующих личинок четвертой возрастной стадии, в то время как в более теплой, влажной среде обитания диапауза наступает в стадии яйца. Преимагинальные стадии чрезвычайно трудно найти в природе, и места выведения большинства переносчиков неизвестны. Что касается неотропических регионов, по некоторым данным можно предположить, что открытый приземный ярус леса служит некоторым образом типичным местом развития для обитающих в лесу видов. В Венесуэле личинки *Lu. youngi* были обнаружены на кофейных плантациях, это свидетельствует о том, что изменения в лесной среде обитания не оказывают неблагоприятного воздействия на места выведения некоторых переносчиков. *P. argentipes* выводится в коровниках, а яйца откладывает над уровнем воды во время сезонных наводнений в Индии. В пустынях *P. papatasi* выводится в норах песчанок.

### *Спаривание*

Некоторые или все неотропические москиты распознают партнеров по феромонам и «песням», то есть звукам, издаваемым самцом посредством вибрации крыльев. Подобные феромоны и «песни» не наблюдались у видов *Phlebotomus*, но самцы одного вида этого рода (*P. duboscqi*) совершают садку без совокупления, после чего самка принимает спаривание. Самцы некоторых видов (*Lu. longipalpis*, *Lu. migonei* и *P. argentipes*) ожидают на хозяйине самок, прилетающих за питанием, и затем начинают ухаживать за ними, такое поведение называют брачными демонстрациями (“lekking”). Самцы других видов (например, *P. ariasi*) могут никогда не обнаруживаться на хозяйине, но спариваются после насыщения самки кровью. Два неотропических вида (*Lu. tamedii* и *Lu. maruaga*) партеногенетические и аутогенны.

Рисунок 2.

Схематическое изображение жизненного цикла москитов рода *Phlebotomus* (не в масштабе)



### Питание

У самцов москитов иногда можно видеть кровь в желудке, но поскольку их ротовые органы слишком плохо развиты, чтобы проколоть кожу, предполагают, что кровь была взята из поражения на коже. Они не играют никакой роли в переносе инфекции. Самкам москитов почти

всех видов питание кровью необходимо для развития яиц. Аутогенез (развитие яиц без питания кровью) происходит у некоторых особей во время первой откладки яиц; питание кровью очень важно для последующих кладок яиц. У самок неаутогенных видов можно определить, питались ли они ранее, изучив овариолы, а именно, наличие фолликулярных остатков (метод Polovodova классификации возраста яичников). Эти наблюдения позволяют получить информацию о физиологическом возрасте популяции moskitov в разное время года, а также установить наилучшее время поиска moskitov, инфицированных в природных условиях, когда оплодотворена наибольшая пропорция самок и, следовательно, они питались кровью, по крайней мере однажды.

Предпочтения, проявляемые переносчиками к различным позвоночным, различаются в зависимости от вида и доступности хозяев. Во время питания moskitov в организм хозяина вводится слюна и протейофосфогликаны паразита, которые, как полагают, участвуют в введении *Leishmania* в кожу позвоночного. Однако большие количества неинфекционных укусов приводят к повышению титров антител против белков слюны, что может изменить ход последующей инфекции. Содержащая сахар пища служит источником энергии для moskitov и играет важную роль в развитии паразитов в кишечнике. Открытие, показавшее, что и самцы, и самки moskitov многих видов (например, *P. ariasi*, *P. perniciosus*, *P. perfiliewi*, *Lu. longipalpis*, *Lu. peruensis*) питаются медвяной росой, выделяемой тлями, разрешило вопрос, на который долго не находили ответа – вопрос о происхождении содержащей сахар пищи moskitov. Moskity по меньшей мере еще одного вида (*P. papatasi*) прокалывают растения и добывают сладкий сок, и, хотя цветочный нектар не обнаруживается у moskitov, отловленных в естественных условиях, в лаборатории *Lu. longipalpis* питаются цветочным нектаром. Относительная значимость разных сахаров в жизненных циклах *Leishmania* в переносчиках неизвестна.

#### *Места для пребывания в покое*

В течение дня moskity пребывают в покое в сравнительно прохладных, влажных нишах, включая спальни; отхожие места; подвалы; стойла; пещеры; трещины в стенах, камнях или почве; густую растительность; дупла деревьев и кониферы; норы грызунов и других млекопитающих; птичьи гнезда и термитники. В соответствии с особенностями различных видов это места, где moskity особенно легко скапливаются. Самки многих видов являются преимущественно экзофагами (кусают за пределами жилища) и экзofiлами (пребывают в состоянии покоя за пределами жилища во время созревания яиц), и с ними невозможно бороться с помощью опрыскивания внутренних стен жилищ инсектицидом. На-

против, москитов эндофильных видов (пребывающих в состоянии покоя внутри жилища во время созревания яиц) можно уничтожать таким образом.

### *Откладка яиц*

Как показали исследования колонизованных москитов, время от насыщения кровью до откладки яиц различается в зависимости от вида и температуры окружающей среды. Это время в природных условиях известно только для одного вида (*P. ariasi*): 6 дней в эксперименте, когда помеченных насытившихся самок выпускали и отлавливали повторно. Количество отложенных яиц зависит от объема поглощенной крови и может достигать 200. Самки некоторых видов гонотрофически согласованны (яичники развиваются после однократного переваривания поглощенной крови, и самки не питаются кровью второй раз во время цикла откладки яиц, например у *P. perniciosus*, *P. ariasi*, *P. orientalis*), в то время как самки других видов гонотрофически несогласованны (нет никакой связи между перевариванием поглощенной крови и развитием яиц, и во время одного цикла откладки яиц возможно неоднократное всасывание крови, например у *Lu. longipalpis*, *P. argentipes*, *P. panatasi*). При диссекции отловленных в естественных условиях гонотрофически несогласованных самок обычно можно видеть две порции поглощенной крови в различных стадиях переваривания, и анализы поглощенной крови позволяют установить пропорцию смешанных фракций крови. Эти различия предположительно обуславливают компетентность (эффektivность) переносчиков в том отношении, что при равенстве всех других факторов гонотрофически несогласованные переносчики чаще вступают в контакт с хозяевами – позвоночными, чем гонотрофически согласованные виды.

### *Средняя вероятная продолжительность жизни*

В проводившемся во Франции исследовании *P. ariasi*, когда помеченных насекомых выпускали и отлавливали повторно, москиты были пойманы через сроки до 29 дней после того, как их выпускали. Хотя невозможно рассчитать вероятную продолжительность жизни, поскольку возраст помеченных насекомых был неизвестен, это наблюдение позволяет предположить, что 1,54 цикла откладки яиц (приблизительно 9 дней), рассчитанного на основании изучения фолликулярных остатков в яичниках более чем 10 000 самок одного вида, – это заниженный показатель. Нет никакой информации о вероятной продолжительности жизни диких популяций каких-либо других москитов. Маловероятно, что полученные в лаборатории данные отражают истинное время жизни в природных условиях.

### *Скорость полета и распространение*

Скорость полета *Phlebotomus* составляет порядка 1 м/сек, что значительно меньше, чем скорость полета комаров. Москиты неспособны летать со скоростью, превышающей скорость ветра, это ограничивает расстояние, на которое может произойти их расселение. Поскольку скорость ветра повышается с высотой, москиты в основном летают близко к земле. Расстояние распространения указывает на оптимальный размер, необходимый для буферной зоны вокруг поселения или деревни. Данные исследований, в которых производится повторный отлов помеченных и выпущенных насекомых, показывают, что лесные виды расселяются на более короткие расстояния, чем синантропные виды. Однако оценка расстояния в таких исследованиях нередко оказывается заниженной из-за ограниченности количества выпущенных москитов и недостаточности числа сотрудников, участвующих в отлове насекомых. Синантропный вид *P. ariasi* обычно перемещается более чем на 1 км в ночное время и может распространяться на расстояние более 2 км; *P. papatasi* был отловлен на расстоянии 1,5 км от места вылета. Напротив, неотропические лесные виды, по-видимому, редко распространяются на расстояние более 1 км.

### *Динамика популяции*

Отбор образцов популяций видов москитов необходимо тщательно планировать и проводить на протяжении обширных периодов времени с применением единообразных методов отлова. На количество отловленных насекомых влияют условия окружающей среды, в том числе ветер, температура воздуха, дождь, относительная влажность, атмосферное давление и лунный свет. В связи с этими факторами эффективность ловушек, помещенных в укрытых местообитаниях, может отличаться от эффективности ловушек, размещенных в открытых местах. Относительную численность видов невозможно определить по их количественному соотношению в ловушке, поскольку различные виды могут по-разному реагировать на ловушки. Клейкие ловушки (бумага, обработанная касторовым маслом) стандартного размера с бумажной поверхностью, открытой с обеих сторон, считаются методом отбора образцов, дающим наименьшие погрешности. В одном исследовании *P. argentipes* в Индии тщательно сравнивали несколько методов отбора образцов: ручной отлов оказался наиболее надежным. Эндофильные виды можно собрать рано утром на хлопчатобумажных простынях на полу в комнате через 30 минут после опрыскивания быстродействующим инсектицидом (например, пиретрумом).

#### 2.5.4 Установление переносчиков

По ряду причин большинство видов mosкитов не играет никакой роли в переносе лейшманиоза: они не могут кусать людей; их пространственное распределение может отличаться от распространения резервуарного хозяина; их пищевые предпочтения могут не включать резервуарного хозяина; или они могут оказаться неспособными поддерживать развитие *Leishmania* (см. пункт 5, ниже). Примерно из 800 видов mosкитов только 93 являются установленными или вероятными переносчиками *Leishmania* (см. таблицы 4 и 5, пункт 4.1); однако к этому перечню постоянно добавляются новые виды переносчиков. В некоторых очагах переносчик или переносчики неизвестны. Прогресс в идентификации переносчиков нередко бывает медленным из-за трудностей в связи с обнаружением естественным образом инфицированных в дикой природе mosкитов, а также из-за недостаточности должным образом обученного опытного персонала. Наибольшие успехи в обнаружении паразитов *in vivo* были достигнуты при применении новых методов, например, таких, как последовательное окрашивание мазков из кишечника с мечеными моноклональными антителами и применение ДНК-зондов на образцах кашицы из целых мух или на паразитах, выделенных из препарированных кишечников.

Общепринятыми критериями установления переносчиков *Leishmania* являются:

- 1) Переносчик должен быть антропофильным. Обычный способ определения антропофильности вида – это отлов mosкитов в ночное время, когда они подлетают, чтобы укусить человека. Другой подход – идентифицировать свежевысосанную кровь в самках mosкитов, собранную во время их пребывания в покое в домах. Был разработан экспресс-тест ELISA с импрегнированным субстратом для полевых условий, и создан набор для работы в полевых условиях.
- 2) Переносчик должен кусать резервуарного хозяина (хозяев). Большинство лейшманиозов – зоонозы, и подтверждение факта, что предполагаемый переносчик питается кровью резервуарного хозяина, является убедительным доказательством его роли в качестве переносчика. Напротив, если самки редко или никогда не приближаются к резервуарному хозяину, это доказательство негативной роли. Пищевые предпочтения mosкитов лучше всего определяются путем сравнения отловленных образцов в ловушках с разными животными. Диснеевская ловушка (*Disney trap*) пригодна для мелких животных, а ловушки-тенты применяют для крупных животных. Идентификация образцов поглощенной

насекомыми крови позволяет определить диапазон доступных животных, кровью которых данный вид питается в природе (но не выявляет пищевые предпочтения).

- 3) Переносчик должен инфицироваться в природе тем же видом *Leishmania*, который обнаруживается у человека. Для того чтобы это установить, требуются идентификация паразитов из москитов и сравнение их с полученными у больных людей изолятами. Обычный метод – это препарирование самок москитов и идентификация паразитов из инфицированной средней кишки (см. раздел 2.3). Затем изоферменты или ДНК культивированных паразитов сравнивают с изоферментами и ДНК изолятов, выделенных у человека. Однако первичные изоляты некоторых видов *Leishmania* трудно или невозможно выращивать, и загрязнение культур из москитов бактериями или грибами приводит к потере изолятов. Альтернатива культивированию непосредственно из москитов – внесение промастигот из инфицированного кишечника в хомяков или в восприимчивых инбредных мышей. Размельчать партии москитов не рекомендуется, поскольку лишь в редких случаях можно быть уверенным, что в партии содержатся представители одного вида. Когда исследуемая *Leishmania* известна, промастиготы могут быть идентифицированы непосредственно из москитов методами ДНК-амплификации и ДНК-зондов или с помощью моноклональных антител. Оба теста могут быть проведены без предварительного выделения паразита в культуре. Поскольку паразиты могут присутствовать в крови, высосанной москитами, которые не являются переносчиками болезни, положительные результаты, полученные в опытах с кормлением москитов, могут привести к ошибочным выводам. Наиболее надежные результаты получают в опытах с самками, в желудке которых нет непереваренной крови.
- 4) Переносчик должен поддерживать оптимальный рост паразита, который он передает какому-либо объекту. Если москиты инфицированы *Leishmania*, которую они переносят в естественных условиях, паразит сохраняется даже после того, как поглощенная кровь переварена и перешла в фекалии. Наблюдения за интенсивностью инфекции у москитов, инфицированных в естественных условиях, могут быть дополнены исследованием москитов, инфицированных экспериментально посредством кормления на инфицированных животных (например, собаках, хомяках, песчанках, ленивцах). После кормления рост москитов поддерживается на сахаре, и спустя 7–10 дней проводится исследование. В идеале используются колонизованные москиты,

но если это невозможно, наблюдения можно проводить с москитами, отловленными в природе. Однако некоторые *Lutzomyia spp.* являются переносчиками широкого диапазона и, как было показано экспериментально, способны поддерживать рост видов Старого Света, а также паразитов группы *L. mexicana*, не являясь при этом их естественными переносчиками.

- 5) Переносчик должен обладать способностью переносить паразита посредством укуса. Технически трудно создать лабораторные колонии некоторых видов москитов и заставить самок сделать два укуса и таким образом осуществить передачу инфекции. В связи с этим проверка данного критерия может оказаться неосуществимой, хотя это по-прежнему весьма желательно.

#### *Практические соображения*

Основные ограничения при проведении исследований по установлению переносчиков – это отсутствие опыта, финансовой поддержки и надлежащего оснащения. Поэтому редко возникает возможность для проведения обширных исследований, на основании которых можно было бы представить неоспоримые доказательства. На практике первые этапы работы – это выявление перечня видов и выяснение, какие из них кусают людей. В результате таких предварительных действий и на основании информации о переносчиках в других очагах обычно возникает подозрение относительно одного или двух видов. Выборки предполагаемых переносчиков следует собирать и препарировать, когда оплодотворенные москиты составляют значительную часть исследуемой популяции, но не тогда, когда популяция наиболее многочисленна и в основном состоит из неоплодотворившихся самок, никогда не питавшихся кровью. Затем паразитов необходимо сравнить с изолятами, выделенными у больных, для того чтобы установить переносчика (переносчиков) (см. раздел 2.3).

#### 2.5.5 **Компетенция переносчиков**

Многие виды москитов неспособны поддерживать рост *Leishmania*. Переносчиков можно разделить на специфических переносчиков, которые поддерживают рост только одного вида *Leishmania*, и перmissive переносчиков, которые поддерживают рост более чем одного вида. Основные факторы, определяющие способность данного вида москитов функционировать в качестве переносчиков, – это, во-первых, резистентность паразита к действию пищеварительных ферментов, продуцируемых в средней кишке москита; во-вторых, наличие на внутренней поверхности кишечника переносчика участков, связывающих липофосфогликан, соответствующих липофосфогликанам на поверхности промастигот,

что позволяет им прикрепляться к внутренней поверхности кишечника москита; и, в-третьих, завершение развития паразита с образованием метациклических промастигот, единственной формы паразита, которая может выживать в позвоночном животном-хозяине. Инфицированные москиты испытывают затруднения в поглощении крови, которая является их питанием, и нередко делают несколько укусов и высасывают количество крови меньше нормального. Полагают, что это обусловлено повреждением, которое паразит наносит стомодеальному клапану в переднем конце средней кишки, из которого, предположительно, метациклические промастиготы перемещаются в кожу позвоночного. Однако это, возможно, не единственный механизм трансмиссии паразита. Метациклические промастиготы часто обнаруживаются в хоботке инфицированных самок, и есть основания предполагать, что они будут откладываться в коже позвоночных во время кровососания. Еще одна возможность – это отложение метациклических промастиготных форм, которые обнаруживались в слюнных железах отловленных в природе неотропических видов москитов (*L. naiffi* в *Lu. umbratilis* и *Lu. squamiventris*) и в *P. duboscqi*, экспериментально инфицированном *L. tropica*. Время от инфицирования при поглощении крови до момента, когда самка может переносить лейшманиоз укусом, составляет, вероятно, 1–3 недели, хотя точный период неизвестен ни для одного из видов *Leishmania* и несомненно варьирует в соответствии с гонотрофными циклами различных видов переносчиков, температурой окружающей среды и, возможно, сахарами, потребляемыми самками.

## 2.6 Эпидемиологические аспекты

Эпидемиология лейшманиоза зависит от свойств вида паразита, от локальных экологических особенностей мест передачи инфекции, существующей и предшествующей экспозиции человеческой популяции к паразиту и от широко варьирующего поведения человека. (Глобальное бремя лейшманиоза обсуждается в разделе 4.2.)

Лейшманиоз может передаваться через общие шприцы, которыми наркоманы внутривенно вводят наркотики, при переливании крови или может передаваться от матери ребенку, но эти виды передачи инфекции встречаются реже, чем передача инфекции насекомым-переносчиком.

Наиболее уязвимый возрастной диапазон зависит от вида паразита и от истории экспозиции популяции. Например, в эндемичных очагах, где каузативным паразитом является *L. infantum*, медианный возраст больных клиническим висцеральным лейшманиозом в основном ниже (обычно < 5 лет), чем в эндемичных очагах *L. donovani* (медианный возраст 13–23 года в различных местах Азии и Африки). В целом в популяциях,

в которых существенные уровни передачи инфекции сохраняются на протяжении ряда лет, большая пропорция взрослой популяции приобретает иммунитет к паразиту, о чем свидетельствует значительное преобладание положительных результатов лейшманиновой кожной пробы, такое доминирование нередко увеличивается с повышением возраста (см. раздел 2.6.10 – эпидемиологические обследования с применением лейшманиновой кожной пробы). Ранее не подвергавшиеся инфекции или иммунодепрессивные взрослые, оказавшиеся в эндемичной зоне, тем не менее подвергаются риску заболевания, даже если циркулирующим паразитом является *L. infantum*.

*Leishmania* и сопутствующая ВИЧ-инфекция впервые наблюдались в середине 1980-х годов у больных висцеральным лейшманиозом в южной Европе и с тех пор выявляются в трети эндемичных стран. Висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированных больных не может быть вылечен, и у пациентов с числом CD4+ < 200 клеток/мкл рецидивы обычно возникают все чаще, и в конце концов больные перестают реагировать на любые применяемые лекарства. Для них характерны очень высокие паразитарные нагрузки, и, таким образом, они способствуют повышенному распространению инфекции, при этом возможно распространение штаммов, устойчивых к лекарствам. Кроме того, установлено, что эти пациенты высоко инфекционны для москитов, и их присутствие в больших количествах может увеличить эффективный инфекционный резервуар.

Хотя, по сообщениям медицинских учреждений, во многих регионах случаи заболевания среди мужчин выявляются чаще, чем среди женщин, соотношение полов может быть точно установлено только при проведении демографических исследований в выборочных группах населения, поскольку данные, поступающие из медицинских учреждений, отражают различия в доступности медико-санитарного обслуживания (см. раздел 3.7).

Условия, при которых люди оказываются инфицированными, значительно различаются в зависимости от времени и места. Во многих очагах болезни лейшманиоз является зоонозом, и "вторжение" человека в естественные циклы приводит к повышению риска инфицирования. В других случаях передача инфекции является антропонозной, это относится к висцеральному лейшманиозу на Индийском субконтиненте и к распространению эпидемии в Восточной Африке. В некоторых частях как Старого, так и Нового Света передача инфекции может быть домашней или синантропной. Изменения в окружающей среде оказывают сильное влияние на эпидемиологию лейшманиоза, и было высказано предположение, что на распространение и бремя болезни должно оказывать

воздействие изменение климата, вызываемое глобальным потеплением. Географические информационные системы очень важны для фундаментальных и операционных исследований по эпидемиологии лейшманиоза, и их применение должно быть расширено.

#### 2.6.1 Основные очаги и поведение человека

##### *Старый Свет*

В Средиземноморском бассейне висцеральный лейшманиоз является зоонозом, вызываемым *L. infantum*. Он обнаруживается в сельских районах, в деревнях в гористых регионах, а также в некоторых пригородных зонах. Дома и их окружение образуют микроочаг, где происходит контакт человека и москита и где происходит передача инфекции. У многих людей в этом регионе есть собаки – установленный резервуарный хозяин *L. infantum*, а также другие животные, которые привлекают москитов в дома и, таким образом, благоприятствуют передаче инфекции человеку. Зоонозные очаги передачи *L. infantum* также обнаруживаются в Афганистане, Исламской Республике Иран, Пакистане и Центральной Азии.

В антропонозных очагах в Бангладеш, Индии и Непале условия, благоприятствующие передаче висцерального лейшманиоза, – это обычно сельские районы на высоте менее 600 м над уровнем моря, обильные ежегодные дожди, средняя влажность выше 70%, максимальная температура 38°C и минимальная температура 15°C с суточными колебаниями менее 7°C, обильная растительность, подпочвенные воды и аллювиальная почва. Болезнь обнаруживается в деревнях, где дома часто строят со стенами из ила и земляными полами, а коровы и другой скот содержатся близко к жилищу человека. Пространственные анализы демонстрируют значительную сконцентрированность случаев висцерального лейшманиоза как на уровне домашнего хозяйства, так и в более крупных масштабах. Установленный переносчик *P. argentipes* в коровниках обнаруживается с более высокой плотностью, чем в жилищах человека, но оппортунистически забирает кровь как у рогатого скота, так и у человека. Поведение человека, например привычка спать за пределами дома или на земле, может повысить риск инфицирования, тогда как использование надкроватных сетчатых пологов способствует снижению риска.

В Восточной Африке висцеральный лейшманиоз выявляется в двух различных экологических обстановках – *Acacia-Balanites* регионы саванны на севере, где *P. orientalis* является основным переносчиком, и саванна и лесные районы на юге, где *P. martini* и *P. celiae* обнару-

живаются в ассоциации с термитниками *Macrotermes*. В то время как sporadическая лесная зоонозная передача висцерального лейшманиоза хорошо известна, также были продемонстрированы установившиеся синантропные и домашние циклы в деревьях. Полагают, что крупные вспышки эпидемии, подобные тем, которые наблюдались во время гражданской войны в Южном Судане в 1980-е и 1990-е годы, обусловлены антропонозной передачей инфекции в условиях массового перемещения населения, разрушения медико-санитарной инфраструктуры и повышенной распространенности других болезней. Перемещения сезонных рабочих тоже могут способствовать распространению болезни при возвращении мигрантов в эндемичные районы, как это, по-видимому, происходило в высокогорьях Эфиопии в 2000-е годы. Специфические факторы риска включают наличие рогатого скота, возраст человека и генетический фон. Такие особенности поведения, как сон вне дома под деревьями акации и проживание в домах, построенных из травяных материалов, по-видимому, повышают риск заболевания. В районах, где *P. martini* и *P. celiae* являются численно преобладающими переносчиками, близость жилищ человека к термитникам повышает риск инфицирования. Несмотря на то что инфекция *L. donovani* была выявлена у собак в нескольких очагах, их значимость в трансмиссивном цикле остается неопределенной.

В Старом Свете *L. major* и *L. aethiopica* вызывают зоонозный кожный лейшманиоз. Риск может увеличиться, если начинают осуществляться сельскохозяйственные проекты и расширяются ирригационные системы. Эти антропогенные экологические изменения сопровождаются вторжением больших количеств не обладающих иммунитетом иммигрантов в существующий лесной цикл лейшманиоза. Переносу инфекции к человеку способствует обычай спать вне дома без защитных сеток в сезон жары в период передачи инфекции. Риск инфицирования также повышается в результате приезда туристов и паломников в эндемичные районы. В очагах кожного лейшманиоза, вызываемого *L. aethiopica* в высокогорьях Эфиопии и в других местах в Восточной Африке, отмечается повышенное число контактов человека с москитами в деревьях, расположенных на каменистых холмах или берегах реки, которые являются естественным местом обитания даманов (резервуарных хозяев) и *P. pedifer*. Также сообщалось о случаях заболевания в городских центрах и рядом с ними, включая Аддис-Абебу.

Напротив, несмотря на то что инфекции у собак и других животных подтверждались документально, кожный лейшманиоз, вызываемый *L. tropica*, выявляется в преимущественно антропонозном цикле. Антропонозный кожный лейшманиоз является городской болезнью и

болезнью пригородов и демонстрирует пространственное концентрирование, подобное тому, которое наблюдается в случаях антропонозного висцерального лейшманиоза в Южной Азии. Болезнь характеризуется крупными вспышками эпидемии в густонаселенных городах, особенно в обстановке войны и крупномасштабной миграции населения, например в Кабуле в 1990-х годах и в начале 2000-х годов.

В последнее время из Западной Африки поступали сообщения о возрастающей численности случаев кожного лейшманиоза. Городская вспышка эпидемии произошла в Уагадугу, Буркина-Фасо, где также была отмечена сопутствующая ВИЧ-инфекция.

### *Новый Свет*

В Новом Свете висцеральный лейшманиоз является следствием зоонозного переноса *L. infantum*, и его эпидемиология напоминает эпидемиологию болезни, выявляемой в Средиземноморском бассейне. Полагают, что обычай содержать собак и других домашних животных внутри жилища способствует инфицированию человека, поскольку собаки являются резервуарными хозяевами *L. infantum* и, кроме того, привлекают moskitov, особенно *Lu. longipalpus*. Расположение курятников вблизи основного жилища может быть еще одним важным фактором риска, поскольку они являются существенным местом добывания пищи и местом пребывания в покое для *Lu. longipalpis*, тем самым увеличивается число контактов moskitov с собаками и людьми. Кроме того, куры привлекают диких хищных животных, которые считаются лесными резервуарами висцерального лейшманиоза.

Эпидемиология кожного лейшманиоза на американских континентах весьма сложна, для нее характерны внутри- и межвидовое варьирование циклов переноса инфекции, резервуарных хозяев, moskitov-переносчиков, клинических проявлений и реакции на лечение, а также многократное циркулирование видов *Leishmania* в одних и тех же географических зонах. Все циклы кожного лейшманиоза в Новом Свете преимущественно зоонозные, но резервуарные хозяева различаются как по видам, так и по местоположению, и во многих случаях не установлены полностью.

Географический диапазон и спектр факторов риска переноса кожного лейшманиоза расширяются. В прошлом кожный лейшманиоз Нового Света был преимущественно профессиональным заболеванием и был связан с такими видами деятельности, как подсочка каучуковых деревьев, военные операции, строительство дорог и новые сельскохозяйственные проекты в лесах и других энзоотических зонах. Классический пример – это случай американского лейшманиоза (*chiclero ulcer*) в южной Мексике, который был описан у рабочих, проводивших подсочку

каучуковых деревьев. В лесах есть “горячие точки”, то есть четко ограниченные микроочаги, где степень передачи инфекции весьма высока вследствие благоприятных условий окружающей среды (например, климат, высокая плотность резервуаров и москитов), в то же время в других лесных районах риск может быть очень низким или даже отсутствовать. Профессиональная экспозиция остается по-прежнему важной, но широкомасштабная вырубка лесов привела к быстрому увеличению заболеваемости и синантропному, пригородному и даже к городскому типам переноса инфекции. Например, между 1980 и 2001 годами произошло 10-кратное увеличение заболеваемости кожным лейшманиозом, который распространился по всем штатам Бразилии. Миграция населения также привела к вспышкам болезни у вновь прибывших иммигрантов, оказавшихся в зонах, эндемичных по кожному лейшманиозу, например в низинах Боливии.

### 2.6.2 **Социоэкономические факторы**

Бедность увеличивает риск заболевания лейшманиозом по многим причинам. Например, плохие жилищные условия и антисанитария (отсутствие практики ликвидации отходов, открытые сточные воды) могут способствовать развитию москитов и увеличению числа мест их пребывания в покое, а также их доступу к человеку. Скопление большого числа людей на маленьком пространстве может привлекать синантропных антропофильных москитов, предоставляя значительную биомассу насекомым, питающимся кровью. Некоторые циклы передачи инфекции, например переноса зоонозного висцерального лейшманиоза в Бразилии, в настоящее время сконцентрированы в критической близости к пригородным районам, где лесной цикл может приблизиться к жилищам человека. Стимулируемая экономическими причинами миграция может привести к тому, что лишенные иммунитета лица окажутся в зонах передачи инфекции. Плохое питание, являющееся следствием скудного рациона, повышает вероятность прогрессирования инфицирования висцеральным лейшманиозом до клинически проявляемой болезни.

### 2.6.3 **Недоедание**

Недостаточность калорийных белков, железа, витамина А и цинка в пищевом рационе повышает риск прогрессирования инфекции до клинически проявленного висцерального лейшманиоза. Недавние эксперименты на мышах, получавших корм с дефицитом белковой энергии, цинка и железа, позволили предположить, что этот эффект обусловлен прежде всего функциональной недостаточностью барьера лимфатических узлов и повышенной ранней висцерализацией паразита. Бедный

энергетическим белком рацион также ассоциируется с повышенным риском развития кожно-слизистого лейшманиоза.

#### 2.6.4 **Перемещение населения**

Эпидемии как висцерального, так и кожного лейшманиоза в Старом и в Новом Свете нередко ассоциируются с миграцией и въездом лиц, лишенных иммунитета, в зоны с существующими эндемичными или энзоотическими циклами передачи инфекции. Прогнозирование таких вспышек зависит от доступности экологической информации и от оценки районов жилищного строительства до начала реализации проектов и перемещения населения.

В странах, расположенных в Андах, отсутствие сельскохозяйственных земель в высокогорьях привело к массовой миграции лишенного иммунитета населения, стремящегося заняться фермерским хозяйством в низкорослых тропических лесах в бассейне реки Амазонки или в прилегающей местности, то есть в районах, где эндемичен кожный лейшманиоз. В некоторых новых поселениях в Боливии в течение 3 лет у 25% населения были выявлены активные или зажившие поражения, вызванные кожным лейшманиозом. Аналогичным образом, молодые люди, участвовавшие в сельскохозяйственном строительстве в Алжире и Саудовской Аравии, а также в строительстве шоссе и железных дорог в Сахаре, были инфицированы *L. major*.

Военные действия и конфликты тоже могут повысить уровень заболеваемости. В Колумбии военные операции в лесах привели к тому, что в период между 2005 и 2010 годами у солдат было выявлено более 45 тыс. случаев заболевания кожным лейшманиозом. Тысячи случаев были зарегистрированы у солдат из Великобритании и США, служивших в Ираке и Афганистане. Также пострадало мирное население: гражданская война в Южном Судане вынудила людей переселяться в зоонозные очаги висцерального лейшманиоза в западных районах провинции Верхний Нил, это закончилось трагической эпидемией кала-азара, унесшей жизни 100 тыс. человек.

Засуха и тяжелые экономические условия тоже могут вынудить людей переселяться в эндемичные регионы; например, большое число случаев висцерального лейшманиоза было выявлено у лиц, которые эмигрировали из Дарфура в штат Гедареф в Судане. Около 40% всех случаев в Индии и Непале фиксируются в районах на границе двух стран. Передвижение через границу способствует распространению болезни и препятствует осуществлению программы ликвидации субконтинентального висцерального лейшманиоза. Миграция многочисленных

афганских беженцев в Южный Пакистан привела к интродуцированию кожного лейшманиоза в районы, где раньше он не был известен.

#### 2.6.5 **Изменения окружающей среды**

В большинстве эндемичных регионов лейшманиоз характеризуется неоднородным распределением с дискретными очагами передачи инфекции. Это очаговое распределение мест переноса лейшманиоза обусловлено микроэкологическими условиями, которые воздействуют на переносчиков, паразитов и резервуарных хозяев. Скорость переноса инфекции быстро снижается по мере увеличения расстояния от очага переноса из-за ограниченности диапазона дисперсии москитов. В зависимости от экоэпидемиологии конкретного очага естественные изменения или антропогенные модификации этих условий могут вызвать увеличение либо уменьшение степени заболеваемости.

Изменения окружающей среды, которые могут повлиять на коэффициент заболеваемости лейшманиозом, включают урбанизацию, одомашнивание цикла переноса инфекции и вторжение сельскохозяйственных ферм и поселений в лесные районы. Скорость инфицирования зоонозным кожным и висцеральным лейшманиозом часто наивысшая среди людей, живущих на границах природных очагов (например, леса, пустыни), близко к лесному циклу. Латиноамериканские страны, в частности Бразилия, пережили серьезные эпидемии зоонозного висцерального лейшманиоза на быстро разрастающихся окраинах многих крупных и средних городов.

Сообщалось, что в Старом Свете отмечается повышенная заболеваемость кожным лейшманиозом там, где пригородные зоны расширяются и занимают земли, ранее необитаемые и характеризующиеся высокой плотностью резервуарных хозяев-грызунов. В некоторых очагах антропонозного кожного или висцерального лейшманиоза миграция из сельских районов в городские, сопровождаемая снижением уровня ведения хозяйства в пригородных зонах, может повысить степень заболеваемости.

В некоторых эпидемиологических ситуациях вырубка лесов и разрушение естественных мест обитания могут снизить перенос лейшманиоза; однако в некоторых случаях вырубка леса, по-видимому, повышает, а не снижает степень инфицирования человека. В бывшей советской Средней Азии разрушение нор и растительных мест обитания *R. opimus* сыграло решающую роль в борьбе с зоонозным кожным лейшманиозом. Аналогичным образом, в штатах Судана Гедареф и Голубой Нил применение сельскохозяйственной техники и очистка лесистой местности от *Acacia seyal* и *Balanites aegyptiaca* привели к существенному

снижению заболеваемости висцеральным лейшманиозом в 1970-х и в начале 1980-х годов. Полагают, что повторный рост лесов *Acacia seyal* в провинции Верхний Нил в южном Судане явился основным обуславливающим фактором в произошедшей в конце 1980-х годов вспышке эпидемии висцерального лейшманиоза. Позднее крупные вспышки эпидемии висцерального лейшманиоза были отмечены среди мигрантов из Дарфура, которые основали поселения вблизи лесистых районов вдоль рек Рахад и Атбара в штате Гедареф. В Колумбии и Панаме очищение земли от лесов с целью разведения рогатого скота привело к созданию буферной зоны между лесным циклом и жилищами людей, и в результате снизилась скорость переноса кожного лейшманиоза, вызываемого *L. panamensis*. Однако в других частях Южной Америки вырубка лесов вызвала повышение заболеваемости кожным лейшманиозом вследствие сдвига синантропного трансмиссивного цикла.

#### 2.6.6 **Изменение климата**

Лейшманиоз – чувствительная к климату болезнь, занимающая характерное для нее «климатическое пространство», на которое значительно воздействуют изменения в дождевых осадках, температуре и влажности воздуха. Ожидается, что глобальное потепление в совокупности с деградацией почвы должны повлиять на эпидемиологию лейшманиоза посредством ряда механизмов. Во-первых, изменения температуры, количества осадков и влажности могут оказать сильное воздействие на экологию переносчиков и резервуарных хозяев, меняя их распределение и влияя на их выживаемость и численность популяции. Во-вторых, небольшие изменения температуры могут оказывать глубокое воздействие на цикл развития промастиготных форм *Leishmania* в москитах, потенциально обеспечивая перенос паразита в районах, которые ранее не были эндемичны по данному заболеванию. В-третьих, засуха, голод и затопление, вызванные изменениями климатических условий, могут привести к крупномасштабному перемещению и миграции населения в районы, где происходит передача лейшманиоза, а плохое питание может нарушить их иммунитет.

Несмотря на то что близкая связь между климатическими условиями, сезонными колебаниями в развитии москитов и лейшманиозом имеет веские документальные подтверждения, лишь в немногих исследованиях была сделана попытка связать межгодовые флуктуации в заболеваемости лейшманиозом с климатическими циклами. Помимо прогностических исследований, в которых оценивалась возможная экспансия эндемичных по лейшманиозу зон в центральную Европу, не было никаких работ по проблеме воздействия долговременных климатических изменений на болезнь. Эпидемические волны висцерального

лейшманиоза в северо-восточной Бразилии были связаны с миграцией населения в города после продолжительных засух. Недавно было показано, что межгодовые флуктуации в заболеваемости лейшманиозом в штате Баия (Бразилия), Коста-Рике и Колумбии ассоциируются с индексами южных колебаний Эль-Ниньо. Кроме того, проводившееся в Судане и Тунисе исследование показало, что среднегодовая частота заболеваний висцеральным лейшманиозом за определенный период коррелировала со среднегодовыми дождевыми осадками за предшествующие годы.

Долговременные климатические изменения, по прогнозам, расширят диапазон распространения лейшманиоза и его переносчиков-москитов до регионов, которые в настоящее время свободны как от болезни, так и от ее переносчиков. Недавнее направленное к северу распространение лейшманиоза, отмеченное в Италии, связано с 30-летней экспансией его переносчиков в направлении северных широт. Климатологический анализ показал, что повышение температуры на 1°C в июле могло бы создать подходящие условия для появления *P. neglectus spp.* в некоторых частях Австрии, где они в настоящее время не обнаруживаются. Выявление некоторых видов москитов *Phlebotomus* в Германии и Бельгии могло быть обусловлено изменением климата и глобальным потеплением, хотя, возможно, эти виды мигрировали из средиземноморских частей Европы в период голоценового климатического оптимума.

Необходимы дальнейшие исследования для оценки воздействия климатических факторов на эпидемиологию лейшманиоза, а также для того, чтобы идентифицировать явные обусловленные климатом типы межгодовых флуктуаций в популяциях переносчиков и резервуарных хозяев и в заболеваемости лейшманиозом. Такие исследования должны включать экспериментальные и полевые испытания, цель которых изучить влияние климатических переменных на биологию москитов и *Leishmania* и на пространственные и временные изменения в развитии лейшманиоза. Данные, полученные в таких исследованиях, могли бы помочь в прогнозировании будущих эпидемий, рационализации ресурсов здравоохранения и обеспечении эффективной готовности к эпидемиям. Однако прежде чем эти данные будут применены для планирования мероприятий в системе здравоохранения, следует определить достоверность моделей климат-лейшманиоз с использованием надежных достоверных данных.

#### 2.6.7 **Периодические флуктуации коэффициента заболеваемости**

Выраженные сезонные и межгодовые флуктуации коэффициентов заболеваемости являются важнейшей характеристикой эпидемиологии

лейшманиоза во многих регионах. Флуктуации определяются климатическими факторами, динамикой популяций переносчиков и резервуарных хозяев, а также поведением людей и миграцией населения. Преобладающий источник флуктуаций в переносе лейшманиоза – это годовой цикл москитов. Хотя в условиях тропического климата москиты присутствуют на протяжении всего года, каждый вид характеризуется своим собственным годовым циклом. Максимальная скорость инфицирования *Leishmania* в переносчиках обычно отмечается, когда присутствует максимальное число оплодотворенных москитов. Максимальная скорость передачи инфекции – это произведение численности переносчика и скорости инфицирования переносчика; также играет роль степень контакта человек-москит (которая тоже может различаться в зависимости от сезона, например если особенности сна меняются в разные сезоны).

Эти годовые циклы важны для прогнозирования сезонов передачи инфекции, а также планирования и выбора времени для проведения мер борьбы с инфекцией. Кроме того, поскольку инкубационный период значительно различается (от менее 1 месяца до более 2 лет), возможно отсутствие отчетливой связи между заболеваемостью людей и сезонной интенсивностью передачи инфекции. Также сообщалось о флуктуациях на протяжении более длительных периодов. Гипотезы, объясняющие природу этих циклов, включают: скопление в популяции восприимчивых особей, что приводит к снижению популяционного иммунитета; присутствие инфицированных особей (инфицирование PKDL играет особенно важную роль в ослаблении периодичности в теоретических моделях); количество выпавших дождей и периоды засухи. Концепции циклической периодичности в эндемичности лейшманиоза требуют проведения более глубоких исследований и эмпирического обоснования, прежде чем их можно будет применить для прогнозирования вспышек эпидемии.

#### 2.6.8 **Эпидемиологические исследования и математические модели**

За последние два десятилетия было получено много информации о лейшманиозе с помощью количественных эпидемиологических методов, включая идентификацию факторов риска (обзор в разделе 2.6.1) и меры контроля, такие как борьба с переносчиками, создание буферных зон вокруг жилищ человека в случае лесного лейшманиоза и контроль резервуарных хозяев. Был разработан ряд математических моделей для определения коэффициента заболеваемости или интенсивности передачи инфекции по данным единовременного («срезового») обследования. Знание биологии вида переносчика помогает при построении математических моделей переноса лейшманиоза. Прогностические

модели позволяют предвидеть вспышки эпидемии и контролировать деятельность по борьбе с инфекцией. Отсутствует следующая информация: средняя вероятная продолжительность жизни инфицированных самок moskitov; соотношение гонотрофной согласованности и несогласованности; продолжительность циклов откладки яиц в естественных условиях; частота питания кровью людей и резервуарных хозяев или животных, которые не принимают никакого участия в переносе инфекции; и время от проглатывания инфицированной крови до инфекционного укуса. Построение математических моделей переноса антропонозных форм лейшманиоза проще, чем построение моделей переноса зоонозных форм, которые осложнены необходимостью учитывать животных – резервуарных хозяев.

Испытания, в которых проводилась обработка домов и хлевов и изучались материалы, обработанные инсектицидами, продемонстрировали воздействие обработки инсектицидами на плотность популяций moskitov и на интенсивность заселения земель населением в Бангладеш, Бразилии, Колумбии, Индии, Непале и Судане. Однако есть данные, свидетельствующие о том, что обработка хлевов инсектицидом может иногда отталкивать moskitov, повышая тем самым интенсивность укусов находящихся по соседству незащищенных людей; при проведении оценок в будущем необходимо принимать это во внимание. Мало информации о связи между плотностью популяций moskitov и интенсивностью инфекции; единственные опубликованные данные были получены в результате применения математической модели эпидемиологии собачьего лейшманиоза. Очевидно, что крайне необходимы дальнейшие исследования в целях установления связи между численностью переносчиков и клиническим заболеванием.

Создание расчищенного барьера вокруг человеческих жилищ оценивалось как мера борьбы с лесным зоонозным кожным лейшманиозом во Французской Гвиане. В буферной зоне существенно снижались уровень заболеваемости людей кожным лейшманиозом, плотность популяций moskitov и численность резервуарных хозяев; однако единственное мероприятие по контролю лейшманиоза проводилось уже давно. Аналогичная мера контроля окружающей среды, включающая расчистку растительности вокруг домов, в небольших масштабах применялась в лесах Центральной и Южной Америки и в некоторых частях западной Азии, но в литературе было мало сообщений о полученных данных.

В идеале оценки сведений о контроле переносчиков должны базироваться на данных о влиянии на заболеваемость человека. Однако заболеваемость клиническим лейшманиозом обычно сравнительно невелика, поэтому меры вмешательства и контроля популяций должны

выбираться тщательно, размер выборки должен быть большим и должны быть доступны значительные ресурсы. Поэтому мало исследований, в которых оцениваются результаты интервенционных мероприятий в случаях лейшманиоза, в частности исход болезни. Как показали данные наблюдений, проводившихся в Афганистане, Исламской Республике Иран и Сирийской Арабской Республике, существенная защита от антропонозного кожного лейшманиоза обеспечивалась при применении обработанных инсектицидом защитных сеток и других материалов. Ретроспективный анализ массового распределения обработанных инсектицидом сеток в Судане продемонстрировал значительный защитный эффект. На Индийском субконтиненте производившееся внутри жилищ опрыскивание остаточными инсектицидами в 1950-е и 1960-е годы в целях борьбы с малярией сопровождалось резким снижением степени заболеваемости висцеральным лейшманиозом; однако в литературе не было никаких сообщений об этом эффекте.

Эпидемиологические модели прогнозирования заболевания и эффекта интервенционных мероприятий были бы полезны для разработки и оценки программ. Однако в настоящее время регулярный сбор данных недостаточен, чтобы можно было использовать такие модели для планирования и оценки программ контроля.

#### 2.6.9 **Географические информационные системы**

Географические информационные системы, компьютерные пространственные методы, применяемые для ввода, сохранения, восстановления, манипулирования, анализа, интегрирования и вывода географически заданных или пространственных данных становятся важными инструментами для понимания эпидемиологии лейшманиоза. Такие системы интегрируют широкий диапазон данных из разных источников, включая дистанционное зондирование и системы глобального позиционирования. Кроме того, географические информационные системы могут быть гибко адаптированы к потребностям эндемичных стран и географических регионов. При правильном применении эти системы могут способствовать принятию решений и содействовать надлежащему стратегическому планированию размещения ресурсов и эффективному контролю лейшманиоза. В совокупности с надежными данными надзорных обследований эти системы могут быть использованы в повседневной практике для составления базовых карт, очерчивания контуров распределения переносчиков и резервуарных хозяев и подготовки карт, отображающих распространенность лейшманиоза или степень заболеваемости. Сравнение таких карт с предшествующими выявляет изменения в распределении переносчиков, резервуарных хозяев и болезни. После соответствующего анализа факторов окружающей среды, уста-

новленных посредством дистанционного зондирования (телеметрии) и наземных наблюдений, модели информационных географических систем могут быть использованы для составления карт рисков, с помощью которых можно прогнозировать вероятность присутствия переносчиков и резервуарных хозяев, а также наличие или распространенность лейшманиоза в местностях, не охватываемых наземными обследованиями.

Кроме того, географические информационные системы включают существенные функциональные возможности, позволяющие получить важную информацию. Например, калькулятор расстояний может быть использован для определения расстояний от лесов, рек, больниц и медицинских центров. Аналогичным образом, компонент «численная цифровая модель высот» может быть использован для расчета таких отклонений, как откос (склон), аспект и индекс влажности, он может быть применен во многих исследованиях экологии переносчика и резервуарных хозяев и эпидемиологии лейшманиоза.

Хотя их потенциал еще не использован полностью, географические информационные системы применялись в ряде исследований лейшманиоза, включая картирование важных видов mosquitos, например *P. orientalis* и *P. martini* в Эфиопии, Кении, Сомали и Судане и *P. papatasi* в Юго-Восточной Азии. Аналогичным образом, они использовались для составления карт заболеваемости висцеральным лейшманиозом в восточном Судане и в северо-западном районе штата Баия в Бразилии, а также карт заболеваемости кожным лейшманиозом в Колумбии и Тунисе. Кроме того, систематическое использование таких систем и стандартизованных форм историй болезни способствовало усовершенствованию сбора эпидемиологических данных по ко-инфекции *Leishmania* – ВИЧ в юго-западной Европе и позволило осуществить визуализацию, анализ и мониторинг пространственного распределения случаев таких заболеваний.

#### 2.6.10 **Эпидемиологические обследования висцерального лейшманиоза**

Эпидемиологические обследования могут осуществляться как часть исследования вспышек эпидемии – с тем чтобы проводить мониторинг и оценку воздействия мер контроля или для того чтобы установить, является ли данный район эндемичным по висцеральному лейшманиозу. Такие обследования применяются для определения количественного соотношения предшествующей и современной инфекции, бессимптомной и симптоматической инфекции (висцерального лейшманиоза) и приобретенного иммунитета в популяции. Инфекция обычно распределяется в популяции неравномерно, поэтому рекомендуется проводить выборочное обследование всего населения района или деревни или

проводить выборочное обследование близких контактов в недавних случаях заболеваний с целью обнаружения микроочагов. Локальные результаты следует экстраполировать на другие районы, только соблюдая при этом осторожность.

Для того чтобы эпидемиологические обследования были полностью информативными, они должны включать применение диагностического теста для выявления висцерального лейшманиоза, применение лейшманиновой кожной пробы для определения приобретенного иммунитета и один или большее число тестов для обнаружения антител у бессимптомных людей. Все индивидуумы также должны пройти проверку на наличие РКДЛ. Следует фиксировать возраст, пол, место происхождения и недавние визиты в эндемичные районы. У каждого лица следует установить наличие висцерального лейшманиоза в истории болезни. Следует определить долю лиц с отрицательным результатом лейшманиновой кожной пробы и долю лиц, у которых не смогли обнаружить никаких антител; эти люди еще не были инфицированы и, таким образом, восприимчивы к болезни.

#### *Использование диагностических тестов в эпидемиологических обследованиях*

Лейшманиновая кожная проба (в Латинской Америке ее иногда называют реакцией Монтенегро) – это внутрикожная проба для оценки реакции сверхчувствительности (аллергической реакции) замедленного типа, в которой суспензия обработанных формалином промастигот *Leishmania* используется в качестве антигена. Простой метод измерения затвердения при проведении кожных проб<sup>5</sup> – применить умеренное надавливание и медленно провести линию шариковой ручкой от точки примерно в 1–2 см от края кожной реакции в направлении к ее центру. Когда впервые ощущается сопротивление дальнейшему продвижению (это указывает на границу реакции), ручка отводится от кожи. Затем процедура повторяется на противоположной стороне кожной реакции. Этот метод позволяет получить визуальную фиксацию границ затвердения, диаметр которого может быть определен измерением расстояния между противоположными линиями. Предполагается, что положительная кожная проба при лейшманиозе (диаметр  $\geq 5$  мм) является показателем клеточно-опосредованного иммунитета. Реакция отрицательна во время активного висцерального лейшманиоза и становится положительной после излечения, обычно по истечении срока от нескольких месяцев до 1 года. Положительная реакция также может наблюдаться

---

<sup>5</sup> Sokal JE. Measurement of delayed skin test responses. *New England Journal of Medicine*, 1975; 293: 501–2.

после бессимптомной инфекции. Полагают, что положительная реакция обычно сохраняется в течение всей жизни, но со временем она может вновь стать отрицательной. В эндемичных районах уровень положительных реакций у взрослых выше, чем у детей, и с возрастом увеличивается еще больше. Такая картина формируется с течением времени, и не наблюдается, если лейшманиоз был недавно интродуцирован в неиммунную популяцию.

Применяемые для обнаружения бессимптомной инфекции тесты включают прямую реакцию агглютинации, IFAT и ELISA, которые выявляют антитела у бессимптомных лиц с инфекцией висцерального лейшманиоза с низкими предельными титрами. Однако эти титры могут представлять собой перекрестные реакции с другими паразитарными инфекциями, что снижает специфичность теста. В нескольких исследованиях было показано, что иммуноблоттинг с 14- и 16-kDa антигенными белками более чувствителен и специфичен, чем ELISA, при обследовании бессимптомных лиц, живущих в Средиземноморском эндемичном регионе и в Судане; поэтому этот тест может представлять ценность для эпидемиологических исследований. Комбинирование прямой реакции агглютинации, IFAT или ELISA с методом, обеспечивающим более высокую специфичность, например, таким, как вестерн-блоттинг или PCR, могло бы быть весьма полезным для обнаружения бессимптомных инфекций при проведении эпидемиологических обследований.



---

## 3. Контроль

В соответствии с представленным в разделе 2 описанием перенос лейшманиоза поддерживается в сложной биологической системе, в которую входят человек-хозяин, паразит, комар-переносчик и в некоторых ситуациях резервуарные животные. Поэтому маловероятно, что контроль может быть осуществлен с помощью единичного вмешательства. Необходимо комбинирование стратегий ведения больных, интегрированного контроля переносчиков и, если это уместно, контроля резервуарных животных, эти стратегии должны быть приспособлены к каждой конкретной ситуации.

### 3.1 Диагностика

#### 3.1.1 Висцеральный лейшманиоз

##### *Клиническая диагностика*

Преобладающие жалобы и клинические признаки висцерального лейшманиоза описаны в разделе 2.1 и Приложении 3. Эти признаки и симптомы, рассматриваемые отдельно или в совокупности, недостаточно специфичны, чтобы дифференцировать заболевание от хронической малярии, шистосомоза или других системных инфекций. Подозрение на висцеральный лейшманиоз возникает, если у больного лихорадка и спленомегалия и он живет в эндемичном районе или вернулся оттуда. У пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией клинические проявления могут быть атипичными (см. раздел 2.1.11). Раздельное или совокупное наличие анемии, лейкопении, тромбоцитопении или поликлональной гипергаммаглобулинемии подкрепляет клиническое подозрение, но при этом отсутствует диагностическая точность. В связи с этим для подтверждения диагноза требуются лабораторные тесты, специфичные для *Leishmania*.

##### *Паразитологическая диагностика*

Визуализация амастиготных форм паразита посредством микроскопического исследования аспиратов тканей – классический подтверждающий

тест в случае висцерального лейшманиоза. Хотя специфичность микроскопического исследования высока, его чувствительность различается: она выше при исследовании аспиратов селезенки (93–99%), чем аспиратов костного мозга (53–86%) или лимфатических узлов (53–65%). Аспирация селезенки может быть осложнена представляющими угрозу для жизни кровотечениями, которые наблюдаются примерно у 0,1% индивидуумов, поэтому необходимы строгое соблюдение мер предосторожности, подготовка персонала и технический опыт, а также оснащение и оборудование для сестринского надзора, переливания крови и хирургического вмешательства (см. Приложение 4). Кроме того, точность микроскопического исследования зависит от опыта лаборантов и качества реактивов. Культивирование аспиратов или органов повышает чувствительность диагностики.

Обнаружение ДНК паразитов методом PCR в аспиратах крови или костного мозга значительно более чувствительно, чем исследование под микроскопом, хотя в настоящее время применение этого метода ограничено специализированными клиниками и исследовательскими центрами. Для расширения возможностей применения разрабатываются легко считываемые форматы PCR, которые не требуют использования сложного оборудования. Положительные результаты PCR могут быть получены у немногих пациентов с фебрильной спленомегалией, которые не страдают от висцерального лейшманиоза, но страдают от других болезней. Благодаря высокой чувствительности PCR обнаруживает большее число бессимптомных инфекций, чем микроскопическое исследование. В будущем количественные методы PCR могут оказаться более специфичными в случаях острых заболеваний, но необходимы надлежащая стандартизация методов PCR и оценка их диагностической точности в репрезентативных клинических учреждениях.

### *Серологическая диагностика*

Серологические тесты, основанные на IFAT, ELISA или вестерн-блоттинге, продемонстрировали высокую диагностическую точность в большей части исследований, но для их применения требуется оборудование, которое плохо приспособлено для полевых условий. Проба на гелеобразование с формалином (или альдегидный тест) – устаревший метод и больше не должен применяться для диагностики. Два серологических теста – прямая реакция агглютинации и гК39 антигенный иммунохроматографический тест – были специально разработаны для применения в полевых условиях и продемонстрировали высокую диагностическую точность в большинстве эндемичных районов. Тесты на основе гК39 легко выполняются, они быстрые, недорогие и дают воспроизводимые результаты, и поэтому их можно применять для ранней

диагностики висцерального лейшманиоза как на периферическом, так и на центральном уровне (Приложение 5). Метод способствовал доступу к лечению пациентов с висцеральным лейшманиозом в бедных сельских районах, где проживают большинство из них.

У всех серологических тестов имеются два серьезных ограничения: во-первых, специфические антитела остаются обнаруживаемыми до нескольких лет после излечения. Поэтому рецидив не может быть надежно диагностирован серологически; во-вторых, значительное число здоровых людей, живущих в эндемичных районах и в анамнезе которых нет висцерального лейшманиоза, обнаруживают положительную реакцию на антилейшманиальные антитела благодаря бессимптомным инфекциям. Поэтому тесты, основанные на использовании антител, всегда должны применяться в сочетании со стандартизованной клинической диагностикой случаев висцерального лейшманиоза (см. Приложение 3). Поскольку на Индийском субконтиненте уже было отмечено использование поддельных иммунохроматографических тестов, следует обратить внимание на необходимость введения стандартов качества и нормативного регулирования использования диагностических инструментов (см. раздел 3.7.3).

#### *Тесты на обнаружение антигенов*

Теоретически тесты на обнаружение антигенов должны быть более специфичными, чем тесты на обнаружение антител, поскольку им не свойственна перекрестная реактивность и это позволяет различать активные и предшествующие инфекции. Реакция латекс-агглютинации (латекс-иммобилизационный тест), позволяющая обнаружить термостойчивый углеводный антиген с относительно низкой молекулярной массой в моче пациентов с висцеральным лейшманиозом, продемонстрировала достаточно высокую специфичность в Восточной Африке и на Индийском субконтиненте, но ее чувствительность была недостаточной – от низкого до умеренного уровня. Необходимы дальнейшие исследования, с тем чтобы повысить чувствительность теста, его воспроизводимость и реализуемость.

#### *Политика в области диагностики для служб здравоохранения в эндемичных районах*

Политика в области диагностики должна быть специфичной для служб здравоохранения, поскольку наличие доступного лабораторного оборудования в очень большой степени зависит от уровня системы здравоохранения (см. таблицу 3). В центрах первичной медико-санитарной помощи и сельских районных больницах в высокоэндемичных районах следует применять иммунохроматографический тест на основе антиге-

Таблица 3.

**Минимальная платформа методов диагностики висцерального лейшманиоза в высокоэндемичных районах в разбивке по уровню системы здравоохранения**

Уровень системы здравоохранения	Диагностические тесты
Центр первичной медико-санитарной помощи	Иммунохроматографический тест, основанный на использовании антигена гК39
Районная больница	Иммунохроматографический тест, основанный на использовании антигена гК39, прямая реакция агглютинации <sup>а</sup> Микроскопическое исследование аспиратов костного мозга, селезенки или лимфатических узлов <sup>б</sup>
Высокоспециализированная (третичная) медицинская помощь (специализированная больница)	Серология: иммунохроматографический тест, основанный на использовании гК39 антигена, прямая реакция агглютинации, другие серологические тесты (например, IFAT, ELISA) Микроскопическое исследование образцов лейкоцитной пленки, селезенки, костного мозга, лимфатических узлов Культивирование или PCR

<sup>а</sup> Прямую реакцию агглютинации следует применять только в том случае, если в районной больнице обеспечены надлежащий надзор и должное качество проведения диагностики.

<sup>б</sup> Аспирация селезенки должна осуществляться только опытным медицинским персоналом и если доступно техническое оснащение, необходимое для лечения связанных с кровотечением осложнений.

на гК39 (см. Приложение 5). Пациентов с подозрением на болезнь по клиническим показаниям, с положительным гК39 тестом и отсутствием в анамнезе висцерального лейшманиоза следует лечить. В районах, где чувствительность теста гК39 ниже 90%, может возникнуть необходимость в дополнительных серологических (например прямая реакция агглютинации) или паразитологических тестах, если результаты теста гК39 негативны. Паразитологическая диагностика, которая также необходима при диагностировании рецидивов висцерального лейшманиоза, должна проводиться на районном или на более высоком уровне системы здравоохранения. В районах низкой эндемичности, например в Средиземноморском регионе, требуются более специфические диагностические алгоритмы, которые включают PCR и паразитологическое исследование крови и костного мозга.

### 3.1.2 *Кожный лейшманиоз*

Клинический спектр кожного лейшманиоза весьма широк и может напоминать симптомы других кожных заболеваний, например стафилококковой или стрептококковой инфекций, микробактериальную язву,

лепру, грибковую инфекцию, рак, саркоидоз и тропическую язву. Поскольку клинические проявления кожного лейшманиоза неспецифичны, а лечение дорогостоящее, трудоемкое или вызывающее интоксикацию, необходимо диагностическое подтверждение.

### *Паразитологическая диагностика*

Паразитологическая диагностика остается эталонным стандартом при установлении диагноза кожного лейшманиоза благодаря ее высокой специфичности. Однако чувствительность метода варьируется в широком диапазоне в зависимости от географического положения, вида и стадии развития поражения. Поэтому для каждого пациента следует проводить многократные паразитологические диагностические тесты. Материал для паразитологической диагностики можно получить выскабливанием, аспирацией с применением тонкой иглы или биопсией поражений (см. Приложение 2). Пункционная биопсия кожи (образцы от 2 до 4 мм) позволяет получить более значительный материал (это является преимуществом, если численность паразитов очень незначительна) и проводить культивирование или гистопатологическое исследование для альтернативного диагностирования (например, для выявления микробактерий и грибов). Кроме того, полученные в результате биопсии мазки-отпечатки могут быть окрашены и исследованы.

Материал, полученный любым из этих методов, может быть использован для микроскопического исследования, культивирования и применения молекулярных диагностических методов. Полученная из биопсийного образца культура должна быть гомогенизирована в солевом растворе или в культуральной среде в стерильных условиях, что делает процедуру более сложной. Микроскопическое исследование материала, окрашенного красителем Гимза, – нередко единственный доступный метод в медицинских учреждениях первичного, вторичного или третичного уровней в эндемичных районах. Культивирование паразита на простой среде (см. Приложение 2) позволяет идентифицировать вид и исследовать его свойства (см. раздел 2.3.3). Обнаружение нуклеиновых кислот паразита посредством молекулярной диагностики, особенно с помощью PCR-методов, повышает чувствительность диагностики и позволяет идентифицировать вид *Leishmania*. Это особенно важно для регионов (например, в Новом Свете), где сосуществуют несколько видов *Leishmania*, которые характеризуются различными клиническими исходами болезни и различной реакцией на лечение. Мультиплексные PCR анализы позволяют быстро идентифицировать вид, и степень их применения возрастает, особенно при диагностике кожного лейшманиоза Нового Света. Как для выращивания культур, так и для диагностики с помощью молекулярных методов необходимы значительная

лабораторная инфраструктура и технический опыт, что ограничивает их применение специализированными лабораториями.

### *Иммунологическая диагностика*

Серологическая диагностика находит ограниченное применение при кожном лейшманиозе в связи с ее низкой чувствительностью и изменчивой специфичностью. Лейшманиновая кожная проба может быть полезна в эпидемиологических исследованиях, но представляет незначительную ценность при диагностике кожного лейшманиоза. Ни серологические тесты, ни кожные пробы не выявляют различий между предшествующими и существующими инфекциями.

#### 3.1.3 **Кожно-слизистый лейшманиоз**

Кожно-слизистый лейшманиоз вызывается *L. braziliensis*, *L. panamensis* и в редких случаях другими видами. Другие болезни, например аллергический ринит, паракокцидиоидомикоз и другие глубокие микозы, сепсис, лимфома и другие новообразования, лепра и саркоидоз, могут напоминать кожно-слизистый лейшманиоз на ранних и поздних стадиях. Обоснованность подозрения на наличие этого заболевания у пациента усиливается при выявлении типичных поражений слизистых оболочек (см. раздел 2.1.7) и при наличии в истории болезни кожного лейшманиоза с одним или большим числом видимых рубцов или, в более редких случаях, при одновременном кожном лейшманиозе. Положительная серология (например, IFAT, ELISA) или положительная кожная проба повышают обоснованность подозрения на болезнь по клиническим показаниям. Повышение титров антител может быть ранним индикатором рецидива. Численность паразитов в поражениях слизистых оболочек очень незначительна в связи с сильной локальной иммунной реакцией; поэтому выявление паразитов в образцах поражений слизистых оболочек (полученных соскабливанием или биопсией) путем микроскопического исследования или путем выращивания культуры характеризуется низкой чувствительностью. Обнаружение ДНК паразита с помощью PCR оказалось наиболее чувствительным методом, применяемым для подтверждения лейшманиоза слизистых оболочек.

#### 3.1.4 **Посткалазарный кожный лейшманиоз**

Поскольку огромное большинство случаев PKDL выявляется у пациентов с предшествующим или сопутствующим висцеральным лейшманиозом в эндемичных сельских районах Южной Азии или Восточной Африки, диагностика в основном клиническая. Диагноз PKDL может быть подтвержден обнаружением паразитов в образцах кожных

поражений, полученных биопсией или соскабливанием из надрезов в коже (см. Приложение 2). Проводившиеся в Индии исследования показали, что вероятность обнаружения амастиготных форм в мазках выше, если они взяты из узелковых поражений, а не папулярных или макулярных. Биопсийные образцы кожи могут быть исследованы гистопатологическими, иммуногистохимическими методами и выращиванием культуры. PCR может быть проведена на биопсийных образцах кожи или на образцах из надрезов в коже в хорошо оборудованных лабораториях, и этот метод значительно более чувствителен. Серологические тесты, такие как прямая реакция агглютинации, ELISA и rK39 диагностический экспресс-тест, обычно дают положительные результаты, но они имеют ограниченную ценность, поскольку положительный результат может быть обусловлен антителами, сохранившимися после предшествующего эпизода висцерального лейшманиоза. Тем не менее серологические методы могут быть весьма полезными с точки зрения выявления других болезней (например, лепры) при проведении дифференциальной диагностики или в тех случаях, когда наличие в анамнезе висцерального лейшманиоза не является твердо установленным.

### 3.1.5 **Ко-инфекция *Leishmania* и ВИЧ**

Если есть возможность получения консультаций относительно ВИЧ-инфекции и есть доступ к антиретровирусному лечению, все пациенты с висцеральным лейшманиозом должны пройти проверку на ВИЧ, поскольку варианты лечения и прогноз у пациентов с ассоциированной ВИЧ-инфекцией отличаются, у таких пациентов пониженные клеточные и гуморальные реакции на *Leishmania spp.* В то время как клинические проявления у ВИЧ-инфицированных пациентов с висцеральным лейшманиозом без тяжелого иммунодефицита аналогичны тем, которые наблюдаются у иммунокомпетентных пациентов, атипичные клинические явления могут обнаруживаться у пациентов с низким числом CD4+ лимфоцитов (< 200 клеток/мкл). В последней группе врачи должны заподозрить висцеральный лейшманиоз даже в отсутствие таких классических признаков, как спленомегалия. У значительной части пациентов с ВИЧ и висцеральным лейшманиозом могут быть и другие оппортунистические инфекции, которые осложняют клинический диагноз. Паразитарная нагрузка повышенная, и паразиты могут обнаруживаться в необычных местах, особенно у пациентов с тяжелой иммунодепрессией. Поэтому микроскопическое исследование, выращивание культуры или PCR аспиратов крови (обычной крови или лейкоцитной пленки) или костного мозга более чувствительны, чем у иммунокомпетентных пациентов. Однако аспираты костного мозга, полученные у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, могут содержать мало клеток и, соответственно,

содержать мало паразитов. Паразиты *Leishmania* могут иногда обнаруживаться в биопсийных образцах, взятых из кожи, желудочно-кишечного тракта или легких.

Реакция латекс-агглютинации продемонстрировала высокую чувствительность при обнаружении антигенов в моче у ВИЧ-ко-инфицированных пациентов с висцеральным лейшманиозом. Напротив, чувствительность серологических тестов снижается у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, и результаты исследования неоднозначны, что обусловлено несколькими факторами, такими как формат теста, регион эндемичности и уровень иммунодепрессии. Чувствительность может быть повышена путем последовательного применения комбинации различных серологических тестов, например гК39 диагностического экспресс-теста и прямой реакции агглютинации. В районах с высокой распространенностью сопутствующей ВИЧ-инфекции (например, в Эфиопии) все пациенты с висцеральным лейшманиозом должны пройти проверку на ВИЧ-инфицированность.

Пациенты с сопутствующей ВИЧ-инфекцией также подвержены повышенному риску атипичных или более тяжелых проявлений кожного и слизистого лейшманиоза. В эндемичных районах пациенты с необычными клиническими проявлениями должны пройти проверку на наличие ВИЧ-инфекции.

## 3.2 Лечение и вакцины

### 3.2.1 Общие соображения

Лечение следует проводить только после подтверждения диагноза (см. раздел 3.1 и Приложение 3). В то же время должна быть установлена степень ко-инфекции, поскольку это может повлиять на выбор терапии или поддерживающего лечения. В некоторых регионах диагностику следует проводить на уровне вида (например, в случае кожного лейшманиоза Нового Света). Режимы лечения должны соответствовать национальным и региональным методическим рекомендациям, если это применимо. Во многих случаях до начала терапии может потребоваться поддерживающее лечение, например регидратация или дополнительное питание. Лечение следует проводить под надзором медицинского персонала.

В рамках политики в области применения лекарственных средств в эндемичных странах и решений в отношении режима терапии следует учитывать соотношение пользы и риска при применении конкретных лекарств, уровень служб здравоохранения, доступность противолейшманиозных препаратов и проблемы общественного здравоохранения,

такие как предотвращение развития резистентности к лекарствам. Политика страны, основанная на применении комбинаций лекарственных средств, по-видимому, является наилучшей стратегией с точки зрения защиты от развития резистентности к лекарственным средствам, если имеющиеся клинические данные подтверждены в более масштабных испытаниях в фазе 4.

### 3.2.2 **Противолеишманиозные лекарства**

#### *Соединения пентавалентной сурьмы*

Доступны два пентавалентных соединения сурьмы: меглюмин антимо-ниат и стибоглюконат натрия. Они химически сходны, а их токсичность и эффективность зависят от содержания в них сурьмы: раствор меглюмин антимо-ниата содержит 8,1%  $Sb^{5+}$  (81 мг/мл), тогда как раствор стибоглюконата натрия содержит 10%  $Sb^{5+}$  (100 мг/мл). Инъекцию можно осуществлять внутримышечно или внутривенно либо посредством инфузии (в течение 5–10 минут) или медленным инъецированием через тонкую иглу (калибр 23–25; 0,6–0,5 мм) во избежание риска последующего тромбоза. Пентавалентные препараты сурьмы можно вводить внутрь поражения при лечении кожного лейшманиоза.

Типичные побочные эффекты – это анорексия, рвота, тошнота, боли в животе, недомогание, миалгия, артралгия, головная боль, металлический привкус во рту и летаргическое состояние. Электрокардиографические изменения зависят от дозы и продолжительности лечения, самые распространенные – это инверсия зубца Т, удлинённый Q-T интервал и аритмия. Кардиотоксичность и внезапная смерть – серьёзные, но не типичные побочные эффекты. Удлинение скорректированного Q-T интервала (> 0,5 секунд) является сигналом вероятного начала серьёзной и летальной сердечной аритмии. Концентрации панкреатических ферментов обычно повышаются, но клинический панкреатит выявляется редко. Повышенные концентрации ферментов печени, лейкопения, анемия и тромбоцитопения нетипичны. Состояние пациентов следует контролировать, проводя биохимический анализ сыворотки, клинический анализ крови и электрокардиографическое исследование. Качество препаратов пентавалентной сурьмы, как и других лекарств, должно быть гарантировано (см. раздел 3.7.3), поскольку лекарства, не соответствующие стандарту, могут вызвать тяжёлую интоксикацию и смерть. Если возникают серьёзные побочные эффекты (в большинстве случаев это гепато- или кардиотоксичность), лекарство следует заменить.

#### *Дезоксихолат амфотерицина В*

Алефотерицин В – полиеновый антибиотик. Рекомендуется вводить тест-дозу 1 мг посредством инфузии, полная доза вводится через 4–6 часов.

Типичны такие реакции на инфузию, как повышенная температура, мышечная ригидность и озноб, а также тромбоз вен, в которую вводился инъецируемый препарат. Также характерна нефротоксичность, в связи с которой нередко прерывают лечение некоторых пациентов. В числе других нетипичных, но серьезных токсических эффектов гипокалиемия и миокардит. Необходимы надлежащая гидратация и применение калиевых добавок. Лечение всегда следует проводить в больнице в целях обеспечения постоянного наблюдения за пациентами.

### *Липидные формы выпуска амфотерицина В*

Для лечения применяли несколько препаративных форм, в том числе липосомальный амфотерицин В, липидный комплекс амфотерицин В и амфотерицин В – коллоидная дисперсия. Они подобны дезоксихолату амфотерицина В по своей эффективности, но значительно менее токсичны. Их вводят посредством внутривенной инфузии в течение 2 часов. У некоторых пациентов инфузия вызывает реакции легкой степени тяжести (лихорадка, озноб и мышечная ригидность) и боль в спине. Иногда наблюдаются нефротоксичность или тромбоцитопения. Большая часть клинических испытаний проводилась с эталонным препаратом – липосомальным амфотерицином В; до клинического применения других липидных форм выпуска амфотерицина В необходимо провести оценку их токсичности, биоэквивалентности и эффективности.

### *Паромомицин*

Паромомицин (аминозидин) – аминогликозидный антибиотик, который обычно вводят внутримышечно. Доза 15 мг/кг сульфата эквивалентна 11 мг/кг основания, а доза 20 мг/кг сульфата эквивалентна 15 мг/кг основания. Легкая боль в месте инъекции – самый распространенный побочный эффект (55%). Обратимая ототоксичность наблюдается у 2% пациентов. Случаи токсического воздействия на почки редки. У некоторых пациентов может развиваться гепатотоксичность, о чем свидетельствуют повышенные концентрации ферментов печени; также сообщалось о случаях тетании. Доступны препараты для местного применения, их используют в целях лечения кожного лейшманиоза.

### *Пентамидин изэтионат*

Данное лекарство вводят внутримышечно или, предпочтительно, путем внутривенной инфузии. Тяжелые побочные эффекты – сахарный диабет, тяжелая гипогликемия, шок, миокардит и почечная интоксикация – ограничивают его применение.

### *Милтефозин*

Этот алкилфосфолипид (гексадецилфосфохолин) первоначально был разработан как перорально применяемое противораковое лекарство, но было показано, что он обладает противолейшманиозной активностью. Милтефозин обычно индуцирует желудочно-кишечные побочные эффекты, такие как анорексия, тошнота, рвота (38%) и диарея (20%). Большинство эпизодов кратковременны и устраняются в процессе продолжения лечения. Иногда побочные эффекты могут быть тяжелыми и требуют прекращения лечения. Могут наблюдаться кожная аллергия, повышенные концентрации трансаминазы печени и в редких случаях почечная недостаточность. Милтефозин следует принимать после еды, и, в случае применения многократных доз, их следует разделять. Милтефозин потенциально тератогенен, и его не должны принимать беременные женщины или женщины с детородным потенциалом, для которых не может быть гарантирована адекватная контрацепция во время лечения и в течение последующих 3 месяцев.

### *Азолы: кетоконазол, флуконазол, итраконазол*

Эти пероральные противогрибковые средства демонстрируют вариативную эффективность при лечении лейшманиоза (см. раздел 3.2.3).

### **3.2.3 Варианты лечения**

В этом разделе противолейшманиозные лекарства и режимы лечения классифицируются по степени доказательности данных (адаптировано по обзорам Кохрана) следующим образом: А) данные, полученные по меньшей мере в одном надлежащим образом спланированном рандомизированном контролируемом исследовании; В) данные, полученные в хорошо спланированных исследованиях без рандомизации; С) мнения уважаемых специалистов, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях или докладах экспертных комитетов; и D) мнение экспертов, не опирающееся на последовательные или неопровержимые данные исследований.

### *Висцеральный лейшманиоз*

В течение последних семи десятилетий препараты пентавалентной сурьмы были стандартными лекарствами выбора при лечении висцерального лейшманиоза. Амфотерицин В дезоксихолат и пентамидин используются в качестве лекарств второй очереди. В последние 10 лет липидные формы выпуска амфотерицина В, милтефозин и паромомицин были зарегистрированы в качестве средств лечения висцерального лейшманиоза; однако эффективность и требуемая доза нескольких из

этих лекарств не были продемонстрированы во всех эндемичных районах, и между этими районами могут отмечаться различия (см. раздел 3.2.3).

В идеале лечение висцерального лейшманиоза должно привести к изцелению пациента, снижению риска рецидива и PKDL и к снижению переноса резистентных паразитов. В целях обеспечения соблюдения пациентами режима лечения и завершения курса терапии следует вести прямое наблюдение, главным образом при применении перорального милтефозина. Варианты лечения висцерального лейшманиоза в обобщенном виде представлены во Вставке 1.

Плохими прогностическими факторами для пациентов с висцеральным лейшманиозом, лечившихся препаратами сурьмы, являются возраст > 45 лет (в Африке), недоедание (гипоальбуминемия, отеки), одновременное заболевание почек и печени, ко-инфекции, например пневмония, туберкулез или ВИЧ-инфекция, или другие иммуносупрессивные состояния. Очень важна поддерживающая терапия; пациентам должны быть обеспечены надлежащая гидратация и необходимые пищевые добавки. Тяжелую анемию следует корректировать переливаниями крови, а ко-инфекции нужно лечить соответствующими антиинфекционными лекарствами. Успешная терапия улучшает общее состояние, устраняет лихорадку и вызывает регрессию спленомегалии и нормализует формулу крови. О первоначальном излечении может быть заявлено в конце курса лечения, если наблюдается клиническое улучшение. Для полной регрессии спленомегалии может потребоваться несколько месяцев. Надежным показателем безусловного излечения является отсутствие клинических рецидивов за 6 месяцев.

*Пятивалентные соединения сурьмы.* Стибоглюконат натрия и меглумин антимионат являются стандартными лекарствами первоочередного выбора в большинстве стран (общий коэффициент эффективности лечения >90%) (А), но устойчивость к лекарствам является основной проблемой в Бихаре (Индия) и в Непале, где отсутствие реакции на медикаментозное лечение достигает 60%, хотя это не обязательно свидетельствует о резистентности паразита. Первоначальное лечение висцерального лейшманиоза должно базироваться на ежедневных инъекциях по 20 мг/кг веса тела  $Sb^{5+}$  (верхняя граница 850 мг). Инъекции обычно вводят в течение 28–30 дней.

*Милтефозин*, назначавшийся в дозе 2,5 мг/кг в день в течение 28 дней детям в возрасте 2–11 лет и для лиц в возрасте 12 лет и старше в дозе 50 мг/день при весе < 25 кг, 100 мг/день при весе тела 25–50 кг и 150 мг/день при весе тела > 50 кг в течение 28 дней, продемонстрировал

показатель эффективности лечения у иммунокомпетентных индивидуумов 94% в Индии (А) и около 90% в Эфиопии (А).

*Дезокихолат амфотерицина В*, вводимый ежедневно или через день путем внутривенного вливания в 5% декстрозе в течение 4 часов в дозе 0,75–1,0 мг/кг в день в течение 15–20 дней, продемонстрировал 99-процентную эффективность в Индии (А); данные по другим эндемичным регионам отсутствуют.

*Липидные препараты амфотерицина В*. Потребность в суммарной дозе, необходимой для лечения висцерального лейшманиоза, различается по регионам. В Индии и Европе эффективны все три препарата. Липосомальный амфотерицин В – наиболее широко применяемая препаративная форма при висцеральном лейшманиозе. В Индии (*L. donovani*) при суммарной дозе  $\geq 10$  мг/кг показатель эффективности лечения  $> 95\%$  (А). При дозе 3–4 мг/кг в день и суммарной дозе 15–24 мг/кг, вводимой в разных режимах, это соединение продемонстрировало 90–98-процентную эффективность в южной Европе (В) (*L. infantum*) и является эталонным методом лечения висцерального лейшманиоза в клинической практике в Средиземноморском регионе. Известен ограниченный опыт применения в Восточной Африке, где исследования демонстрируют более низкие ( $< 90\%$ ) показатели эффективности лечения при суммарной дозе 20 мг/кг (В) и где суммарная доза 30 мг/кг, вводимая с разделением на 6–10 доз, в настоящее время находит ограниченное применение. Эффективны более кратковременные курсы лечения. В Индии отмечен 90-процентный показатель эффективности лечения при введении однократной дозы 5 мг/кг и 98-процентный показатель эффективности лечения при введении однократной дозы 10 мг/кг (А). В Средиземноморском регионе 96-процентный показатель эффективности лечения достигался при суммарной дозе 20 мг/кг, вводимой в два приема (В). В Восточной Африке проводятся исследования, цель которых определить минимальную эффективную суммарную дозу.

Было показано, что *парамомицин (аминозидин)* эффективен при лечении индийского висцерального лейшманиоза: при дозе 15 мг/кг сульфата парамомицина (11 мг основания), вводимой в течение 21 дня, показатель эффективности лечения составлял 93–95% (А). В Восточной Африке эффективность составляла 85% при повышенной дозе 20 мг/кг (15 мг основания) в день, вводимой в течение 21 дня (А). Нет никакого опыта применения этого лекарства в очагах *L. infantum* (Средиземноморье, Южная Америка). Учитывая значительные преимущества применения комбинаций лекарств и риск развития резистентности к хорошо известным и новым лекарствам в антропонозных

очагах, применение монотерапии следует ограничить липосомальным амфотерицином В там, где это возможно.

Комбинированное лечение обладает рядом потенциальных преимуществ: уменьшение продолжительности лечения и соответственно повышение степени соблюдения режима лечения пациентами; снижение суммарной дозы лекарств и, следовательно, уменьшение их токсических эффектов и стоимости; снижение вероятности отбора паразитов, резистентных к лекарствам, и, следовательно, продление эффективного пребывания на рынке доступных лекарств. Проводилось несколько испытаний с применением комбинаций лекарственных средств, и были получены благоприятные результаты. При комбинированном применении паромомицина и препаратов сурьмы показатель эффективности лечения пациентов с висцеральным лейшманиозом в Бихаре был выше, чем при применении только препаратов сурьмы, отсутствие реакции на препараты сурьмы явление распространенное.

В Восточной Африке комбинирование стибоглюконата натрия в дозе 20 мг/кг  $Sb^{5+}$  и паромомицина в дозе 15 мг/кг (11 мг основания), которые вводились в течение 17 дней, продемонстрировало эффективность 93% (А). Безопасность и эффективность комбинированного лечения и лечения только стибоглюконатом натрия были аналогичны. Кроме того, не было никаких различий в эффективности комбинированного лечения в Эфиопии, Кении и Судане, то есть можно предположить, что эта схема лечения может быть применена во всем регионе.

В нескольких проводившихся в Индии исследованиях в фазе 3 три разные комбинации лекарств продемонстрировали показатели эффективности лечения 98–99% (А). Лечение включало два последовательных введения лекарств – или липосомального амфотерицина В (5 мг/кг, однократная инфузия) плюс 7-дневное введение милтефозина (доза такая же, как указанная выше), или липосомального амфотерицина В (5 мг/кг, однократная инфузия) плюс 10-дневное введение паромомицина (11 мг/кг по основанию), а также совместное введение милтефозина в течение 10 дней и паромомицина в течение 10 дней (доза указана выше). Никаких проблем, касающихся безопасности, не отмечено.

### *Посткалаазарный кожный лейшманиоз*

Имеются ограниченные сведения о лечении PKDL, которое зависит от тяжести заболевания у отдельных пациентов. В Индии клинический опыт с применением длящегося до 4 месяцев дробного введения дезоксихолата амфотерицина В (20-дневное введение, 20-дневный перерыв) (С) или с применением 3-месячного непрерывного лечения милтефозином (А) оказался успешным, критерием излечения было исчезновение

поражений. В Восточной Африке PKDL обычно не лечат, поскольку в большинстве случаев (85%) происходит спонтанное исцеление в течение 1 года. Только для пациентов с тяжелой (степень 3) или обезображивающей болезнью, для пациентов с поражениями, которые сохраняются больше 6 месяцев, пациентов с сопутствующим передним увеитом и маленьких детей с поражениями в полости рта, которые мешают им есть, предусмотрено лечение – стибоглюконатом натрия (20 мг/кг  $Sb^{5+}$  в день) до 2 месяцев, или 20-дневный курс липосомального амфотерицина В – 2,5 мг/кг в день. В Судане конечным показателем исцеления является уплощение поражений и устранение дисхромии.

В проводившемся в Судане рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с персистентным PKDL (>6 месяцев), который трудно поддавался излечению одними только лекарствами, при комбинировании с иммунохимиотерапией показатель эффективности лечения был значительно выше, чем при применении только химиотерапии (конечные показатели 100% и 40%). Вакцина состояла из смеси убитых *L. major*, адсорбированных на квасцах, и бацилл Кальметта-Герена (BCG), вакцину вводили четыре раза с недельными интервалами; применявшееся лекарство – стибоглюконат натрия, 20 мг/кг  $Sb^{5+}$  в течение 40 дней (см. раздел 3.2.6).

### *Кожный лейшманиоз*

Описано много различных видов терапевтического вмешательства, включая местнодействующие, системные и нефармакологические средства лечения. Поскольку лишь немногие исследования были должным образом спланированы и по немногим из них была предоставлена информация, уровень доказательности разнороден. Показано, что инфекционный вид и географический регион влияют на эффективность лечения и тем самым определяют рекомендации по проведению лечения. При антропонозном кожном лейшманиозе, по-видимому, выше риск отбора паразитов, резистентных к лекарствам.

Кожный лейшманиоз не является заболеванием, представляющим угрозу для жизни, и тяжелые осложнения возникают нечасто. Поскольку вторичные поверхностные инфекции могут осложнять язвенный кожный лейшманиоз, важно очищать кожу от поражений. Заболевание слизистых оболочек в Старом Свете – явление исключительное, обычно оно ограничивается инфекциями *L. braziliensis* и *L. panamensis* в Новом Свете. Для некоторых видов (особенно *L. major*) характерно самоизлечение больных, уровень которого > 50% через 6 месяцев. Обычно рекомендованные лекарства или лечебные методы при кожном лейшманиозе не должны индуцировать осложнения, представляющие угрозу

для жизни; однако в тяжелых случаях соотношение пользы и риска бывает различным.

Решение о выборе тактики лечения каждого пациента базируется прежде всего на соотношении пользы и риска, сопутствующих вмешательству. Применение варианта лечения с риском возникновения тяжелых побочных эффектов допустимо только в том случае, если пациент страдает от многочисленных (обычно более четырех) обезображивающих лицо или осложненных поражений, размер или локализация которых делают локальную терапию невозможной или если локальная терапия уже была применена и оказалась безуспешной. Необходимо уделять должное внимание противопоказаниям и послелечебному наблюдению за пациентами. Для пациентов с легкой формой заболевания или с сопутствующими болезнями следует предпочесть более безопасное лечение, даже если уровень данных об эффективности невысок.

*Кожный лейшманиоз Старого Света.* Варианты лечения кожного лейшманиоза Старого Света представлены во Вставке 2.

*Локальное лечение* с тщательным последующим наблюдением показано для пациентов, отвечающих следующим критериям:

- подтвержденная или имеющая веские основания для подозрения инфекция *L. major*;
- менее четырех поражений, требующих немедленного лечения;
- поражения диаметром < 5 см;
- отсутствие потенциально обезображивающих или лишающих трудоспособности поражений (на лице, суставах, на больших пальцах ног, на пальцах рук);
- отсутствие иммуносупрессии; и
- возможность последующего наблюдения.

Необходимо получить согласие пациента на этот вариант лечения после того, как будут полностью разъяснены клинические риски и неудобства других вариантов. Если отсутствует хотя бы один критерий, следует предложить локальную терапию. Локальная терапия – привлекательный вариант, он малотоксичен, но лечение, применяемое внутри поражения, и в значительно меньшей степени термотерапия создают значительный дискомфорт. Это следующие варианты:

*Паромоцилиновые мази.* 15% мазь плюс 12% мазь метилбензэтониумхлорида дважды в день в течение периода до 20 дней продемонстрировали такую же эффективность, как вводимый внутрь поражения  $Sb^{5+}$  (70-процентная эффективность лечения) в Исламской Республике Иран, Израиле и Судане (А). Рецепт, включающая 0,5% гентамицин и 15% паромоцилин, была более эффективной, чем плацебо, при лечении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. major* (В).

*Термотерапия.* Одно или два применения локализованного нагрева (50 °С в течение 30 секунд) были также эффективны, как введение  $Sb^{5+}$  внутрь поражения (70-процентный коэффициент эффективности лечения) в Афганистане (*L. tropica*) (А), и более эффективны (70-процентный показатель эффективности лечения), чем системное применение  $Sb^{5+}$  при кожном лейшманиозе, вызываемом *L. major* (А). Прибор дорогой, но работает на батарейках, что является существенным преимуществом при применении в полевых условиях. Течение болезни после термотерапии осложняется ожогами второй степени. Необходима местная анестезия.

*Препараты пентавалентной сурьмы, которые вводятся в поражение.* Доза 0,5–5 мл инъецируется в основание и в края поражения, с тем чтобы вызвать его полное исчезновение. Приводимые ежедневно, через день или еженедельно инфильтрации до исцеления поражения (от одной до восьми инфильтраций) были эффективны в Афганистане и Сирийской Арабской Республике (*L. tropica*) (А) и в Южной Азии (за исключением Индии) и в Средиземноморском бассейне. В Исламской Республике Иран еженедельное введение лекарства в поражение привело к получению резистентного штамма *L. tropica*.

*Криотерапия* поражения с использованием жидкого азота (-195 °С), применявшаяся один или два раза еженедельно в течение периода до 6 недель, была эффективна (показатель > 95%) в Египте, Израиле и Иордании, но менее эффективна (77%), чем вводимый внутрь поражения  $Sb^{5+}$  в Турции (В). Для применения жидкого азота необходимы специальные (обычно дорогие) приборы и квалифицированные провайдеры с медицинской подготовкой. Криотерапия широко доступна в отделениях дерматологии клиник, но, как правило, не в полевых условиях, и для системы доставки жидкого азота требуется тяжелое оборудование.

Лечение кожного лейшманиоза *системными препаратами сурьмы* широко пропагандировалось в течение десятилетий, но данные исследований, опубликованные с 1991 года, изменили представление о соотношении пользы и риска, поскольку ни в одном плацебо контролируемом исследовании не была продемонстрирована эффективность системных препаратов сурьмы при лечении кожного лейшманиоза Старого Света. Таким образом, системные препараты сурьмы следует применять только тогда, когда доступна информация об их эффективности и безопасности и при наличии тяжелых и сложных поражений. Пациенты с предсуществующими сердечно-сосудистыми, гепатическими, почечными, панкреатическими или гематологическими заболеваниями или пожилые пациенты подвержены повышенному риску летального исхода, обусловленного токсичностью, и таких пациентов не следует лечить системными препаратами сурьмы. Пациентам, для которых системное лечение – единственный выбор (см. выше), предлагается следующая схема: препараты пентавалентной сурьмы применяют в дозе 20 мг/кг  $Sb^{5+}$  в день внутримышечно или внутривенно в течение 10–20 дней, хотя нет

никаких данных об оптимальной продолжительности лечения. По данным из Исламской Республики Иран (В), эффективность перорального милтефозина в отношении *L. major* была низкой. Пероральный флуконазол был более эффективен, чем плацебо, в одном из исследований, проводившихся в Саудовской Аравии (А).

В очагах *L. major* (Исламская Республика Иран и Саудовская Аравия) комбинирование криотерапии и инъекций препаратов сурьмы в поражение было более эффективным, чем каждый из методов, применявшийся отдельно (А). Криотерапия с применением жидкого азота должна индуцировать уничтожение поражения в течение 10 секунд, после этого должна быстро следовать инъекция неразбавленного препарата пятивалентной сурьмы внутрь поражения (0,5–2 мл на одно поражение). Инъекции обычно легко вводятся в поражения на лице, за исключением поражений, расположенных на веках, губах, на носу или ушах. Местная анестезия не помогает. Препарат пятивалентной сурьмы в совокупности с пероральным пентоксифиллином был более эффективен, чем отдельно вводившийся препарат пятивалентной сурьмы при лечении поражений, индуцированных *L. major*, в Исламской Республике Иран (А).

*Кожный лейшманиоз Нового Света.* Варианты лечения кожного лейшманиоза Нового Света в обобщенном виде представлены во Вставке 3. Формы болезни в Новом Свете, как правило, более тяжелые и более продолжительные, чем формы болезни в Старом Свете; у некоторых пациентов, инфицированных *L. amazonensis*, *L. mexicana* и *L. panamensis*, развивается диффузная болезнь. Решение о режиме лечения каждого пациента должно основываться прежде всего на оценке соотношения пользы и риска, сопутствующих врачебному вмешательству; ни один отдельно взятый метод лечения не соответствует всем возможным клиническим проявлениям. Локальная терапия рассматривалась как непригодная для лечения кожного лейшманиоза Нового Света, вызываемого *L. braziliensis* или *L. panamensis*, в связи с потенциальным риском образования метастазов; однако, поскольку системное лечение не гарантирует предотвращения в дальнейшем развития кожно-слизистого лейшманиоза, который обнаруживается в < 5% случаев, локальные виды лечения следует применять. В настоящее время считается допустимым применять терапию местного действия для лечения отдельных случаев кожного лейшманиоза Нового Света.

Поскольку спонтанное излечение кожного лейшманиоза происходит редко, а развитие болезни потенциально тяжелое, обычно предлагают противолейшманиозное лечение.

Опыт применения *локальной терапии* при лечении кожного лейшманиоза Нового Света ограничен. Критерии использования локальной терапии подобны тем, которые учитываются при лечении кожного лейшманиоза Старого Света. Предлагаемые варианты – термотерапия и паромомицин. От одной до трех аппликаций локализованного тепла (50 °С в течение 30 секунд) продемонстрировали примерно 70-процентную эффективность в Колумбии и Гватемале спустя 3 месяца после лечения (А). Паромомицин в концентрации 15% плюс 12% мазь метилбензетониумхлорида, применявшиеся дважды в день в течение 20 дней, были эффективны (показатель эффективности лечения 70–90%) в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. mexicana*, *L. panamensis* и *L. braziliensis* в Эквадоре и Гватемале (В).

Варианты *системного лечения* – соединения пентавалентной сурьмы, пентамидин, сульфат паромомицина, милтефозин и кетоконазол.

*Соединения пентавалентной сурьмы.* Общий показатель исцеления спустя 3 месяца после лечения составляет 77–90%, если препараты пентавалентной сурьмы применяют в дозе 20 мг/кг  $Sb^{5+}$  в день в течение 20 дней (А). Эффективность в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. braziliensis* и *L. panamensis*, была выше, чем в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. mexicana*. Кожный лейшманиоз, вызываемый определенным видом (например, *L. guyanensis*), может по-разному реагировать на лечение в разных регионах. Лечение менее эффективно у детей в возрасте до 5 лет.

*Пентамидин* в дозе 3–4 мг/кг, применяемой через день (всего три или четыре дозы), был так же эффективен, как препараты пентавалентной сурьмы при лечении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. panamensis* (В) или *L. guyanensis* в Бразилии, Колумбии, Французской Гвиане и Суринаме (С). Однако он менее эффективен, чем соединения пентавалентной сурьмы, в отношении болезни, вызываемой *L. braziliensis* (В).

*Сульфат паромомицина* продемонстрировал эффективность лечения < 60% в отношении кожного лейшманиоза Нового Света в Белизе и Колумбии (А).

*Милтефозин* в дозе 2 мг/кг в день, вводимый в течение 28 дней, был эффективен в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. panamensis* (показатель эффективности лечения 70–90%), но продемонстрировал лишь ограниченный эффект в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. braziliensis* и *L. mexicana* (показатель эффективности < 60%) (В). Реакция кожного лейшманиоза, вызываемого *L. braziliensis*, на милтефозин может варьировать в зависимости от региона (показатель эффективности лечения в Гватемале 33%, а в Боливии 88%) (В).

*Кетоконазол* в дозе 600 мг, вводимый ежедневно в течение 28 дней, был эффективен в отношении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. panamensis* и *L. mexicana* (показатель эффективности лечения 76–90%) в Гватемале и Панаме (В).

В некоторых исследованиях применялась *комбинированная терапия*. При проводившемся в Перу лечении страдающих от рецидивов пациентов локальное применение иммуномодулятора имиквимода в качестве вспомогательной терапии, дополняющей соединения пятиявалентной сурьмы, обусловило более быстрое исцеление пациентов по сравнению с вариантами, в которых применяли только препараты сурьмы (А). В Венесуэле с определенным успехом испытывали применение инъекций автоклавированных промастигот *L. mexicana* и *L. amazonensis* и VCG в комбинации с системными препаратами сурьмы.

*Редкие и сложные формы кожного лейшманиоза (рецидивирующий, диффузный)*. Рецидивирующий лейшманиоз характеризуется небольшим числом паразитов и частыми рецидивами. Нет данных исследований, на основе которых можно было бы предлагать четкие рекомендации по лечению. В качестве первоначального лечения можно использовать соединения пятиявалентной сурьмы в стандартной дозе. Если нет никакой реакции, можно применить комбинацию препаратов сурьмы и перорального аллопуринола в дозе 20 мг/кг, которая вводится в течение 30 дней (С). Иммунотерапия все еще рассматривается как экспериментальный подход.

Диффузный кожный лейшманиоз вызывается *L. aethiopica* и *L. amazonensis* и характеризуется частыми рецидивами. В Эфиопии лечение с применением комбинации соединений пятиявалентной сурьмы и парентерального парамомидина, проводившееся в течение 60 дней, дало хорошие результаты у трех пациентов (С). Один из вариантов выбора – лечение пентамидином в дозе 3–4 мг/кг один раз в неделю (курс до 4 месяцев), но оно противопоказано при диабете (С). Независимо от применявшегося режима терапии лечение следует продолжать в течение нескольких недель после завершения клинического курса терапии.

#### *Лейшманиоз слизистых оболочек*

*Кожно-слизистый лейшманиоз Нового Света*. Варианты лечения кожно-слизистого лейшманиоза в обобщенном виде представлены во Вставке 4. Исход лечения зависит от локализации поражений. Высокие показатели эффективности лечения отмечаются, если поражения ограничиваются слизистыми носа и полости рта; однако если поражаются гортань, голосовые связки и трахея, показатели эффективности после лечения системными препаратами сурьмы невысоки, и после клинического улучшения и кажущегося исцеления нередко наступают рецидивы. Малочисленность амастигот и трудность культивирования обычно осложняют паразитологический мониторинг.

*Соединения пятивалентной сурьмы.* Показатели эффективности после лечения препаратами пятивалентной сурьмы варьируются от 30% до 100% в зависимости от локализации поражений и географического региона (С). Современная схема лечения – 20 мг/кг в день в течение 30 дней.

*Дезоксихолат амфотерицина В.* Схема лечения – 20–45 доз по 0,7–1,0 мг/кг демонстрировала 80–90-процентную эффективность (С), но необходима внутривенная инфузия и жесткий контроль почечной функции.

*Липосомальный амфотерицин В.* Липосомальный амфотерицин В в дозе 2–3 мг/кг, применявшийся в течение по меньшей мере 20 дней, обнаруживал показатели эффективности, аналогичные соответствующим показателям дезоксихолата амфотерицина В (С), при этом количество побочных эффектов при применении липосомального амфотерицина В было меньше, чем при применении дезоксихолата амфотерицина В.

*Пентамидин.* Имеются лишь ограниченные данные о применении пентамидина, но его можно рассматривать как альтернативный вариант лечения (С).

*Милтефозин.* В Боливии показатель эффективности лечения кожно-слизистого лейшманиоза (*L. braziliensis*) при применении милтефозина (2,5–3,3 мг/кг в день в течение 4 недель) составлял 83% у пациентов с легкой формой болезни и 58% у пациентов с более запущенными формами болезни. Показатели эффективности не улучшались, если лечение продлевалось с 4 до 6 недель (В).

*Комбинированное лечение пероральным пентоксифиллином и препаратами пятивалентной сурьмы,* проводившееся в течение 30 дней, снижало частоту рецидивов и ускоряло исцеление по сравнению с вариантами лечения, в которых применялись только препараты сурьмы (А).

### 3.2.4 **Особые ситуации**

#### *Беременность и лактация*

Доступна лишь ограниченная информация о лечении висцерального лейшманиоза в период беременности. Угроза летального исхода лейшманиоза для матери, плода и новорожденного значительно больше, чем риск возникновения побочных эффектов при применении лекарств. Если лечение не проводилось, то отмечались случаи самопроизвольных абортов, гипотрофии плода и врожденного лейшманиоза. При кожном лейшманиозе вариантом первоочередного выбора должно быть локальное лечение. Беременность влияет на клинические проявления кожного лейшманиоза, у беременных женщин поражения более крупные, менее типичные.

*Дезоксихолат амфотерицина В* и липидные формы выпуска – наилучшие варианты лечения висцерального лейшманиоза. У матерей, лечившихся

липосомальным амфотерицином В, не было отмечено ни самопроизвольных абортов, ни «вертикальной» передачи инфекции (от матери плоду) (С).

*Препараты пятиявалентной сурьмы* менее безопасны при беременности, поскольку могут вызвать самопроизвольные аборты, преждевременные роды и гепатическую энцефалопатию у матери, а также вертикальную (наследственную) передачу инфекции (С).

*Паромомицин.* Основная проблема – это ототоксичность для плода. Имеющиеся данные о применении паромомицина для лечения беременных женщин недостаточны.

*Пентамидин* противопоказан во время первого триместра беременности.

*Милтефозин* потенциально эмбриотоксичен и тератогенен, и его не следует применять в период беременности. Женщины детородного возраста до начала лечения должны пройти тест на беременность и применять эффективную контрацепцию в течение 3 месяцев после завершения лечения.

### *Ко-инфекция Leishmania – ВИЧ*

*Висцеральный лейшманиоз – СПИД* – определяющее заболевание и важный показатель для начала антиретровирусного лечения, независимо от числа CD4+ клеток. Исходное число CD4+ клеток ниже у пациентов, инфицированных *Leishmania* и ВИЧ, поскольку висцеральный лейшманиоз сам по себе вызывает снижение числа клеток CD4+. Воздействие антиретровирусного лечения на висцеральный лейшманиоз у пациентов с сопутствующей инфекцией, наблюдавшееся в Средиземноморском регионе, может быть обобщено следующим образом: снижение заболеваемости на 50–65%, более высокие уровни выживаемости, снижение частоты рецидивов и возможный иммуновосстановительный воспалительный синдром.

Инфекции ВИЧ и *Leishmania* усиливают друг друга. У ВИЧ-инфицированных пациентов выше вероятность развития висцерального лейшманиоза (вследствие реактивации “спящей” инфекции или клинической манифестации после первичной инфекции). У пациентов характеристически высокие нагрузки диссеминированных паразитов. Висцеральный лейшманиоз негативно воздействует на реакцию на антиретровирусное лечение и трудно поддается лечению у пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией, особенно у пациентов с числом CD4+ < 200 клеток/мкл, для которых характерны рецидивы.

*Кожный лейшманиоз* характеризуется множественными полиморфными рецидивирующими поражениями, труднее поддается лечению, и отмечается повышенная частота рецидивов. Рекомендуются системное лечение кожного лейшманиоза.

Прогноз для пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией характеризуется высоким уровнем смертности во время первого эпизода, повышенной токсичностью противолейшманиозных лекарств (прежде всего при применении препаратов сурьмы), плохой долговременной клинической реакцией, плохой реакцией на паразитологическое лечение и высокой частотой рецидивов в течение жизни. Факторы риска возникновения рецидивов следующие: отсутствие антиретровирусного лечения, низкое число CD4+ клеток, предшествующий эпизод висцерального лейшманиоза, безуспешность клинического или паразитологического лечения во время первого эпизода и отсутствие вторичной профилактики.

За пределами Средиземноморского региона проводилось мало клинических исследований по оценке эффективности лечения пациентов, инфицированных ВИЧ и висцеральным лейшманиозом. Препараты сурьмы более токсичны для ВИЧ-инфицированных пациентов, что обуславливает необходимость тщательного мониторинга возможного развития панкреатита и кардиотоксичности. Дезоксихолат амфотерицина В или липидные формы выпуска должны рассматриваться в первую очередь, а препараты пентавалентной сурьмы только в регионах с незначительной резистентностью и если липидные формы выпуска амфотерицина В недоступны или пациенты не могут их себе позволить. Рекомендуются липидные формы выпуска, которые вводятся инфузией в дозе 3–5 мг/кг в день или дробно, с введением 10 доз (дни 1–5, 10, 17, 24, 31 и 38) – до суммарной дозы 40 мг/кг (А). Опыт лечения милтефозином ограничен. По полученным в Эфиопии данным, милтефозин был менее эффективен, но более безопасен, чем препараты сурьмы при лечении пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией (В). Для таких пациентов следует применять схемы комбинированного лечения, так как они могут повысить эффективность лечения и понизить токсичность лекарств.

Данные по эффективности поддерживающей терапии ограничиваются пациентами, инфицированными ВИЧ и *L. infantum*, в Средиземноморском регионе. Липидный комплекс амфотерицин В (3–5 мг/кг на однократную дозу), вводившийся каждые 3 недели в течение 12 месяцев в качестве вторичной профилактики, хорошо переносился пациентами: через 1 год только у 22% пациентов были рецидивы, в то время как в отсутствие вторичной профилактики рецидивы были у 50% пациентов (А). Другие варианты поддерживающей терапии – это липосомальный амфотерицин В (3–5 мг/кг на однократную дозу каждые 3–4 недели) (С); препараты пентавалентной сурьмы (20 мг Sb<sup>5+</sup>/кг на однократную дозу каждые 3–4 недели) (С) и пентамидин (4 мг/кг на однократную дозу [300 мг для взрослых] каждые 3–4 недели) (С). После того как иммунная

функция восстановлена благодаря антиретровирусному лечению, а висцеральный лейшманиоз неактивен (то есть в бессимптомной форме), профилактические меры могут быть приостановлены, при условии что число CD4+ клеток поддерживается на уровне > 200 клеток/мкл в течение периода, превышающего 6 месяцев (В).

#### *Другие формы иммунодепрессии*

Описаны атипичные и рецидивирующие формы кожного и висцерального лейшманиоза у не-ВИЧ иммунодепрессивных пациентов. Риск подвержены пациенты, страдающие от гипогаммаглобулинемии, некоторых аутоиммунных заболеваний или некоторых форм рака, либо пациенты, которым была сделана трансплантация органа, пациенты, которых лечили антагонистами TNF- $\alpha$ , кортикостероидами или метотрексатом. Пациентам, которые живут в районах, эндемичных по лейшманиозу, или вернулись из таких районов, рекомендуется пройти серологический скрининг, прежде чем начинать лечение иммунодепрессантами. Нередко требуется вторичная профилактика, которая может быть прекращена после окончания иммунодепрессии.

#### **Вставка 1. Рекомендованные режимы лечения висцерального лейшманиоза, ранжируемые по степени предпочтения<sup>1</sup>**

##### ***Антропонозный висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. donovani* в Бангладеш, Бутане, Индии и Непале***

1. Липосомальный амфотерицин В: 3–5 мг/кг – суточная доза в течение 3–5 дневного периода до суммарной дозы 15 мг/кг (А), путем инфузии, или 10 мг/кг в виде однократной дозы, путем инфузии (А)
2. Комбинации (совместно вводимые лекарства) (А)
  - липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг путем инфузии, однократная доза) плюс милтефозин (ежедневно в течение 7 дней, как указано ниже)
  - липосомальный амфотерицин В (5 мг/кг путем инфузии, однократная доза) плюс паромомицин (ежедневно в течение 10 дней, как указано ниже)
  - милтефозин плюс паромомицин, оба ежедневно в течение 10 дней, как указано ниже
3. Дезоксихолат амфотерицина В: 0,75–1,0 мг/кг в день, путем инфузии, ежедневно или через день, 15–20 доз (А)
4. Милтефозин: для детей в возрасте 2–11 лет, 2,5 мг/кг в день; для лиц  $\geq$  12 лет и весом < 25 кг, 50 мг/день; масса тела 25–50 кг, 100 мг/день; масса тела > 50 кг, 150 мг/день; перорально, в течение 28 дней (А)

или

Паромомицин: 15 мг (11 мг по основанию) на кг массы тела в день, внутримышечно, в течение 21 дня (А)

5. Соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 30 дней в регионах, где они сохраняют эффективность: Бангладеш, Непал и индийские штаты Джаркханд, Западная Бенгалия и Уттар-Прадеш (А)

*Экстремальная терапия в случае отсутствия реакции: традиционные инфузии дезоксихолата амфотерицина В или липосомального амфотерицина В в более высоких дозах*

***Висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. donovani* в Восточной Африке (Эфиопии, Эритрее, Кении, Сомали, Судане и Уганде) и Йемене***

1. Комбинированная терапия: соединения пятивалентной сурьмы (20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день внутримышечно или внутривенно) плюс паромидин (15 мг [11 мг по основанию] на 1 кг массы тела в день, внутримышечно, в течение 17 дней (А)
2. Соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 30 дней (А)
3. Липосомальный амфотерицин В: 3–5 мг/кг – суточная доза, путем инфузии, в течение 6–10 дней до суммарной дозы 30 мг/кг (В)
4. Дезоксихолат амфотерицина В: 0,75–1 мг/кг в день, путем инфузии, ежедневно или через день, 15–20 доз (А)
5. Милтефозин перорально в течение 28 дней в дозировке, указанной выше (А)

***Посткалазарный кожный лейшманиоз***

***Восточная Африка***

1. Соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 30–60 дней, если есть показания (С)
2. Липосомальный амфотерицин В: 2,5 мг/кг в день, путем инфузии, в течение 20 дней, если есть показания (С)

***Бангладеш, Индия, Непал***

1. Дезоксихолат амфотерицина В: 1 мг/кг в день, путем инфузии, до 60–80 доз в течение 4 месяцев (С)
2. Милтефозин перорально в течение 12 недель в дозировке, указанной выше (А)

**Висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. infantum*: Средиземноморский бассейн, Ближний Восток, Центральная Азия, Южная Америка**

1. Липосомальный амфотерицин В: 3–5 мг/кг – суточная доза, путем инфузии, в течение 3–6 дней до суммарной дозы 18–21 мг/кг (В)
2. Соединения пентавалентной сурьмы: 20 мг Sb<sup>5+</sup>/кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 28 дней (В)
3. Дезоксихолат амфотерицина В: 0,75–1,0 мг/кг в день, путем инфузии, ежедневно или через день, 20–30 доз, до суммарной дозы 2–3 г (С)

<sup>1</sup> См. в тексте степени доказательности, подробности и меры предосторожности, которые необходимо принимать при применении вариантов лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

**Вставка 2. Рекомендованные режимы лечения кожного лейшманиоза Старого Света (схемы лечения не ранжированы по степени предпочтительности)**

Отсутствие противолейшманиозного лечения (см. текст)

**Локальная терапия**

*L. major*

- Мазь, содержащая 15% паромомицин/12% метилбензэтониумхлорид, дважды в день в течение 20 дней (А)
- Препараты сурьмы, инъецируемые в поражение, 1–5 мл за сеанс плюс криотерапия (жидкий азот: -195 °С), и то и другое каждые 3–7 дней (1–5 сеансов) (А)
- термотерапия, 1–2 сеанса с локализованным нагревом (50 °С в течение 30 секунд) (А)
- препараты сурьмы, инъецируемые в поражение, или криотерапия, два вида лечения применяются независимо друг от друга, см. выше (D)

*L. tropica*, *L. aethiopica*\* и *L. infantum*\*

- мазь, содержащая 15% паромомицин/12% метилбензэтониумхлорид, как указано выше (D)
- препараты сурьмы, инъецируемые в поражение, плюс криотерапия, как указано выше (D)
- термотерапия, как указано выше (А)
- препараты сурьмы, инъецируемые в поражение в качестве монотерапии, как указано выше (В)
- криотерапия в качестве монотерапии, как указано выше (С)

## Системная терапия

### *L. major*

- флуконазол, 200 мг перорально, ежедневно, в течение 6 недель (А)
- соединения пентавалентной сурьмы, 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 10–20 дней (D)
- соединения пентавалентной сурьмы, 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, плюс пентоксифиллин, 400 мг три раза в день в течение 10–20 дней (А)

### *L. tropica* и *L. infantum*\*

- соединения пентавалентной сурьмы, 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 10–20 дней (D)
- соединения пентавалентной сурьмы, 15–20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 15 дней плюс пероральный аллопуринол 20 мг/кг, в течение 30 дней, для лечения рецидивирующего лейшманиоза, вызываемого *L. tropica* (С)

### *L. aethiopica*

- соединения пентавалентной сурьмы 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, плюс паромомицин, 15 мг (11 мг по основанию)/кг в день, внутримышечно, в течение 60 дней или в течение более продолжительного времени для лечения диффузного кожного лейшманиоза (С)

\* Имеется мало данных о лечении кожного лейшманиоза, вызываемого *L. infantum* и *L. aethiopica*.

## Вставка 3. Рекомендованные режимы лечения кожного лейшманиоза Нового Света (схемы лечения не ранжированы по степени предпочтительности)

### **Отсутствие противолейшманиозного лечения (см. текст)**

#### **Локальная терапия, все виды**

- мазь, содержащая 15% паромомицин и 12% метилбензэтониумхлорид, дважды в день в течение 20 дней (В)
- термотерапия: 1–3 сеанса локализованного нагрева (50 °С в течение 30 секунд) (А)
- препараты сурьмы, инъеклируемые в поражение: 1–5 мл за сеанс каждые 3–7 дней (1–5 инфильтраций) (В)

## Системная терапия

### *L. mexicana*

- кетоконазол: доза для взрослых 600 мг перорально, ежедневно, в течение 28 дней (В)
- милтефозин: 2,5 мг/кг в день, перорально, в течение 28 дней (В)

### *L. guyanensis* и *L. panamensis*

- пентамидина изэтионат, внутримышечные инъекции или кратковременные инфузии 4 мг соли/кг на одну дозу, через день, всего 3 дозы (С)\*
- соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 20 дней (С)\*
- милтефозин: 2,5 мг/кг в день, перорально, в течение 28 дней (В)

### *L. braziliensis*

- соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 20 дней (А)
- дезоксихолат амфотерицина В: 0,7 мг/кг в день, путем инфузии, всего 25–30 доз (С)
- липосомальный амфотерицин В: 2–3 мг/кг в день, путем инфузии, до суммарной дозы 20–40 мг/кг (9С)

### *L. amazonensis*, *L. peruviana* и *L. venezuelensis*

- соединения пятивалентной сурьмы: 20 мг  $Sb^{5+}$ /кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 20 дней

### Лечение рецидивов

- дезоксихолат амфотерицина В, как указано выше
- соединения пятивалентной сурьмы: как указано выше плюс местнодействующий имиквимод через день в течение 20 дней (А)
- липосомальный амфотерицин В: 3 мг/кг в день, путем инфузии, может быть предусмотрена суммарная доза до 20–40 мг/кг

\* Эффективность пентамидина и соединений пятивалентной сурьмы зависит от географического региона (см. текст).

**Вставка 4. Рекомендованные режимы лечения кожно-слизистого лейшманиоза (схемы лечения не ранжированы по степени предпочтительности)**

**Все виды\***

- соединения пентавалентной сурьмы: 20 мг/кг в день, внутримышечно или внутривенно, в течение 30 дней (С)
- соединения пентавалентной сурьмы: как указано выше плюс пероральный пентоксифиллин, 400 мг/8 часов в течение 30 дней (А)
- дезоксихолат амфотерицина В: 0,7–1 мг/кг, путем инфузии, через день, до 25–45 доз (С)
- липосомальный амфотерицин В: 2–3 мг/кг ежедневно, путем инфузии, до суммарной дозы 40–60 мг/кг (С)
- в Боливии: милтефозин 2,5–3,3 мг/кг в день, перорально, в течение 28 дней (В)

\* Имеется мало данных о лечении кожно-слизистого лейшманиоза (MCL), вызываемого *L. aethiopica*.

**3.2.5 Профилактические противолейшманиозные вакцины**

Не существует вакцин против лейшманиоза для общего применения. Поскольку выздоровление от инфекции обычно сопровождается выработкой сильного иммунитета и возможна защита подопытных животных от живых патогенов, есть все основания надеяться, что может быть разработана вакцина для человека.

**Лейшманизация**

Интрадермальная инокуляция живых вирулентных промастигот *L. major* из свежей культуры в течение многих лет периодически применялась для защиты от более тяжелых эффектов природной инфекции *L. major*. Однако процедура может индуцировать тяжелые кожные поражения и не должна применяться при нормальных состояниях. Лейшманизация с *L. major* – подходящий живой антигенный стимул для оценки вакцин-кандидатов против кожного лейшманиоза; однако она должна осуществляться в контролируемых условиях с участием добровольцев, входящих в группу повышенного риска, без ВИЧ-инфекции. Испытания должны проводиться в соответствии с нормами надлежащей клинической практики, а инокуляты должны производиться на предприятиях, соответствующих стандартам надлежащей производственной практики.

**Вакцины-кандидаты первого поколения**

Вакцины-кандидаты первого поколения против лейшманиоза были изготовлены с использованием целых убитых (инактивированных)

паразитов или экстрактов. Были предприняты многочисленные попытки разработать такую вакцину в Бразилии, Колумбии, Эквадоре, Венесуэле и в Исламской Республике Иран – против кожного лейшманиоза, а также в Судане – против висцерального лейшманиоза. Были испытаны три вакцины-кандидата: основанная на *L. amazonensis* вакцина, полученная из более ранней пентавалентной вакцины в Бразилии (“вакцина Мэйринка”) и позднее из отдельного паразита; вакцина на основе *L. mexicana*, полученная в Венесуэле и применяемая с БЦЖ (“Convit вакцина”); и вакцина на основе *L. major*, полученная в Исламской Республике Иран и применяемая с БЦЖ (“Вакцина института Razi”). Полученные результаты были неоднозначными или отрицательными с точки зрения профилактики, но были обнадеживающими в отношении терапевтических показаний.

### *Вакцины второго поколения*

Вакцины второго поколения включают рекомбинантные белки и генетические вакцины. Многие найденные антигены могут защищать экспериментальных животных при их использовании с адъювантами, но до настоящего времени только одна установленная вакцина Leish-111f + MPL-SE была доведена до клинических испытаний. Оценивалась возможность ее применения для иммунотерапии PKDL в Судане в фазах 1–2 испытаний в Перу и в фазе 1 испытаний в Индии. Были получены генетически модифицированные *Leishmania*, которые вызывали легкое заболевание или инфекцию. Было показано, что они индуцируют защитную реакцию против живой вакцины у мышей.

Недавно была предоставлена определенная финансовая поддержка работам по разработке вакцин; однако маловероятно, что профилактическая вакцина будет доступна в ближайшие 5 лет для любой из форм лейшманиоза.

### *Собачьи противолейшманиозные вакцины*

В Бразилии производство двух собачьих вакцин было переведено на коммерческую основу. Результаты испытаний этих вакцин в фазе 1 и фазе 2 оказались обнадеживающими – отмечено снижение тяжести клинического заболевания среди собак, и вакцины были лицензированы Министерством сельского хозяйства. Однако Министерство здравоохранения не рекомендует применять их в медицинских целях, поскольку не было проведено ни одного исследования, в котором был бы однозначно установлен их потенциальный эффект, обуславливающий снижение интенсивности переноса инфекции. Ключевое требование к применению таких вакцин в качестве меры борьбы с зоонозным висцеральным лейшманиозом – это фаза 3 испытаний их эффективности

в предотвращении переноса инфекции. Дополнительная методическая проблема состоит в том, что вакцинированных собак невозможно отличить от собак, инфицированных в естественных условиях, с помощью обычных серологических методов. Компаниям, ответственным за производство этих вакцин, был поставлен предельный срок в 36 месяцев, начиная с 9 июля 2007 года, для проведения фазы 3 испытаний, демонстрирующей эффективность в снижении интенсивности передачи инфекции, с тем чтобы их лицензии были возобновлены.

### 3.2.6 **Иммунохимиотерапия и терапевтические вакцины**

Защитный иммунитет у иммунокомпетентных индивидуумов обычно возникает после выздоровления от всех форм лейшманиоза, но особенности «поведения» лейшманиоза у соответствующих лиц позволяют предположить, что этот иммунитет не абсолютен. Следовательно, иммунная реакция играет важную роль в выздоровлении пациентов от лейшманиоза. Концепция стимулирования иммунной реакции во время химиотерапии не нова и не специфична для лейшманиоза. Иммунотерапия как с химиотерапией, так и без нее применялась для лечения кожного лейшманиоза в Венесуэле больше десяти лет. Вводили три инъекции автоклавированной *L. mexicana*, смешанной с БЦЖ (“Convit вакцина”); если у пациента не было реакции, начинался курс химиотерапии. Стоимость вакцины значительно ниже, чем стоимость химиотерапии. Она, по-видимому, безопасна и не вызывает побочных эффектов, характерных для препаратов сурьмы, но она индуцирует образование поражений, которые могут не заживать в течение нескольких недель. В Бразилии многократные ежедневные дозы вакцины на основе инактивированной *L. amazonensis* (“вакцина Мэйринка”) вводили с низкой дозой препарата сурьмы (8 мг/кг массы тела в день) на протяжении четырех циклов по 10 ежедневных инъекций с последующим 10-дневным перерывом. Вакцина зарегистрирована в Бразилии в качестве вспомогательного средства при проведении химиотерапии с низкими дозами лекарств.

В Судане в испытаниях с участием пациентов с персистентным PKDL установлено, что показатель эффективности лечения при применении иммунохимиотерапии был значительно выше, чем при применении только химиотерапии (окончательные показатели эффективности 87% и 53%). Вакцина представляла собой смесь инактивированной *L. major*, адсорбированной на квасцах, плюс БЦЖ, которую вводили четыре раза с недельными интервалами. Механизм, обуславливающий повышение показателя эффективности лечения не совсем ясен.

Хотя иммуномодуляторы, возможно, будут использоваться в будущем в качестве терапевтических средств, ни один из них в настоящее время не доступен и не рекомендован для регулярного применения.

Поскольку терапевтические вакцины могут оцениваться быстро и при низких затратах и принцип их действия уже установлен, можно считать, что применение терапевтических (или иммунохимиотерапевтических) вакцин вполне достижимо.

### 3.3 **Обнаружение заболеваний**

#### 3.3.1 **Пассивное обнаружение случаев заболеваний**

«Пассивное обнаружение случаев заболеваний» – это обнаружение, инициированное больными, которые обращаются за помощью в связи со своими болезнями к врачам, работающим в определенных медицинских учреждениях. Врачи, которые ведут больного, должны ставить в известность об этом соответствующие эпидемиологические службы надзора (см. раздел 6.3). Использование стандартизованных определений для случаев висцерального лейшманиоза, PKDL и кожного лейшманиоза имеет существенное значение (см. вставки 1–3 и Приложение 3). Большинство стран, эндемичных по висцеральному и кожному лейшманиозам, полагаются на “пассивный надзор” при сообщении данных о бремени этих заболеваний. Однако такое информирование охватывает только часть истинной нагрузки, поскольку доступ к лечению этой “забытой” болезни ограничен, а данные о больных, которых лечат в частном секторе, обычно не включают в общие отчеты по надзору. Пассивное выявление случаев заболеваний обусловило заниженную оценку заболеваемости висцеральным лейшманиозом в Бихаре (Индия) в соотношении 1:8, а в Гватемале показатель заболеваемости кожным лейшманиозом был занижен в 40 раз. Тем не менее такие данные могут быть полезны, если соблюдается осторожность при интерпретации и составлении документации, касающейся тенденций в изменении бремени висцерального и кожного лейшманиозов в стране. В целях обеспечения надежного мониторинга необходимо усовершенствовать системы рутинного надзора, содействуя укреплению структур здравоохранения. Общая информация о рутинных системах надзора представлена в разделе 6.3.

#### 3.3.2 **Активное выявление случаев заболеваний**

Активное выявление случаев заболеваний, или поиск, означает, что персонал служб здравоохранения посещает жилые комплексы (общины) и систематически проводит скрининг населения с целью обнаружения случаев лейшманиоза. Активный поиск случаев заболеваний – существенный компонент стратегии ликвидации висцерального лейшманиоза на Индийском субконтиненте. Это должно помочь снизить интенсивность переноса болезни, поскольку сокращается инфекционный период

у пациентов; кроме того, более ранняя диагностика и лечение способствуют благоприятному клиническому эффекту. Предварительные данные показывают, что активное выявление заболеваний экономически рентабельно в регионах, где высока распространенность болезни, осведомленность населения о лейшманиозе крайне низка, а уровень служб здравоохранения (и, таким образом, уровень пассивного обнаружения случаев заболеваний) очень низок.

Возможны несколько подходов к выявлению случаев заболеваний, например:

- *подомовой обход* (или всеобъемлющий скрининг). Группа медиков посещает каждый дом в общине и проводит обследование каждого члена семьи;
- *организация баз*. «Медицинская база» организуется в легко доступном месте в деревне, и членов общины приглашают пройти скрининг. Организации баз должна предшествовать просветительская кампания, цель которой – повышение уровня информированности населения относительно характера заболевания;
- *подход индикаторных случаев заболевания* (или принцип «снежного кома»). «Индикаторный случай» («index case») – это человек, у которого недавно был диагностирован висцеральный лейшманиоз или PKDL. Проводится подомовой поиск в непосредственном соседстве с «индикаторным случаем»;
- *принцип стимулирования*. Поощрение или вознаграждение предоставляется добровольцам, которые помогают выявлять случаи заболевания.

Операционное исследование показало, что рентабельность каждой из этих стратегий зависит от местной эпидемиологической ситуации; наименее эффективен всеобъемлющий скрининг. Было показано, что организация баз и опирающийся на индикаторные случаи подход эффективны в выявлении висцерального лейшманиоза и PKDL, хотя доступные диагностические инструменты недостаточно чувствительны или недостаточно специфичны, вследствие чего активное выявление случаев PKDL может быть сорвано.

Активное выявление заболеваний было решающей мерой в снижении распространенности кожного лейшманиоза в условиях эпидемии (например, в Баме, Исламская Республика Иран) и было использовано для обнаружения висцерального лейшманиоза в некоторых районах Эфиопии. Хотя большинство систем здравоохранения полагается на пассивное обнаружение случаев заболеваний в целях выявления кожного лейшманиоза, следует использовать и активные модели. Скрининг, осуществляемый сотрудниками служб здравоохранения первичного

уровня на основании четко определенных факторов риска, таких как пребывание в прошлом в очагах болезни, кожные поражения более чем двухнедельной продолжительности, принадлежность к мужскому полу, профессии, связанные с фермерским хозяйством или пребыванием в джунглях, и обращение в медицинские центры, где возможно подтверждение подозрения на болезнь, может способствовать более эффективному контролю кожного лейшманиоза.

Рекомендованные определения случаев висцерального и кожного лейшманиозов и PKDL см. в Приложении 3.

### 3.4 Контроль резервуарных хозяев

Контроль резервуарных хозяев рекомендован в качестве компонента стратегий борьбы с зоонозным висцеральным и кожным лейшманиозами. Для борьбы с антропонозным лейшманиозом самое главное – это эффективная стратегия обнаружения случаев заболевания, диагностика и соответствующее лечение пациентов с клиническими формами лейшманиоза. В каждой ситуации принимаемые меры определяются местными условиями и ресурсами, а также доступной информацией.

#### 3.4.1 Люди в качестве резервуарных хозяев

Люди считаются единственным установленным резервуаром инфекции *L. donovani* в районах, эндемичных по висцеральному лейшманиозу в Бангладеш, северной и восточной Индии и Непале и важным резервуаром в Судане и Восточной Африке. Аналогичным образом, полагают, что выживаемость *L. tropica* зависит от человека, по крайней мере в давно существующих эндемичных очагах. В Индии получены немногочисленные ксенодиагностические данные относительно инфекционности пациентов с кала-азар и PKDL для москитов. Поскольку у пациентов с PKDL могут годами сохраняться симптомы в отсутствие системной болезни и лечения, они, вероятно, являются основным межэпидемическим резервуаром. Пациенты, ко-инфицированные *Leishmania* и ВИЧ, высокоинфекционны для москитов, и повышение степени совокупного инфицирования в районе, по-видимому, увеличивает резервуар эффективной инфекции. Значение потенциальной инфекционности людей с бессимптомной инфекцией *L. donovani* и *L. tropica* для принимаемых мер борьбы неизвестно.

Активное выявление случаев заболеваний, надзор и эффективное лечение, сопровождающиеся принятием мер по предупреждению повторной инфекции, в зависимости от степени достигаемого охвата, должны снизить или ликвидировать паразитарную нагрузку и снизить интенсивность переноса инфекции. Использование обработанных

инсектицидом сетчатых пологов и других материалов пациентами с кала-азар и PKDL или с хроническими кожными поражениями, вызванными *L. tropica*, тоже может уменьшить вероятность того, что москиты будут питаться кровью инфицированных индивидуумов (см. раздел 3.5).

#### 3.4.2 Собаки в качестве резервуарных хозяев

Контроль собачьего резервуара лейшманиоза – это сложное предприятие, которое должно осуществляться в соответствии с местной ситуацией. Ликвидация бродячих и одичавших собак оправдана по многим причинам, связанным с проблемами здоровья, охраны окружающей среды и бережного природопользования. Существование зоонозного висцерального лейшманиоза – еще один довод, оправдывающий такие мероприятия.

Прежде чем начинать осуществление мер контроля, необходимо определить распределение и частоту инфицированности собак. Массовый скрининг домашних собак обычно проводится с применением серологических методов (ELISA, IFAT). В то же время можно провести клиническое обследование каждой собаки с целью выявления кожных изменений, онихогрифоза, увеличения лимфатических узлов и истощения. Менее половины инфицированных собак демонстрируют признаки лейшманиоза, но методами ксенодиагностики было установлено, что значительная часть бессимптомных инфицированных собак инфекционна для москитов. Команды, осуществляющие отбор, должны соблюдать меры предосторожности, чтобы не допустить инфицирования *Echinococcus granulosus* (индивидуальная гигиена и защита) и вирусом бешенства (иммунизация). В идеале всех симптоматичных или серопозитивных собак следует ликвидировать; однако оказалось, что скрининг и массовая отбраковка серопозитивных собак не были неизменно эффективными в программах контроля (например, в Бразилии). Субоптимальную эффективность объясняли задержками между серологическим тестированием и отбраковкой, низкой чувствительностью серологических тестов, применявшихся с целью идентификации наиболее инфицированных собак, и, главным образом, лишь частичным охватом популяции инфицированных собак.

В нескольких странах Средиземноморья эвтаназия инфицированных домашних собак проводится только в особых случаях, таких как устойчивость к лекарствам, повторяющиеся рецидивы, или опасные эпидемиологические ситуации. Большинство ветеринаров предпочитают лечить собачий лейшманиоз, применяя противолейшманиозное лечение, при этом внимательно наблюдая за собаками с целью выявления

рецидивов. Лекарства, применяемые главным образом для лечения болезни человека (см. раздел 3.2.2), не следует применять для лечения собачьего лейшманиоза в связи с их низкой паразитицидной эффективностью в этом хозяине и в связи с возможностью стимулирования развития резистентности паразита. Следует применять альтернативные лекарства, например лейшманиостатический аллопуринол. У большого процента лечившихся собак, несмотря на клиническое исцеление, через несколько месяцев после химиотерапии восстанавливается их инфекционность в отношении москитов, таким образом, скрывается эпидемиологическая проблема источника инфекции.

Было показано, что применение местнодействующих инсектицидов с установленной эффективностью против укусов москитов (ошейники, импрегнированные дельтаметрином, или препараты на основе перметрина, которые наносятся на кожу) значительно снижает заболеваемость висцеральным лейшманиозом собак (например, в Бразилии, Италии и Тунисе) и людей (Исламская Республика Иран) в зависимости от уровня эндемичности в данном регионе (см. ниже). Однако этот подход не испытывался в массовых кампаниях и не может быть одобрен в качестве альтернативного способа прерывания передачи инфекции.

Несколько вакцин против *Leishmania*, культивированных в собаках, находятся в стадии разработки или лицензированы (см. раздел 3.2.5). Эти вакцины были разработаны прежде всего для снижения тяжелых проявлений висцерального лейшманиоза у собак, а их потенциальное воздействие на передачу инфекции пока еще неизвестно. Прежде чем такие вакцины можно будет использовать для контроля висцерального лейшманиоза, необходимо провести исследования в фазе 3, с тем чтобы оценить их эффективность в плане предотвращения переноса инфекции.

Легальные меры могут помочь в борьбе с этой болезнью. Весьма полезной может быть обязательная сертификация ветеринарами неинфекционного состояния животных, перемещающихся из одного места в другое; однако то обстоятельство, что многие формы заболевания бессимптомны или имеют продолжительный инкубационный период, ограничивает эффект таких мер. В северной Европе случаи собачьего лейшманиоза возникают регулярно, при этом первые проявления обнаруживаются спустя несколько лет после пребывания в эндемичной зоне. Могут помочь регистрация и лицензирование собак, но иногда это неосуществимо.

В некоторых странах борьба с собачьим висцеральным лейшманиозом бывает связана с кампаниями против бешенства, которые включают 1) регистрацию собак в целях получения полезной информации о

составе популяции собак и о ее динамике; 2) оценку состояния здоровья собак в популяции и регулярный ветеринарный надзор; 3) доступ к серологической диагностике, лекарствам, местнодействующим (локальным) инсектицидам и отбраковке; и 4) привлечение общественности к участию в кампании (ответственность собственников).

### 3.4.3 **Дикие животные – резервуарные хозяева кожного лейшманиоза Старого Света**

*Rhombomys opimus* (большая песчанка) легко идентифицируется по системе норок и примечательной морфологии. Норы можно обнаружить, комбинируя аэрофотосъемки и наземные съемки. Недорогой, исключительно эффективный, экономически оправданный подход – это разрушение систем норок перепахиванием с помощью почвоуглубителя и последующим посевом. Другой подход – отравление песчанок фосфидом цинка (12%), смешанным с пшеничными зернами и растительным маслом (2,3%). Зерновые приманки нужно вводить во вход каждой из трех-четырех норок на глубину не менее 10 см. Антикоагулянт дикумарол в сочетании с фосфидом цинка оказывает синергический эффект; норки сначала обрабатывают антикоагулянт, затем через 5–7 дней вводят фосфид цинка. Эти соединения должен применять только обученный персонал, и ими нельзя всегда обрабатывать весь очаг, при этом вокруг человеческих поселений должно быть защитное кольцо радиусом 2–3 км.

Фосфид цинка очень токсичен для других животных и для человека, поэтому обработанные зерна следует вводить в норы, чтобы не нанести вред животным, для которых это вещество не предназначено. Полная ликвидация *R. opimus* может быть достигнута только в регионах, где повторная инвазия может быть предотвращена физическими барьерами, например каналами или большими сельскохозяйственными полями. Временный контроль посредством ликвидации грызунов на части территории может быть достигнут на неорошаемых землях, но не в оазисах и не на орошаемых полях. Разумное планирование мероприятий по охране окружающей среды и санитарный контроль очагов должны быть предпосылками разработки сельскохозяйственных проектов.

Норы дневных песчанок *Psammomys obesus* легко идентифицируются по галофитной растительности вокруг них и по остаткам растительных материалов у входа. Методы борьбы с этими грызунами еще не разработаны. Зерна, обработанные фосфидом цинка, неэффективны, поскольку *P. obesus* не едят злаки, тогда как антикоагулянты эффективны, но слишком дороги. Другие методы, которые можно было бы испытать, – это уничтожение галофитной растительности и физическое

разрушение нор (глубокое вспахивание) и последующее лесовозобновление с высаживанием деревьев, приспособленных к местным условиям, с тем чтобы подавить повторный рост *Chenopodiaceae*. Разумный выбор – это строгий контроль роста таких растений; уничтожение диких *Chenopodiaceae* (например, *Athrocnemum*, *Salicornia*, *Suedia*) должно ограничиваться выбранными защитными зонами – до 1–2 км от жилищ, поскольку эти растения нередко являются частью природных пастбищ. Численность *Psammomys* можно определить подсчетом активных норок или путем прямого наблюдения ранним утром или вечером, поскольку эти животные активны в дневное время. Изменения окружающей среды, связанные с сельскохозяйственными работами, в далекой перспективе должны привести к контролю этого грызуна. Однако в некоторых регионах *Psammomys* является охраняемым животным.

*Meriones spp.* (песчанки) трудно идентифицировать морфологически или по внешнему виду нор, для этого необходима специальная подготовка персонала. Однако для сельскохозяйственных целей разработаны меры контроля; эффективны антикоагулянты и фосфид цинка. В поселениях, где *M. shawi* является резервуарным хозяином, один сотрудник с аппликатором для введения отравленного зерна в норы может контролировать *Meriones*. В зонах, где есть человеческие жилища, эффективны такие меры, как регулярный сбор бытового мусора, перенос его в мусорные ямы и механическое разрушение нор с последующим землепользованием. Необходимо вновь подчеркнуть (см. выше) токсичность фосфида цинка для животных, не подлежащих уничтожению.

Борьба с даманами вокруг деревень может снизить интенсивность передачи инфекции кожного лейшманиоза в Восточной Африке, вызываемого *L. aethiopica*. Полагают, что уничтожение даманов в пределах 1 км от поселений эффективно снижает интенсивность передачи инфекций; не рекомендуется ликвидировать этих животных на более обширных территориях. Охотники нередко расставляют ловушки и ловят даманов руками, но эти методы неэффективны. Поскольку возможна повторная инвазия, необходим непрерывный контроль. В некоторых странах даманы – охраняемые животные.

#### 3.4.4 **Дикие животные – резервуарные хозяева кожного лейшманиоза Нового Света**

Известны несколько рациональных мер контроля резервуарных хозяев в Новом Свете. Отсутствует информация о практических мерах контроля неполнозубых; однако отлов ленивцев осуществим, когда они спускаются с деревьев для дефекации. Контроль *Didelphis marsupialis* (опоссумов) в городах и пригородных районах возможен с помощью ловушек;

могут быть использованы ямы для отлова зверей с приманками. Эта мера представляет огромную ценность в поврежденном коренном лесу. В настоящее время нет доступных методов борьбы с енотовыми или с древесными или наземными лесными грызунами.

Может быть эффективным интегрированный контроль окружающей среды, сочетающий расчистку коренного леса вокруг деревень и опрыскивание расчищенных зон инсектицидами с целью ликвидации и резервуарных хозяев, и переносчиков, таким образом вокруг деревень создается зона, свободная от переносчиков и резервуарных хозяев.

### 3.5 Борьба с переносчиками

#### 3.5.1 Общие соображения

Цель программы борьбы с переносчиками – это снижение интенсивности или пресечение передачи заболевания. Эффективная стратегия снижения заболеваемости человека лейшманиозом состоит в борьбе с переносчиками – москитами, особенно в домашней и синантропной среде передачи инфекции. Доступен ряд методов борьбы, в том числе химические препараты, контроль окружающей среды и личная защита. Хотя некоторые методы могут оказывать значительное независимое воздействие на популяции москитов, настоятельно рекомендуется включать в программу борьбы более одного метода, то есть использовать тактику интегрированной борьбы с переносчиками. Такой комплекс мер зависит от надлежащего понимания локальной эпидемиологии лейшманиоза (включая ответ на вопрос, является ли передача инфекции антропонозной или зоонозной) и детального знания вида конкретного переносчика, его среды обитания (синантропный или лесной), диапазона полета, пищевых предпочтений (выбор хозяина), мест пребывания в покое, циркадных ритмов и соответствия сезонным изменениям (см. раздел 5).

Для планирования интегрированного контроля переносчика требуются первоначальная оценка экологии местности, формулирование операционных целей, выбор соответствующих методов и схемы мониторинга и оценки. Кроме того, необходимо рациональное принятие решений в целях оптимального использования ресурсов и проведения адекватных организационных мероприятий, включая разработку регулирующих принципов. Для осуществления интегрированной борьбы с переносчиками необходимо принимать решения и обеспечивать качество процедур, которые могут быть применены на самом низовом административном уровне в системе здравоохранения. Экономическая рентабельность и приемлемость мер борьбы для общества имеют решающее

значение в рамках программы интегрированной борьбы с переносчиками. Все такие программы должны включать существенный компонент социальной мобилизации с уделением достаточного времени и ресурсов для информирования сообществ и повышения степени их участия.

Борьба с лейшманиозом нередко сочетается с борьбой с другими болезнями, передаваемыми переносчиками. Например, после интенсивных попыток ликвидировать малярию в 1950-х и 1960-х годах посредством обработки ДДТ внутренних частей помещений распространенность лейшманиоза во многих странах резко снизилась. При таком подходе в рамках программ интегрированной борьбы с переносчиками комбинируются интервенционные мероприятия и ресурсы, и объектами таких программ являются несколько болезней, передаваемых переносчиками (например, малярия, лихорадка денге, филяриатоз) в одном районе. Исследования и разработки в области борьбы с переносчиками имеют очень важное значение, и соответствующая стратегия борьбы должна быть разработана на уровне технологических достижений.

### 3.5.2 *Методы*

Подход к борьбе с москитами зависит от поведения переносчика-мишени, которое может быть строго эндофильным, синантропным или лесным. Эндофильные виды можно уничтожить опрыскиванием стен в помещении инсектицидом. Если виды переносчика синантропные, инсектицидом также следует опрыскивать наружные стены и помещения для содержания животных. В целях уничтожения лесных видов следует опрыскивать деревья, являющиеся местами пребывания в покое неотропических видов, хотя этот метод может оказаться экономически неэффективным. Риск инфицирования расположенных в лесах поселений может быть снижен путем вырубki деревьев и кустарников в радиусе по меньшей мере 1 км вокруг домов.

#### *Химический контроль*

Основные методы борьбы с москитами с помощью инсектицидов – это опрыскивание внутренних зон помещений остаточными веществами, опрыскивание мест пребывания в покое лесных видов переносчиков, использование материалов, импрегнированных инсектицидами, например сетчатых полов и занавесок, собачьих ошейников, импрегнированных пиретроидами. При выборе инсектицида для резидуального опрыскивания внутренних частей помещений или импрегнирования защитных сеток следует принимать во внимание их безопасность для человека и окружающей среды, их эффективность (включая продолжительность эффекта), экономическую рентабельность, приемлемость и доступность продуктов хорошего качества, производственные

возможности и ресурсы для безопасного эффективного применения и удаление (захоронение) отходов. В схеме оценки пестицидов ВОЗ (WHOPES) представлен перечень рекомендованных ВОЗ инсектицидов и дозировок для резидуального опрыскивания внутренних частей помещений<sup>6</sup>.

Остаточное опрыскивание внутренних частей помещений – одно из главных средств борьбы с эндофильными москитами-переносчиками, и его следует применять в местностях с активным переносом инфекции (очаговое опрыскивание). Таким образом, необходимо очень хорошо знать эпидемиологию лейшманиоза и поведение переносчика в данной местности, а также экологию. Уровень эффективности борьбы зависит от класса применяемого инсектицида, восприимчивости москитов к инсектициду, типа обрабатываемой поверхности, дозировки и метода применения, а также от общего охвата района обработкой инсектицидом. Если объектами воздействия являются экзофильные или синантропные виды москитов, необходимо опрыскивать наружные поверхности помещений для содержания домашних животных и сооружений, подобных таким помещениям (потенциальные места пребывания москитов в покое). Поддержание высокой степени охвата имеет важное значение для долговременного контроля, а для этого требуется хорошо разработанная программа, включающая технические рекомендации по стандартным рабочим процедурам, управление, эффективную логистику, надзор, мониторинг и оценку эффективности. Невыполнение методических указаний – это непродуктивное расходование денежных средств, и, кроме того, это может нанести вред окружающей среде. Системы обеспечения качества должны быть частью каждой программы опрыскивания внутренних частей помещений остаточными инсектицидами. В рамках осуществления инициативы по ликвидации висцерального лейшманиоза на Индийском субконтиненте был разработан набор инструментальных средств для мониторинга контроля переносчиков<sup>7</sup>.

Для опрыскивания внутренних частей помещений могут быть использованы инсектициды многих классов, включая хлорорганические соединения (например, ДДТ), фосфорорганические соединения (например, малатион), карбаматы (например, пропоксур) и синтетические пиретроиды (например, дельтаметрин и  $\gamma$ -цигалотрин). Малатион может быть включен в состав красок (суспензия малатиона на основе поливинилацетата) для применения против *Lu. longipalpis*.

---

<sup>6</sup> [http://www.who.int/whopes/insecticides\\_iRS\\_malaria\\_09.pdf](http://www.who.int/whopes/insecticides_iRS_malaria_09.pdf).

<sup>7</sup> WHO/SEARO. Indicator toolkit for the visceral leishmaniasis elimination initiative, 2010.

Спектр восприимчивости mosкитов к диапазону инсектицидов, применяемых в программах борьбы с переносчиками, известен не полностью. Сообщалось о резистентности к хлорорганическим инсектицидам (например, о резистентности *P. papatasi* и *P. argentipes* к ДДТ в Индии), у mosкитов также может выработаться резистентность к малатиону и пиретроидам в районах, где эти инсектициды применяли в течение долгого времени, например при одновременно проводившейся борьбе с малярией. Выбор инсектицида должен строго регламентироваться на национальном уровне, поскольку законодательство некоторых стран в области охраны окружающей среды не разрешает применять инсектициды определенных классов. Поэтому в стратегию борьбы должны быть включены рекомендации по применению альтернативных инсектицидов.

Инсектициды следует чередовать с определенными интервалами, чтобы предотвратить развитие резистентности. Все программы борьбы должны включать исследования по оценке восприимчивости, прежде чем будут отобраны инсектициды, и во время осуществления программы следует контролировать резистентность на охраняемых участках. Стандартные протоколы по мониторингу резистентности и дополнительная информация имеются в доступе<sup>8</sup>.

Защитные сетки, обработанные инсектицидами, – эффективный, сравнительно дешевый, надежный метод борьбы с москитами. Данный термин охватывает как защитные сетки, так и импрегнируемые с регулярными интервалами, длительное время хранящиеся сети, в которых инсектицид включен в волокна или нанесен на них и которые сохраняют эффективность в течение 2–3 лет. (Дополнительную информацию можно найти в WHOPEs.) В идеальных условиях обработанные инсектицидом сетки, под которыми спят люди, действуют как ловушки с приманкой, убивающие москитов. Применяемые для обработки сеток синтетические пиретроиды должны сочетать в себе следующие свойства: токсичность для млекопитающих от низкой до умеренной, низкую летучесть и высокую инсектицидную активность. Испытания обработанных инсектицидами сеток в Афганистане и Сирийской Арабской Республике продемонстрировали защитную эффективность в отношении кожного лейшманиоза, а исследования по данным наблюдений, проводившихся в Бангладеш, Непале и Судане, позволили сделать вывод о наличии защитного эффекта в отношении висцерального лейшманиоза. Несколько исследований в выборочных группах населения в районах, эндемичных по висцеральному лейшманиозу, тоже продемонстрировали снижение

---

<sup>8</sup> <http://www.who.int/whopes/resistance/en/>.

плотности популяции переносчиков в кластерах, где применяли обработанные инсектицидом сетки. Эффективность длительное время применяемых сеток в плане благоприятного воздействия на клинические исходы висцерального лейшманиоза (инфекция, болезнь) изучается в нескольких странах.

Приемлемость и поведение человека, связанное со сном, имеют решающее значение для эффективности обработанных инсектицидом сеток. Нередко заявляют, что сетки неудобны в жаркое время года из-за отсутствия вентиляции, но это возражение основано на ложном представлении, будто сетки должны иметь маленькие ячейки, чтобы защищать от moskitov. Полевые исследования показали, что обработанные инсектицидами сетки с ячейками нормального размера вполне эффективны, и в нескольких исследованиях, проводившихся в эндемичных районах, было показано, что применение таких сеток получило одобрение, поскольку оно обеспечивало уединенность и защиту от назойливости других насекомых. Экранирование окон материалами, обработанными инсектицидами, или импрегнированные занавески значительно снижали численность проникающих в дом moskitov, как показали исследования, проводившиеся в Буркина-Фасо, Италии, Судане и в странах Латинской Америки.

Еще один метод контроля кожного и зоонозного висцерального лейшманиозов – это использование собачьих ошейников, импрегнированных пиретроидными инсектицидами. По данным исследования, проводившегося в выборочных группах населения в Исламской Республике Иран, этот метод снижал заболеваемость висцеральным лейшманиозом у детей. В Бразилии применение собачьих ошейников в рамках программы выявило много рабочих проблем, например таких, как потеря ошейников. Пиретроидные инсектициды также могут применяться для собак в составе шампуней, лосьонов, наносимых на кожу, и эффективность этих методов в настоящее время изучается.

#### *Меры по охране окружающей среды*

Меры по охране окружающей среды приводят к снижению контактов moskitov и человека, а также к снижению численности популяций moskitov вследствие вмешательств в экологические ниши. В качестве примеров можно назвать удаление человеческих поселений из среды обитания moskitov и физическое преобразование мест обитания. Мерам по охране окружающей среды должны предшествовать тщательные исследования местной экологии и оценка возможных последствий для окружающей среды. Физическое изменение мест развития и отдыха moskitov *P. papatasi* посредством разрушения норок больших песчанок

(*R. opimus*) успешно применялось в среднеазиатских республиках бывшего Советского Союза. Аналогичным образом, в Колумбии, Французской Гвиане и Панаме вследствие вырубки лесов вокруг деревень и поселений эффективно снижались или ликвидировались контакты переносчика и человека, а также передача *Leishmania*. Существующие или потенциальные места развития mosкитов, например бутовые камни или мусорные свалки, могут быть ликвидированы при проведении санитарно-профилактических мероприятий с привлечением местного населения, особенно в городских районах (например, *Lu. whitmani* в Бразилии). Важно, чтобы при осуществлении любых изменений в местах обитания переносчиков принималась во внимание необходимость сохранения окружающей среды и не возникали локальные экологические конфликты.

Людам, приезжающим в высокоэндемичные очаги или живущим там, рекомендуется применять персональные меры защиты от укусов mosкитов – переносчиков лейшманиоза. В соответствии с этими мерами не следует находиться в то время и в тех местах, где проявляется активность mosкитов, кроме того, нужно наносить на открытые участки кожи репелленты.

### 3.5.3 **Энтомологический мониторинг и оценка мер контроля переносчиков**

До того как начнется любая операция по борьбе с mosкитами, необходимо подготовить хорошо разработанную схему мониторинга и оценки программы интегрированного контроля переносчиков. Схема должна включать четкие определения процесса и показатели производительности (отдачи) и исхода программы. Схема оценок должна включать методы идентификации как кратковременного, так и долговременного воздействия мер контроля на популяцию переносчика. Ряд стандартных показателей включен в набор инструментальных средств, подготовленный WHO/TDR (Специальной программой по исследованиям и подготовке специалистов по борьбе с тропическими болезнями).

В число рутинных показателей качества входят:

- эффективность работы лиц, осуществляющих опрыскивание внутренних частей помещения инсектицидами (или пропитку сетей инсектицидами), – по данным наблюдений;
- точность опрыскивания, то есть процент химического вещества на стенах по сравнению с намеченной концентрацией (метод оценки опрыскивания инсектицидом с помощью фильтровальной бумаги или анализ сетей, пропитанных инсектицидом);

- биооценка эффективности резидуального опрыскивания внутренних частей помещения или сеток, обработанных инсектицидом (см. сайт WHOPEP);
- плотность популяции переносчика, контролируемая отловом находящихся в помещении moskitov с помощью световых ловушек, ловушек для количественного учета с использованием клейкой бумаги или посредством стандартного активного отлова moskitov, отдыхающих днем, – в зависимости от вида moskitov и особенностей их образа жизни; и
- приемлемость в соответствии с описанием набора инструментальных средств TDR.

Оценка эффективности вмешательств в процесс переноса инфекции должна включать исследования с конечными показателями, касающимися человека (инфекция, болезнь), или исследования по оценке воздействия на степень инфицированности moskitov.

### 3.6 **Ответные действия в случае эпидемии**

Эпидемии характерны как для кожного, так и для висцерального лейшманиоза. Эпидемии могут вспыхнуть в давно существующих эндемичных очагах, или могут возникнуть новые очаги в местах, где ранее о лейшманиозе не сообщали. Случаются крупные эпидемии антропонозного висцерального лейшманиоза (*L. donovani*) и кожного лейшманиоза (*L. tropica*). Отмечаются также вспышки зоонозного висцерального лейшманиоза (*L. infantum*) и кожного лейшманиоза (*L. major*, *L. braziliensis*, *L. mexicana*, *L. aethiopica*), но они менее часты, чем в случае антропонозных видов. Возникновение эпидемии трудно прогнозировать; факторы, которые могут влиять на эти процессы, включают изменения места обитания переносчика (лесовозобновление), массовые перемещения населения (иммиграция, сезонная миграция, войны) и снижение иммунитета (недоедание).

Во время эпидемий в неэндемичных районах дети и взрослые примерно в равной мере подвержены заболеванию в отличие от эндемичных районов, поскольку они все лишены иммунитета. В стабильно эндемичных районах инфекции в большей степени поражают детей или вновь прибывших туда людей, поскольку у большинства взрослых в прошлом уже должна была возникать клиническая или субклиническая инфекция. Применяемые во время эпидемий меры контроля должны основываться на данных прежних наблюдений; эти меры должны быть адаптированы к местным условиям.

### 3.6.1 Экспресс-оценка

Некоторые меры следует принимать экстренно.

- Установить этиологию вспышки эпидемии, включая идентификацию видов паразита и переносчика.
- Подтвердить факт эпидемии путем сравнения настоящей и предшествующей (в идеале в течение 5 последних лет) степени заболеваемости, принимая во внимание при этом сезонное колебание, предыдущие эпидемии и возможные изменения в полноте поступающей информации, обусловленные изменениями местных условий (например, отсутствие безопасности, затрудняющее доступ в медицинские учреждения). Концентрирование случаев заболеваний за короткий период времени также может свидетельствовать о вспышке эпидемии. Из-за слухов и низкой клинической квалификации медиков в удаленных районах масштаб эпидемии может быть преувеличен; с другой стороны, плохая диагностика может привести к недооценке опасности эпидемии. Поэтому очень важное значение имеет лабораторное подтверждение заболеваний с помощью микроскопического (висцеральный и кожный лейшманиозы) или серологического (висцеральный лейшманиоз) методов.
- Собрать информацию о передвижениях пациентов и провести исследования в посещавшихся ими районах, чтобы определить, были ли популяции поражены заболеванием, поскольку висцеральный лейшманиоз характеризуется сравнительно длительным инкубационным периодом (обычно 2–6 месяцев), а перенос инфекции может быть не эндемичным в местности, где идентифицированы клинические случаи.
- Применять стандартные определения для подозреваемых, вероятных и подтвержденных случаев (см. Приложение 3).
- Оценить степень эпидемии путем систематического сбора эпидемиологических данных (число случаев, возраст, пол, географическое происхождение, время) с использованием стандартного определения случая заболевания.
- Оценить доступность и качество диагностических и лечебных средств в медицинских учреждениях в пораженных болезнью районах в целях выявления недостатков в области предоставления услуг.
- Осуществлять мониторинг важных поставок диагностических инструментов, лекарств и обработанных инсектицидами материалов на национальном, региональном и местном уровнях в целях получения возможности своевременного предоставления лечения и обеспечения доступа к нему.

- Применять механизмы быстрого регулярного информирования и протоколы стандартизованного сбора данных, анализа, информирования и распространения в целях обеспечения эффективного принятия решений и координации мер реагирования.
- Провести ретроспективное или перспективное исследование в целях повышения уровня понимания эволюции эпидемии. Необходимо составление точных карт, чтобы с точностью установить пораженную болезнью географическую зону; также требуются данные о происхождении и тяжести вспышки эпидемии.

Проблемы мониторинга и оценки обсуждаются в разделе 6.5.

### 3.6.2 *Готовность к эпидемии*

В целях эффективного экстренного реагирования на вспышки эпидемии лейшманиоза необходимо предварительное планирование.

- Усилить систему надзора в начале традиционного пика сезона и установить критерии предупреждения об опасности и критического эпидемического порога.
- Установить и распространить определения случаев заболеваний и регламентированных процедур лечения.
- Содействовать тому, чтобы во всех учреждениях системы здравоохранения были минимальные запасы основных диагностических и лечебных средств, алгоритмов, протоколов и инструментов для сбора данных в начале сезона вспышки.
- До начала ожидаемого сезона вспышки идентифицировать и определить степень ответственности членов специальных групп, созданных для борьбы с эпидемией лейшманиоза, на национальном, региональном и районном уровнях; и оценить их возможности реагирования на медицинском уровне, способность осуществлять надзор и степень их подготовленности.

### 3.6.3 *Меры, принимаемые в случае вспышки эпидемии*

- Содействовать тому, чтобы были доступны фонды для немедленных закупок важных запасов и их транспортировки, а также для оплаты труда персонала и его профессиональной подготовки; включить систему отслеживания и аудиторских проверок фондов.
- Обеспечить доступность важных поставок, включая лекарственные средства (противолеишманиозные и предназначенные для лечения оппортунистических инфекций, сопутствующих висцеральному лейшманиозу), диагностические экспресс-тесты, лабораторное и паразитологическое диагностическое оборудование, инструменты

для осуществления надзора и мониторинга (включая формы, специфические для данного заболевания).

- Обучать персонал больниц и центров здравоохранения по программе, включающей диагностические и лечебные алгоритмы и протоколы и основы эпидемиологии лейшманиоза. Подготовить медико-санитарных работников общины, с тем чтобы они более внимательно исследовали ситуацию в общине и выявляли активные случаи заболеваний, а также выписывали для больных направления к врачам-специалистам, используя упрощенные определения случаев заболеваний.
- По возможности децентрализовать службы здравоохранения, так как ключ к эффективному контролю вспышек эпидемий – это адекватный доступ к медико-санитарным учреждениям, обеспечивающим раннюю диагностику и лечение. Кроме того, децентрализация лечебных учреждений с перемещением их в центры здоровья и клиники может иметь важное значение в том отношении, что поможет предотвратить перегрузку больниц и снизить риск вспышек оппортунистических инфекций среди пациентов с ослабленным иммунитетом, больных висцеральным лейшманиозом и живущих в условиях скученности.
- Использовать подход “hub-and-spoke” (распределение материально-технических средств и личного состава с центральной базы) для выявления прогрессирующей эпидемии, при котором мобильные центры или центры кратковременного лечения могут при необходимости быстро открываться и закрываться, поскольку перемещение эпидемий непредсказуемо, несмотря на то что общая территория, подверженная риску, может быть известна.
- Признать полезность периферических пунктов здравоохранения или медико-санитарных работников в общинах, поскольку они могут выявить случаи с клиническим подозрением на заболевание и направить больных в медицинское учреждение для подтверждающего тестирования и лечения.
- Если отмечается высокая смертность, вызванная висцеральным лейшманиозом, следует проводить активное выявление случаев заболеваний в районах, из которых прибыли жертвы, поскольку высокий уровень смертности – это результат запущенности болезни и свидетельствует о том, что пациенты испытывают затруднения в плане доступности лечения или лечение производится с опозданием.
- Предоставлять информацию на всех уровнях (центры здоровья, больницы, диагностические и лечебные центры и местные общины) в виде сообщений, содержащих ясные простые

инструкции для подверженного риску населения, с призывом обращаться за консультацией в центр здоровья на ранней стадии заболевания; в этих сообщениях указаны адреса диагностических и лечебных центров, эпидемиологические данные и практические меры по предупреждению заболевания.

- Осуществлять борьбу с переносчиками, основываясь на прочных знаниях о местном эпидемиологическом цикле и особенностях поведения переносчика. В связи с относительно продолжительным инкубационным периодом контроль переносчиков должен снизить масштаб эпидемии только в том случае, если передача инфекции продолжается во время вспышки эпидемии. Меры контроля переносчиков (опрыскивание инсектицидами внутренних или наружных стен помещений, распределение долго хранящихся сеток, пропитанных инсектицидами) следует применять непосредственно перед следующим сезоном передачи инфекции.
- Лечить пациентов быстро и эффективно, особенно больных с антропонозным кожным и висцеральным лейшманиозами, поскольку это может сократить продолжительность эпидемии. Случаи PKDL следует лечить, чтобы предотвратить передачу висцерального лейшманиоза.
- Использовать эффективную сеть коммуникаций и обеспечивать прозрачное принятие решений, с тем чтобы способствовать координации в работе групп по проведению ответных действий в связи со вспышками эпидемии, включая неправительственные и общественные организации.
- Мобилизовать значительные ресурсы международных технических экспертов в целях оказания помощи, в которой возникает необходимость при проведении всех этих мер.
- Обеспечить многосекторальное участие.

### 3.7 Социальноэкономические аспекты контроля лейшманиоза

Лейшманиоз ассоциируется с бедностью, поражая «беднейших из бедных». В бедных регионах, таких как штат Бихар в Индии, висцеральная форма лейшманиоза поражает семьи, входящие в группы с самым низким доходом – менее 1 долл. США в день. Связь между лейшманиозом и бедностью многогранна: в то время как бедность повышает риск лейшманиоза и усиливает прогрессирование болезни, лейшманиоз сам по себе ведет к дальнейшему обнищанию семьи в связи с катастрофическими затратами на лечение, уменьшением доходов и смертью лиц, являющихся трудящимися, получающими зарплату. В рамках стратегий борьбы, в которых не учитывается социальноэкономический контекст этой болезни, будет трудно сохранять долгосрочную устойчивость в течение длительного времени.

### 3.7.1 *Социальные детерминанты риска*

#### *Бедность*

Бедность ассоциирована с экологическими факторами, повышающими риск инфицирования вследствие размножения переносчиков или повышенного числа контактов человека и переносчика инфекции. В районах антропонозной синантропной передачи инфекции, например на Индийском субконтиненте, размножение переносчиков усиливается из-за плохих жилищных условий, например сырых земляных полов, которые продлевают выживаемость переносчиков, а также растрескавшихся стен, слепленных из глины, которые обеспечивают переносчикам места для пребывания в покое в дневное время. Привычка спать вне дома или на земле может увеличить экспозицию к москитам. В Южной Америке висцеральный лейшманиоз всегда был сельской болезнью, но теперь его распространенность увеличилась из-за вырубki лесов и вторжения иммунологически незащищенного населения в районы с лесными циклами передачи инфекции. В последнее время висцеральный лейшманиоз становится пригородной болезнью, это связано с миграцией бедных сельских семей в большие города. Плохие жилищно-санитарные условия в этих поселениях, беспорядочные скопления мусора могут повысить риск заболевания лейшманиозом.

Бедность также ухудшает клинический исход лейшманиоза, поскольку недоедание и анемия усиливают тяжесть заболевания. Лейшманиоз, кроме того, способствует усугублению бедности. Даже когда семьям не приходится оплачивать прямые медицинские расходы, например на противолейшманиозные лекарства, экономическое воздействие болезни включает прямые немедицинские расходы (например, на транспорт) и потерю заработка больными и их семьями из-за невозможности присутствовать на рабочем месте. В нескольких исследованиях затраты или бремя болезни описаны как экономическое бремя лейшманиоза, возлагаемое на семьи. На Индийском субконтиненте медианные суммарные затраты пациента на лечение висцерального лейшманиоза в 1,2–1,4 раза превышали годовой доход на душу населения.

#### *Пол*

По сообщениям, в большей части эндемичных стран клинические заболевания среди мужчин встречаются чаще, чем среди женщин. Хотя это различие может быть обусловлено более частой экспозицией мужчин по сравнению с женщинами, это также может объясняться неполным выявлением болезни у женщин в сообществах, в которых традиционно доминируют мужчины. В исследованиях, проводившихся в выборочных

группах населения в Бангладеш, было показано, что заболеваемость висцеральным лейшманиозом у мужчин и женщин примерно одинакова, но смертность у женщин была в три раза выше, чем у мужчин. Это различие объясняли тем, что у женщин более высокая степень недоедания и анемии, а также тем, что женщины гораздо позднее обращаются за медицинской помощью.

Лекарственная политика должна принимать во внимание пол; например, женщинам детородного возраста нельзя назначать милтефозин, если они не применяют адекватные средства контрацепции, поскольку болезнь может оказать неблагоприятное воздействие на беременность. Обезображивание, вызываемое кожным лейшманиозом или PKDL, ведет к стигматизации и к социальной изоляции, препятствует заключению брака, особенно для девушек.

### *Доступ к медико-санитарной помощи*

Слабость систем здравоохранения в гиперэндемичных районах – один из основных факторов в устойчивой передаче антропонозного висцерального и кожного лейшманиозов. Значительное количество случаев заболеваний либо не диагностируется либо диагностируется с большим опозданием, в результате повышается риск летального исхода (висцеральный лейшманиоз) или инфицирования семей. Во многих странах значительное число пациентов с висцеральным или кожным лейшманиозом обращаются за медицинской помощью к частным провайдерам, которые не всегда адекватно оценивают синдром. Следует в большей степени официально привлекать частнопрактикующих врачей к участию в программах борьбы с лейшманиозом, как это было, например, при проведении мероприятий по борьбе с туберкулезом.

### *Социокультурные барьеры*

Лейшманиоз обычно концентрируется в маргинализованных сообществах, таких как *mushar* в Индии. Важно повысить информированность сообществ относительно характера болезни и борьбы с ней. Следует подготовить специальные адаптированные к условиям сообщения, содержащие информацию по санитарному просвещению. Участие сообщества имеет важное значение, так как достигается максимальная эффективность стратегий борьбы, включая такие направления, как выявление случаев заболевания, борьба с переносчиками и контроль животных-резервуаров. Необходимо, чтобы установился полноценный диалог с сообществом.

### 3.7.2 *Экономическая эффективность мер борьбы с лейшманиозом*

#### *Диагностика и лечение*

Проводились официальные анализы экономической эффективности, основанные на аналитических моделях принятия решений, с тем чтобы сравнить альтернативные варианты диагностики и лечения висцерального лейшманиоза. Установлено, что экономическая эффективность в большей степени зависит от стоимости лечения, чем от затрат на тестирование. Стратегия, основанная на экспресс-тесте rK39 или на прямой реакции агглютинации, более эффективна, чем стратегия, основанная на анализе аспиратов костного мозга или лимфатических узлов, поскольку чувствительность теста имеет первостепенное значение для исхода этого летального заболевания.

В недавнем исследовании, в котором оценивали затраты на лекарства в Индии на основании международных цен на лекарства (см. Приложение б) и антропометрические данные, полученные в специализированном лечебном центре в Бихаре, было показано, что паромомицин является самым дешевым выбором (7,4 долл. США на одного пациента), а липосомальный амфотерицин В – самое дорогое лекарство (162–229 долл. США на одного пациента). Стоимость лечения милтефозином одного пациента составит 119 долл. США по ценам частных компаний и 64–75 долл. США по цене, согласованной с ВОЗ. Эти расчеты не включают другие прямые или непрямые затраты и могут значительно различаться по странам. Например, в Непале полный курс лечения милтефозином может стоить до 150 долл. США на одного пациента – только за лекарства. (В развитых странах цена лекарства может быть в 10–50 раз выше, чем льготная цена.)

Кратковременные режимы лечения, включающие комбинированные терапии, могут снизить затраты для системы общественного здравоохранения и для пациентов в результате сокращения продолжительности лечения. Введение милтефозина одновременно с паромомицином в течение 10 дней или комбинирование однократной дозы липосомального амфотерицина В с паромомицином были в плане экономической эффективности конкурентоспособными с кратковременным курсом монотерапии на Индийском субконтиненте (в зависимости от стоимости лекарств). Кратковременные режимы лечения также уменьшают период экономической бездеятельности пациентов. Таким образом, наибольшим преимуществом обладают ультракороткие режимы, такие как однократная доза липосомального амфотерицина В.

Однако цены на лекарства быстро меняются, и руководителям необходима новейшая информация, позволяющая принимать обоснованные

решения при выборе наилучших вариантов лечения. Хотя затраты на лечение кожного лейшманиоза обычно ниже, чем затраты на лечение висцерального лейшманиоза (см. Приложение 6), официальные данные о затратах на диагностику и лечение кожного лейшманиоза или висцерального лейшманиоза Нового Света недоступны.

#### *Контроль переносчиков и резервуаров*

Нет никакой информации об экономической эффективности мер контроля переносчиков и резервуарных хозяев.

### **3.7.3 Доступ к лекарствам и диагностическим средствам**

Доступ к лекарствам для лечения висцерального, кожного и кожно-слизистого лейшманиозов весьма проблематичен в беднейших странах, где самое высокое бремя заболеваний. Несмотря на многократные попытки ВОЗ, медицинских неправительственных организаций и производителей по совершенствованию системы доступа к лекарствам против лейшманиоза, проблемы сохраняются. В условиях слабости систем здравоохранения во многих эндемичных по *Leishmania* странах ряд факторов способствует недостаточности доступа к лекарствам.

- Лекарства относительно дороги и часто недоступны, несмотря на снижения цен, проводившиеся по договоренности с ВОЗ.
- Национальные протоколы лечения часто не соответствуют самым последним разработкам, и в национальные перечни важнейших лекарств включены немногие или не включено ни одно из лекарств против лейшманиоза.
- Лекарства, на которые установлены льготные цены в странах с низким и средним доходом, не всегда регистрируются компаниями там, где в них нуждаются, поскольку нет приносящего прибыль рынка. Если лекарства не зарегистрированы, требуется специальное разрешение на их импорт. Кроме того, регистрация нередко отсутствует в странах с очень низким числом случаев заболевания. Практикующие врачи в этих странах испытывают огромные трудности при попытках достать небольшие количества лекарств, которые требуются специально для конкретного случая.
- Поставки лекарств не являются непрерывными. Большинство противолейшманиозных лекарств производится одним изготовителем. Проблемы в связи с качеством, низкой производительностью и отсутствием адекватного прогнозирования потребностей (в результате затрачивается очень много времени на заказ лекарств) регулярно приводят к истощению лекарственных запасов в эндемичных странах. Нет никаких центральных

буферных фондов, в которые можно было бы обратиться в таких случаях, и нет никакой платформы, указывающей на потребности в лекарствах; поэтому количества, необходимые на глобальном уровне, не могут быть оценены и производство лекарств не может должным образом планироваться.

Следует усилить общий мониторинг доступа к противолейшманиозным лекарствам, учитывая при этом ценообразование, регистрацию и глобальные потребности в лекарствах. Кроме того, на всех уровнях необходимо усилить регулирование политики производства и применения лекарств и обеспечение их должного качества. Неконтролируемый доступ к лекарствам (например, доступность милтефозина, отпускаемого без рецепта) может привести к их неправильному употреблению, субоптимальному лечению и в дальнейшем к развитию резистентности к лекарствам. Использование поддельных лекарств (токсичные партии препаратов сурьмы, поддельный милтефозин) в прошлом привело к нескольким случаям смерти, которых можно было бы избежать.

Поставки средств для диагностики висцерального лейшманиоза осложняются аналогичными проблемами, поскольку рынок относительно мал и не приносит прибыли. Кроме того, в эндемичных регионах циркулируют диагностические наборы, не имеющие сертификата качества.

#### **3.7.4 Партнерство общественных структур и частных компаний**

За прошедшие несколько десятилетий был предпринят ряд инициатив в связи с различными глобальными кризисами в области здравоохранения, и фармацевтические компании оказали поддержку, предоставив пожертвования или субсидии для приобретения лекарств, или обеспечили помощь, организовав разработку лекарств для лечения «забытых» болезней. В течение последних 10 лет было разработано несколько новых лекарств для лечения лейшманиоза благодаря укрепившемуся сотрудничеству между международными организациями, фондами, частными фармацевтическими компаниями, правительствами и университетами. Нет никаких программ субсидирования противолейшманиозных лекарств, но несколько компаний после переговоров с ВОЗ дали согласие производить доступные противолейшманиозные лекарства по льготным ценам (см. Приложение 6).

## 4. Глобальное бремя лейшманиоза

### 4.1 Географическое распределение по странам

Распределение лейшманиоза по странам или территориям представлено в таблице 4 по Старому Свету и в таблице 5 по Новому Свету.

Таблица 4.  
Распределение лейшманиоза Старого Света по странам или территориям, 2009 год

Страна или территория	Вид	Клиническая форма	Установленный или предполагаемый переносчик Phlebotomus	Установленное или предполагаемое животное-резервуар
Афганистан	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i> , <i>P. caucasicus</i>	<i>R. opimus</i> , <i>Meriones</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	VL	Неизвестно	Собаки
Албания	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Собаки
Алжир	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. longicuspis</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. perniciosus</i>	Собаки
	<i>L. kilicki</i>	CL	Неизвестно	
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Psammomys obesus</i>
Армения	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i>	Собаки

Азербайджан	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. transcaucasicus</i>	Собаки, <i>V. vulpes</i>
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
Бангладеш	<i>L. donovani</i>	AVL, PKDL	<i>P. argentipes</i>	Человек
Босния и Герцеговина	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	Неизвестно	Собаки
Болгария	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	Неизвестно	Собаки
Буркина-Фасо	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i> , <i>P. bergeroti</i>	Неизвестно
Бутан	<i>L. donovani</i>	AVL	Неизвестно	Человек
Камерун	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	Неизвестно
Центральноафриканская Республика	<i>L. infantum</i>	VL	Неизвестно	
Чад	Неизвестно	VL	<i>P. orientalis</i>	
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i> , <i>P. bergeroti</i>	Неизвестно
Китай	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. chinensis</i> , <i>P. alexandri</i> , <i>P. wui</i>	Собаки, <i>N. procyonoides</i>
	<i>L. donovani</i>	AVL	<i>P. longiductus</i>	Человек
Китай (провинция Тайвань)	Неизвестно	CL, DCL	<i>P. kiangsuensis</i>	
Кот-д'Ивуар	Неизвестно	VL, CL	Неизвестно	
Хорватия	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. tobbi</i> , <i>P. neglectus</i>	Собаки
Кипр	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. tobbi</i>	Собаки
	<i>L. donovani</i>	VL, CL	Неизвестно	

Демократическая Республика Конго	Неизвестно	VL, CL	Неизвестно	
Джибути	<i>L. donovani</i>	VL	Неизвестно	
	Неизвестно	CL	Неизвестно	
Египет	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. langeroni</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Gerbillus</i> spp.
	<i>L. tropica</i>	CL	Неизвестно	
Эритрея	Неизвестно	VL, CL	Неизвестно	
Эфиопия	<i>L. aethiopica</i>	ZCL, DCL, ML	<i>P. longipes</i> , <i>P. pedifer</i> , <i>P. sergenti</i>	<i>Procavia capensis</i> , <i>Heterohyrax brucei</i>
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. dubosqui</i>	<i>Arvicanthis niloticus</i>
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i> , <i>P. saeveus</i>	
	<i>L. donovani</i>	VL, PKDL	<i>P. orientalis</i> , <i>P. martini</i> , <i>P. celiae</i>	
Франция	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собаки, <i>V. vulpes</i>
Гамбия	<i>L. infantum</i>	CL	<i>P. duboscqi</i>	Собаки
Грузия	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. kandelakii</i> , <i>P. balcanicus</i> , <i>P. halepensis</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	CL	Неизвестно	
Гана	<i>L. major</i>	CL	<i>P. duboscqi</i>	
Греция	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Собаки
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i>	
Гвинея	<i>L. major</i>	CL	<i>P. duboscqi</i>	

Гвинея-Бисау	<i>L. major</i>	CL	<i>P. duboscqi</i>	
Индия	<i>L. donovani</i>	AVL, PKDL	<i>P. argentipes</i>	Человек
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. salehi, P. papatasi</i>	<i>M. hurrianae</i>
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
Иран (Исламская Республика)	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi, P. salehi, P. ansaril, P. caucasicus</i>	<i>R. opimus, Meriones spp., Tatera indica, Nesokia indica</i>
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. kandelakii</i>	Собаки
Ирак	<i>L. donovani</i>	VL	<i>P. alexandri</i>	
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. major</i>	CL	<i>P. papatasi</i>	
	<i>L. infantum</i>	VL	Неизвестно	
Израиль	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus, M. crassus, Microtus socialis, N. indica</i>
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti, P. arabicus</i>	Человек, <i>Pr. capensis</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. syriacus, P. perfiliewi, P. tobbi</i>	Собаки
	<i>L. donovani</i>	CL	Неизвестно	
Италия	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. perniciosus, P. perfiliewi, P. neglectus, P. ariasi</i>	Собаки, <i>V. vulpes</i>
Иордания	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus, M. libycus</i>

Казахстан	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. smirnovi</i> , <i>P. longiductus</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i> , <i>P. mongolensis</i>	<i>R. opimus</i>
Кения	<i>L. tropica</i>	ZCL	<i>P. guggisbergi</i>	<i>Pr. capensis</i>
	<i>L. aethiopica</i>	ZCL, DCL	<i>P. pedifer</i> , <i>P. aculeatus</i>	<i>Pr. capensis</i> , <i>Dendohyrax arboreous</i> , <i>Cricetomys</i> spp.
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	<i>Tatera</i> spp., <i>Aethomys</i> spp., <i>Arvicanthis</i> spp., <i>Meriones</i> spp.
	<i>L. donovani</i>	VL, PKDL	<i>P. martini</i> , <i>P. celiae</i> , <i>P. vansomeranae</i>	
Кыргызстан	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. longiductus</i>	Собаки
Кувейт	<i>L. major</i>	CL	Неизвестно	
Ливан	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. syriacus</i>	Собаки
Ливийская Арабская Джамахирия	<i>L. infantum</i>	VL	Неизвестно	Собаки
	<i>L. killicki</i>	CL	Неизвестно	
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Meriones</i> spp.
Македония	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	Неизвестно	Собаки
Малави	Неизвестно	CL	Неизвестно	
Мали	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	
Мальта	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. pemiciosus</i>	Собаки
Мавритания	<i>L. major</i>	CL	<i>P. duboscqi</i> , <i>P. bergeroti</i>	
	<i>L. infantum</i>	VL, CL	Неизвестно	

Монако	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. pemiciosus</i>	Собаки
Монголия	<i>L. major</i>	CL	Неизвестно	
Черногория	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. neglectus</i>	Собаки
Марокко	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>M. shawi</i> , <i>Ps. obesus</i>
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i> , <i>P. chabaudi</i>	Человек, собаки
	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i> , <i>P. longicuspis</i>	Собаки
Намибия	<i>L. tropica</i>	ZCL	<i>P. rossi</i> , <i>P. grovei</i>	<i>Pr. capensis</i>
Непал	<i>L. donovani</i>	AVL, PKDL	<i>P. argentipes</i>	Человек
Нигер	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	Неизвестно
	Неизвестно	VL	Неизвестно	
Нигерия	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	Неизвестно
Оман	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. alexandri</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	Неизвестно
Пакистан	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i> , <i>P. salehi</i>	<i>M. hurrianae</i> , <i>R. opimus</i> , <i>T. indica</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
Палестина	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. syriacus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. tobbi</i>	Собаки
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Неизвестно
Португалия	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собаки, <i>V. vulpes</i>

Румыния	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. neglectus</i> , <i>P. perfliewi</i>	Собаки
Саудовская Аравия	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Meriones</i> spp., <i>Ps. obesus</i>
	<i>L. donovani</i>	VL	Неизвестно	
Сенегал	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. duboscqi</i>	<i>A. niloticus</i> , <i>T. gambiana</i> , <i>Mastomys erythroleucus</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
Словения	<i>L. infantum</i>	VL, CL	<i>P. neglectus</i>	Собаки
Сомали	<i>L. donovani</i>	VL, PKDL	<i>P. martini</i>	
Южная Африка	Неизвестно	CL	Неизвестно	
Испания	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. perniciosus</i> , <i>P. ariasi</i>	Собаки
Шри-Ланка	<i>L. donovani</i>	VL, CL	Неизвестно	
Судан	<i>L. donovani</i>	VL, PKDL, ML	<i>P. orientalis</i> , <i>P. martini</i>	Человек
	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL, ML	<i>P. papatasi</i> , <i>P. duboscqi</i>	<i>A. niloticus</i>
Сирийская Арабская Республика	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Meriones</i> spp., <i>N. indica</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. galilaeus</i> , <i>P. syriacus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. halepensis</i>	Собаки

Таджикистан	Неизвестно	CL	Неизвестно	
	Неизвестно	VL	Неизвестно	
Таиланд	Неизвестно	VL	Неизвестно	
Тунис	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. langeroni</i> , <i>P. pemiciosus</i> , <i>P. perfiliewi</i> , <i>P. longicuspis</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>Ps. obesus</i> , <i>Meriones spp.</i>
	<i>L. killicki</i>	CL	Неизвестно	
Турция	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>P. neglectus</i> , <i>P. syriacus</i> , <i>P. tobbi</i> , <i>P. alexandri</i>	Собаки
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
Туркменистан	<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i>	
	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
Уганда	<i>L. donovani</i>	VL	<i>P. martini</i>	
Украина	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. neglectus</i> , <i>P. longiductus</i>	Собаки
	<i>L. donovani</i>	VL	Неизвестно	
Узбекистан	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>P. longiductus</i>	Собаки
	<i>L. major</i>	CL	<i>P. papatasi</i>	<i>R. opimus</i>
	<i>L. tropica</i>	ACL	<i>P. sergenti</i>	Человек
Йемен	<i>L. infantum</i>	ZVL	Неизвестно	Собаки
	<i>L. donovani</i>	VL	<i>P. orientalis</i>	
	<i>L. tropica</i>	CL	<i>P. sergenti</i>	

<i>L. major</i>	ZCL	<i>P. bergeroti</i> , <i>P. duboscqi</i> , <i>P. papatasi</i>	Неизвестно
-----------------	-----	---	------------

Замбия	Неизвестно	VL	Неизвестно
--------	------------	----	------------

**Установленный переносчик:** антропофильный и кусает резервуарного хозяина-животное; в естественных условиях инфицирован паразитом, который неотличим от паразита, обнаруживаемого у человека и резервуарных животных.

**Установленный резервуарный хозяин:** является убежищем для паразита в естественных условиях и, по данным экологических исследований, поддерживает популяцию паразита.

**Предполагаемый переносчик (без звездочки):** антропофильный с географическим распределением, совместимым с распределением эндемичных очагов; подозрение может возникнуть на основании эпидемиологических данных; может выявиться инфицированность в естественных условиях, но паразит при этом не идентифицирован; или подозрение возникает в связи с тем, что это установленный переносчик в другом районе.

**Предполагаемый резервуарный хозяин (без звездочки):** обнаружен инфицированным в естественных условиях, но степень инфицированности не определена.

ACL – антропонозный кожный лейшманиоз; ZCL – зоонозный кожный лейшманиоз; VL – висцеральный лейшманиоз; ZVL – зоонозный висцеральный лейшманиоз; CL – кожный лейшманиоз; PKDL – посткалаазарный кожный лейшманиоз; DCL – диффузный кожный лейшманиоз; ML – мукозный лейшманиоз (лейшманиоз слизистых оболочек); AVL – антропонозный висцеральный лейшманиоз.

Таблица 5.

**Распределение лейшманиоза Нового Света по странам или территориям, 2009 год**

Страна или территория	<i>Leishmania</i> spp.	Клиническая форма	Установленный или предполагаемый переносчик <i>Lutzomyia</i>	Установленный или предполагаемый резервуарный хозяин
Аргентина	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. neivai</i> , <i>Lu. migonei</i>	Собаки
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки
Белиз	<i>L. braziliensis</i>	ZCL	<i>Lu. ovallesi</i>	Неизвестно
	<i>L. mexicana</i>	ZCL	<i>Lu. olmeca olmeca</i>	<i>Heteromys</i> spp., <i>Nyctomys</i> spp., <i>Ototylomys</i> spp., <i>Sigmodon</i> spp., <i>Oryzomys</i> spp.

Боливия	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. nuneztovari anglesi</i> , <i>Lu. carrerai carrerai</i> , <i>Lu. llanosmartinsi</i> , <i>Lu. shawi</i> , <i>Lu. ayrozai</i> , <i>Lu. yucumensis</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Oryzomys</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки
	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	<i>Lu. shawi</i>	<i>Choloepus</i> spp., <i>Didelphis</i> spp., <i>Tamandua</i> spp.
	<i>L. lainsoni</i>	ZCL	<i>Lu. nuneztovari anglesi</i>	<i>Agouti paca</i>
Бразилия	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i> , <i>Lu. whitmani</i>	<i>Choloepus</i> spp., <i>Tamandua</i> spp., <i>Didelphis</i> spp., <i>Proechimys</i> spp.
	<i>L. amazonensis</i>	CL	<i>Lu. flaviscutellata</i> , <i>Lu. longipalpis</i>	<i>Proechimys</i> spp., <i>Oryzomys</i> spp., <i>Wiedomys</i> spp.
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. intermedia</i> , <i>Lu. wellcomei</i> , <i>Lu. complexa</i> , <i>Lu. neivai</i> , <i>Lu. edwardsi</i> , <i>Lu. migonei</i>	Собаки, <i>Rattus rattus</i> , <i>Akodon arviculoides</i> , <i>Bolomys</i> spp., <i>Nectomys</i> spp., <i>Thrichomys</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. cruzi</i> , <i>Lu. almerio</i> , <i>Lu. salesi</i>	Собаки, <i>Lycalopex vetulus</i> , <i>Cedocyon thous</i> , <i>Didelphis albiventris</i> , коты
	<i>L. lainsoni</i>	ZCL	<i>Lu. ubiquitalis</i>	<i>Agouti paca</i>
	<i>L. shawi</i>	ZCL	<i>Lu. whitmani</i>	<i>Cebus apella</i> , <i>Chiropotes satanus</i> , <i>Nasua nasua</i> , <i>Bradypus tridactylus</i> , <i>Choloepus didactylus</i>

	<i>L. naiffi</i>	ZCL	<i>Lu. squamiventris</i> , <i>Lu. paraensis</i> , <i>Lu. amazonensis</i> , <i>Lu. ayrozai</i>	<i>Dasyopus novemcinctus</i>
	<i>L. lindenbergi</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
Колумбия	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. spinicrassa</i> , <i>Lu. colombiana</i> , <i>Lu. pia</i> , <i>Lu. towsendi</i>	Собаки, <i>Akodon</i> spp., <i>Micoureus demerarae</i> , <i>Melanomys caliginosus</i> , <i>Rattus rattus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. panamensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. gomezi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. yuilli</i>	Собаки, <i>Choloepus hoffmani</i> , <i>Metachirus nudicaudatus</i> , <i>Didelphis marsupialis</i> , <i>Coendou</i> spp.
	<i>L. guyanensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. longiflocosa</i>	Неизвестно
	<i>L. colombiensis</i>	ZCL	<i>Lu. hartmanni</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Неизвестно
	<i>L. mexicana</i>	ZCL	<i>Lu. columbiana</i>	<i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Собаки, <i>Didelphis marsupialis</i>
Коста-Рика	<i>L. panamensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	<i>Bradypus griseus</i> , <i>Choloepus hoffmanni</i> , <i>Heteromys desmarestianus</i>
	<i>L. mexicana</i>	ZCL, MCL, DCL	<i>Lu. olmeca olmeca</i> , <i>Lu. olmeca bicolor</i>	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. youngi</i>	Неизвестно
	<i>L. garnhami</i>	ZCL	<i>Lu. youngi</i>	Неизвестно

	<i>L. infantum</i>	ZCL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Собаки
Доминиканская Республика	Неизвестно	DCL	Неизвестно	Неизвестно
Эквадор	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. panamensis</i>	ZCL	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. hartmanni</i> , <i>Lu. gomezi</i>	<i>Potus flavus</i> , <i>Tamandua tetradactyla</i> , <i>Sciurus vulgaris</i> , <i>Choloepus didactylus</i>
	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Sciurus</i> spp.
	<i>L. mexicana</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. ayacuchensis</i>	Неизвестно
Сальвадор	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки
Французская Гвиана	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	<i>Lu. umbratilis</i>	<i>Choleopus didactylus</i> , <i>Proechimys</i> spp., <i>Didelphis marsupialis</i>
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. wellcomei</i> , <i>Lu. intermedia</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	<i>Proechimys</i> spp.
	<i>L. naiffi</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. lainsoni</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
Гватемала	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки
	<i>L. panamensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. ylephiletor</i>	<i>Rattus rattus</i>
	<i>L. mexicana</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. olmeca olmeca</i>	Неизвестно
Гайана	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i>	Неизвестно
Гондурас	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки

	<i>L. panamensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. trapidoi</i>	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. ylephiletor</i>	Неизвестно
Мексика	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. cruciata</i>	Неизвестно
	<i>L. mexicana</i>	ZCL, MCL, DCL	<i>Lu. olmeca olmeca</i> , <i>Lu. cruciata</i> , <i>Lu. shannoni</i>	<i>Heteromys</i> spp., <i>Neotomys</i> spp., <i>Ototylomys</i> spp., <i>Sigmodon</i> spp., <i>Peromyscus</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Собаки
Никарагуа	<i>L. infantum</i>	ZVL, CL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i>	Собаки
	<i>L. panamensis</i>	ZCL	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. cruciata</i> , <i>Lu. panamensis</i>	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. panamensis</i>	Неизвестно
Панама	<i>L. panamensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. trapidoi</i> , <i>Lu. ylephiletor</i> , <i>Lu. sanguinaria</i> , <i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. gomezi</i>	<i>Choloepus hoffmanni</i>
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL	<i>Lu. panamensis</i>	Неизвестно
	<i>L. colombiensis</i>	ZCL	Неизвестно	<i>Choloepus hoffmanni</i>
Парагвай	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. whitmani</i> , <i>Lu. migonei</i> , <i>Lu. Intermedia</i>	Неизвестно
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i>	Собаки
Перу	<i>L. peruviana</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. peruensis</i> , <i>Lu. verrucarum</i> , <i>Lu. ayacuchensis</i>	Собаки, <i>Didelphis albiventris</i> , <i>Phyllotis andinum</i> , <i>Akodon</i> spp.
	<i>L. lainsoni</i>	ZCL	<i>Lu. ubiquitalis</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно

	<i>L. guyanensis</i>	ZCL, MCL	Неизвестно	Неизвестно
	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL, DCL	<i>Lu. tejadai</i> , <i>Lu. pescei</i>	Неизвестно
Суринам	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	<i>Lu. umbratilis</i> , <i>Lu. anduzei</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Неизвестно
	<i>L. lainsoni</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно
Соединенные Штаты Америки	<i>L. mexicana</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. anthophora</i> , <i>Lu. diabolica</i>	<i>Neotoma</i> spp.
	<i>L. infantum</i>	Неизвестно	Неизвестно	Собаки
Венесуэла	<i>L. braziliensis</i>	ZCL, MCL	<i>Lu. ovallesi</i> , <i>Lu. trinidanensis</i> , <i>Lu. spinicrassa</i> , <i>Lu. panamensis</i>	Неизвестно
	<i>L. colombiensis</i>	ZCL	<i>Lu. panamensis</i> , <i>Lu. gomezi</i>	Неизвестно
	<i>L. venezuelensis</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. olmeca bicolor</i>	Неизвестно
	<i>L. amazonensis</i>	ZCL, DCL	<i>Lu. flaviscutellata</i> , <i>Lu. reducta</i>	Неизвестно
	<i>L. pifanoi</i>	DCL	<i>Lu. flaviscutellata</i>	Неизвестно
	<i>L. garnhami</i>	ZCL	<i>Lu. youngi</i>	Неизвестно
	<i>L. infantum</i>	ZVL	<i>Lu. longipalpis</i> , <i>Lu. evansi</i> , <i>Lu. pseudolongipalpis</i>	Собаки
	<i>L. guyanensis</i>	ZCL	Неизвестно	Неизвестно

**Установленный переносчик:** антропофильный и кусает резервуарного хозяина-животное; в естественных условиях инфицирован паразитом, который неотличим от паразита, обнаруживаемого у человека или резервуарных животных.

**Установленный резервуарный хозяин:** является убежищем для паразита в естественных условиях и, по данным экологических исследований, поддерживает популяцию паразита.

**Предполагаемый переносчик (без звездочки):** антропофильный с географическим распределением, совместимым с распределением эндемичных очагов; подозрение может возникнуть на основании эпидемиологических данных; может выявиться инфицированность в естественных условиях, но паразит при этом не идентифицирован; или подозрение возникает в связи с тем, что это установленный переносчик в другом районе.

**Предполагаемый резервуарный хозяин (без звездочки):** обнаружен инфицированным в естественных условиях, но степень инфицированности не определена; ZCL – зоонозный кожный лейшманиоз; MCL – кожно-слизистый лейшманиоз; DCL – диффузный кожный лейшманиоз; CL – кожный лейшманиоз; ZVL – зоонозный висцеральный лейшманиоз.

## 4.2 Расчетное бремя лейшманиоза

Лейшманиоз эндемичен в 98 странах или территориях, где подвергаются риску более 350 млн. человек. По опубликованным данным, расчетная заболеваемость составляет 2 млн. новых случаев в год (0,5 млн. случаев висцерального лейшманиоза и 1,5 млн. случаев кожного лейшманиоза). По оценкам, висцеральный лейшманиоз ежегодно вызывает более 50 тыс. смертных случаев, по этому показателю среди паразитарных болезней висцеральный лейшманиоз опережает только малярия, кроме того, эта болезнь является причиной потери 2 357 000 лет жизни по причине инвалидности, по этому показателю лейшманиоз занимает девятое место в глобальном анализе инфекционных болезней. Эти цифры в настоящее время проверяются. Выполнение точных расчетов чрезвычайно важно, поскольку (как и по другим «забытым» тропическим болезням) эмпирические данные по заболеваемости лейшманиозом очень скудны. При оценках продолжительности жизни с поправкой на инвалидность величина бремени лейшманиоза, вероятно, оказывается заниженной, поскольку применяемые величины статистического веса не учитывают вторичные эффекты, такие как обезображивание (в случаях кожного лейшманиоза и PKDL), и экономическое влияние на семью как кожного, так и висцерального лейшманиоза и их лечения (см. раздел 3.7).

Ко-инфицирование с ВИЧ усиливает бремя висцерального и кожного лейшманиозов, вызывая развитие тяжелых форм, которые трудно поддаются лечению (см. раздел 3.2.4). По данным на март 2010 года, ко-инфицирование *Leishmania* – ВИЧ выявлено в 35 эндемичных странах. Согласно данным системы координированного мониторинга, включающей 28 организаций повсюду в мире, количество новых случаев в Европе снизилось с конца 1990 года, главным образом благодаря доступу к лечению высокоактивными антиретровирусными препаратами. Однако в других частях света, где доступ к такому лечению ограничен, заболеваемость неуклонно растет, особенно в северной Эфиопии, где уровень ВИЧ-инфекций возрос с 19% у людей с висцеральным лейшманиозом в 1998–1999 годах до 34% в 2006–2007 годах. В Бразилии, Индии, Непале и Судане расчетная заболеваемость пока остается на уровне ниже 10%, но ожидается, что она будет возрастать, поскольку доступ к антиретровирусному лечению продолжает оставаться низким. Поскольку пандемичный в тропиках ВИЧ распространяется в сельские и удаленные районы, эндемичные по висцеральному лейшманиозу, висцеральный лейшманиоз, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией, быстро становится крупномасштабной проблемой, следовательно, возрастает экстренная необходимость всесторонне разработанного подхода к контролю висцерального лейшманиоза.

Характеристический географический кластеринг случаев лейшманиоза, особенно если передача инфекции антропонозная, осложняет оценку бремени болезни, показатели заболеваемости в маленьких районах не могут быть достоверно экстраполированы на более крупные районы. Получаемые из медицинских учреждений данные пассивных наблюдений – обычно наиболее полноценный доступный источник для оценки бремени заболевания на уровне страны; однако известно, что степень сокрытия сведений в большинстве эндемичных по лейшманиозу стран весьма существенна, варьируя от двукратной до 40-кратной в целевых исследованиях. Эти данные означают, что для каждой ситуации следует применять в основном неопределенные коэффициенты поправок. Сокрытие сведений о случаях смерти даже более значительно. Результаты исследования, проводившегося в деревнях Индии, позволяют сделать вывод, что до 20% больных висцеральным лейшманиозом, крайне бедных и относящихся к женскому полу, умирали до того, как их заболевание было распознано.

Лейшманиоз широко распространен, передача инфекции человеку происходит на пяти континентах, но бремя заболевания человека сконцентрировано в основном в нескольких крупных очагах. В результате антропонозной передачи *L. donovani* на относительно небольшой, но крайне перенасыщенный регион, охватывающий северо-восточную Индию, юго-восточный Непал и центральный Бангладеш, приходится более двух третей всех случаев висцерального лейшманиоза в мире. Восточноафриканский очаг *L. donovani*, тоже включающий существенный компонент антропонозной передачи инфекции, является вторым крупнейшим очагом висцерального лейшманиоза, с самой высокой заболеваемостью в Эфиопии и Судане. Два других важных очага, оба вызываемых зоонозной передачей *L. infantum*, – это Средиземноморский бассейн, Ближний Восток и западная Азия; а также в Новом Свете, преимущественно, в Бразилии. По оценкам, более 90% бремени висцерального лейшманиоза сконцентрировано в Бангладеш, Бразилии, Эфиопии, Индии, Непале и Судане. Кожный лейшманиоз распространен даже в большей степени, с главными очагами антропонозной передачи *L. tropica*, простирающимися из Индии через Центральную и западную Азию в северную Африку, зоонозной передачи *L. major* из Центральной Азии через западную Азию в северную Африку и *L. aethiopica* в Восточную Африку. Еще одна крупная зона передачи инфекции состоит из многих экологически различающихся очагов с разными зоонозными видами *Leishmania* и охватывает страны Американского континента от Аргентины до южных штатов США. До 90% случаев кожного лейшманиоза выявляются в Афганистане, Алжире, Исламской Республике

Иран, Саудовской Аравии и Сирийской Арабской Республике, а также в Боливии, Бразилии, Колумбии, Никарагуа и Перу.

Распространение лейшманиоза динамично: по недавним сообщениям, в Колумбии, Никарагуа и Пакистане произошло сильное увеличение заболеваемости кожным лейшманиозом, а в Эфиопии и Судане произошли вспышки эпидемии висцеральной формы в районах, где ранее эта болезнь не поражала население. Во многих эндемичных районах отмечаются сильные колебания в степени заболеваемости с течением времени, что иногда объясняют особыми событиями, такими как перемещение населения, или климатическими факторами. Климатические, социальноэкономические и другие изменения окружающей среды могут в будущем расширить географический диапазон переносчиков и передачи лейшманиоза (см. раздел 2.6.6).



---

## 5. Стратегии борьбы в соответствии с нозогеографическими формами

### 5.1 Висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. donovani* и *L. infantum* (*L. chagasi*)

#### 5.1.1 Висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. donovani* на Индийском субконтиненте

*Географическое распределение (см. таблицу 4 и рисунок 3)*

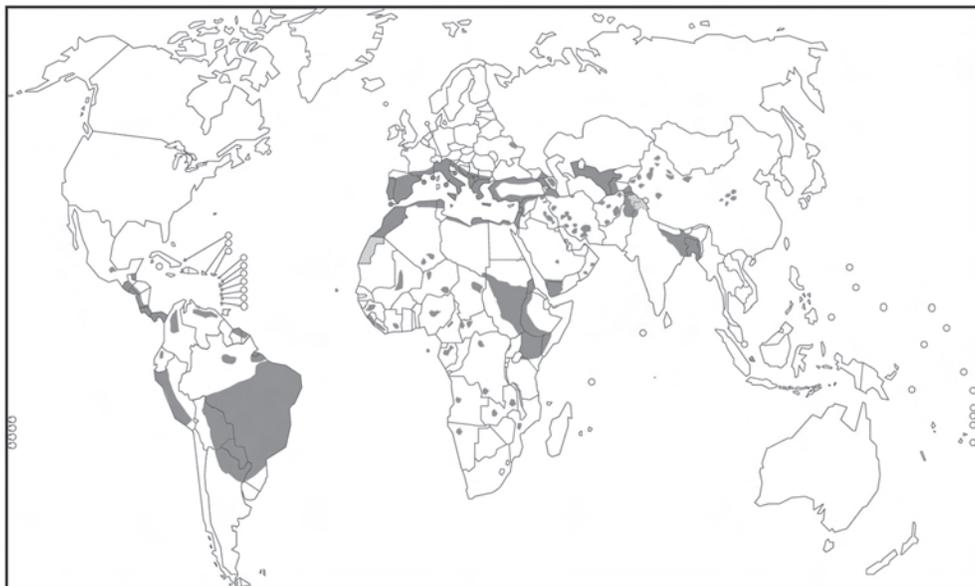
Бангладеш, Бутан, Индия (Бихар, Джахаркханд, Западная Бенгалия и недавно Ассам) и Непал. Недавно поступили сообщения о нескольких случаях в Шри-Ланке.

#### *Эпидемиологические особенности*

Серологическое тестирование популяций выявило большие количества скрытых и малосимптомных инфекций. Все имеющиеся данные свидетельствуют о том, что болезнь передается от человека к человеку антропофильными и зоофильными москитами *P. argentipes*. Болезнь обычно эндемична (в Индии в 2008 году официально сообщили о 33 233 случаях, из которых 28 125 были в штате Бихар, 3690 в Джхаркханде и 1256 в Западной Бенгалии). Если учитывать заниженность данных, то достоверное число случаев заболевания оказывается в 5–8 раз выше. Могут происходить тяжелые эпидемии; например, в 1977–1987 годах в штате Бихар было зарегистрировано 185 000 новых пациентов. PKDL может возникать как последствие: у 1–10% пациентов с висцеральным лейшманиозом развивается PKDL; однако эта форма может появиться в отсутствие предшествующего эпизода висцерального лейшманиоза. В 2005 году министры здравоохранения Бангладеш, Индии и Непала подписали меморандум о взаимопонимании по вопросу ликвидации кала-азар к 2015 году, при этом ожидаемая ежегодная заболеваемость должна быть менее 1/10 000 на районном уровне.

Рисунок 3.

**Географическое распределение висцерального лейшманиоза в Старом и Новом Свете**



***Минимальные мероприятия***

Пассивное обнаружение случаев и заверенное лечение должны уменьшить проблемы общественного здравоохранения, а эффективное информирование о случаях заболеваний имеет важное значение для успешного мониторинга. Главное направление в диагностике кала-азар – это серологическое тестирование на основе экспресс-теста с использованием антигена гК39, с погружением в субстрат, в целях подтверждения клинически подозрительных случаев (лихорадка, продолжающаяся более двух недель, и спленомегалия в отсутствие малярии). Поскольку тест может быть выполнен в любой обстановке подготовленным медицинским работником, нет никакой необходимости в проведении паразитологических подтверждающих тестов во всех случаях. Данные о подозрительных случаях с отрицательными результатами серологического тестирования следует направлять в медицинские учреждения, располагающие возможностями надлежащего лабораторного диагностического тестирования.

***Контроль резервуарных хозяев***

Активное обнаружение случаев заболеваний и лечение пациентов должны снизить интенсивность переноса инфекции. Поскольку считается, что случаи PKDL представляют собой важный остаточный резервуар,

их обнаружение и лечение имеют существенное значение, особенно в периоды низкой распространенности инфекции. Пациенты с PKDL часто не обращаются за медицинской помощью или могут уклоняться от лечения. Усиление пассивного и активного надзора за PKDL является приоритетным направлением.

#### *Борьба с переносчиками*

*Phlebotomus argentipes* – строго синантропный переносчик и в большинстве районов восприимчив к опрыскиванию остаточными инсектицидами. Во время эпидемий следует применять крупномасштабное опрыскивание внутренних частей помещений, охватывая все здания, включая дома и помещения для содержания животных как на пораженных, так и на окружающих территориях. В эндемичных условиях опрыскивание может быть локализовано в инфицированных деревнях и по времени должно предшествовать максимальной плотности популяций москитов. Эффективность обработанных инсектицидами защитных сеток и долго хранящихся сетей все еще подвергается оценке. Меры по охране окружающей среды, такие как санитарная очистка в синантропных зонах, и улучшение жилищных условий – это важные дополнительные меры, поскольку они способствуют уменьшению числа мест, в которых размножаются москиты.

#### *Оценка*

Вся деятельность по осуществлению контроля должна сопровождаться надлежащим надзором и информированием, с тем чтобы можно было составить некоторое представление об эффективности принятых мер. Необходимо периодически осуществлять мониторинг восприимчивости москитов к инсектицидам и плотности их популяций.

### 5.1.2 **Висцеральный лейшманиоз в Восточной Африке и на юго-западе Аравийского полуострова, вызываемый *L. donovani* и *L. infantum***

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 3)

Эритрея, Эфиопия (Метема-Хумера в северо-западных низинах; районы Либо Кемкем и Форгера в региональном штате Амхара и север озера Туркана; на юге – долины Сеген и Воито, бассейны рек Геналь и Гелана и западный Мояле на границе с Кенией), Джибути, Кения (Маракос, Китуи, Западный Покот, Масинга, Меру, Баринго, Туркана), Саудовская Аравия (юго-западный регион: Джазан, Ассир), Сомали, Судан (север: Гадареф, Голубой Нил, Белый Нил, Синнар, штаты Южный Кордофан и Западный Дарфур; юг: Верхний Нил, Джонглей, Соединенные Штаты,

Восточная Экватория), Уганда (северо-восточный очаг: Покот) и Йемен (Таиз, Лахдж и Ибб – штаты, управляемые губернаторами).

#### *Эпидемиологические особенности*

Хотя преобладающими являются очаги антропонозной передачи инфекции и они связаны с *L. donovani*, также были идентифицированы очаги зоонозной передачи инфекции с собаками, которые являются домашними резервуарами. С помощью электрофореза изоферментов было показано, что они, вероятно, связаны с *L. infantum*.

Установленные переносчики, *P. martini* и *P. orientalis*, не являются синантропными; первый иногда тесно ассоциирован с термитниками, а второй со специфическими лесными сообществами *Acacia* и *Balanites*. Вспышки эпидемий были связаны с массовым переселением в эндемичные районы людей, у которых отсутствует иммунитет, недоеданием, волнениями и беспорядками среди гражданского населения и сопутствующими заболеваниями. Серологическое тестирование населения выявило большое количество бессимптомных инфекций.

#### *Минимальные мероприятия*

Пассивное обнаружение случаев заболеваний и лечение должны снизить заболеваемость и смертность, но неизвестно, снижают ли они интенсивность передачи инфекции. Клинически подозрительные случаи висцерального лейшманиоза следует подтверждать серологическим тестированием (rK39). При пассивном обнаружении болезней многие случаи остаются недиагностированными, их лечение не проводится, и такой метод выявления часто недостаточен во время эпидемий.

#### *Контроль резервуарных хозяев*

Активное обнаружение случаев заболеваний и лечение могут снизить интенсивность передачи инфекции. PKDL выявляется чаще (в Судане сообщалось о 50% случаев), но в менее тяжелой форме (большинство случаев излечивается спонтанно), чем в Азии.

#### *Борьба с переносчиками*

Хотя при попытке контроля *P. martini* применяли опрыскивание термитников, надлежащая оценка этой меры не проводилась. По данным ретроспективного анализа, использование обработанных инсектицидами сеток в восточном Судане вызывало снижение заболеваемости. Настоятельно рекомендуется проспективная оценка эффективности обработанных инсектицидами защитных сеток и долго хранящихся инсектицидных сетей в этом районе. Во время эпидемий опрыскивание

инсектицидами домов в густо населенных районах, по-видимому, является логичным подходом, но полная оценка этой тактики не проводилась.

#### *Оценка*

Среднегодовую заболеваемость следует оценивать путем активного выявления случаев заболеваний и серологическим тестированием.

#### 5.1.3 ***Висцеральный лейшманиоз, вызываемый *L. donovani* в других местах***

*Географическое распределение* (таблица 4 и рисунок 3)

Ирак, Кипр и Китай.

*Эпидемиологические особенности*

Отмечаются только спорадические случаи.

*Минимальные мероприятия*

Медицинские ведомства должны располагать оборудованием и знающими специалистами, чтобы диагностировать болезнь и лечить пациентов. Позднюю диагностику следует контролировать как показатель выполнения программы контроля.

#### 5.1.4 ***Очаги висцерального лейшманиоза, вызываемого *L. infantum*, резервуарными хозяевами которого заведомо или предположительно являются собаки***

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 3)

Висцеральный лейшманиоз с установленными или предположительными резервуарными хозяевами-собаками: Азербайджан, Албания, Алжир, Аргентина, Армения, Афганистан, Болгария, Боливия, Босния и Герцеговина, Бразилия, Венесуэла, Гамбия, Гватемала, Гондурас, Греция, Грузия, Египет, Израиль, Иордания, Ирак, Исламская Республика Иран, Испания, Италия, Казахстан, Кипр, Китай, Колумбия, Кыргызстан, Ливан, Ливийская Арабская Джамахирия, Мавритания, Македония, Мальта, Марокко, Мексика, Монако, Никарагуа, Оман, Пакистан, Парагвай, Португалия, Румыния, Сальвадор, Саудовская Аравия, Сенегал, Сирийская Арабская Республика, Словения, Тунис, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Украина, Франция, Хорватия, Центральноафриканская Республика, Чад и Черногория.

### Эпидемиологические особенности

Болезнь является зоонозной; домашние собаки и дикие псовые (лисы, шакалы, волки) являются резервуарными хозяевами, которые приближают инфекцию к человеку. Имеется ряд известных или предположительных переносчиков в различных очагах, только некоторые из них проникают в дома. Инфекция может передаваться через общие шприцы, которыми пользуются ВИЧ-инфицированные пациенты с подавленным иммунитетом. Заболеваемость среди людей обычно небольшая. Ниже приводится перечень основных хорошо известных эндемичных очагов.

- *Средиземноморский литораль (побережье) и Португалия.* Домашние собаки являются основным резервуарным хозяином, также установлена инфицированность европейской лисицы *Vulpes vulpes*. Переносчиками являются москиты подродов *Larroussius* и *Adlerius* (см. таблицу 4), которые кусают и пребывают в покое как в помещениях, так и вне помещений. Болезнь обнаруживается у детей и взрослых в различных пропорциях, и имеются убедительные доказательства частых субклинических инфекций большой продолжительности, но с неизвестной степенью заболеваемости.
- *Центральная Азия.* Активные очаги выявляются в Азербайджане, Армении, Афганистане, Грузии, Казахстане, Кыргызстане, Туркменистане и Узбекистане. Резервуарными хозяевами являются домашние собаки, лисицы *Vulpes spp.* и шакалы. Предполагается, что переносчиками являются *P. kandelakii*, *P. balcanicus*, *P. longiductus* и *P. smirnovi*.
- *Саудовская Аравия.* Известны несколько очагов вдоль подножия гор Асир. Есть данные, доказывающие, что домашние собаки являются резервуарными хозяевами *L. infantum*, тогда как *L. donovani* и *L. infantum* обнаруживаются у человека. *P. orientalis* является установленным переносчиком *L. donovani*. В Саудовской Аравии болезнь подлежит обязательной регистрации, и ежегодно фиксируются 30–40 случаев.
- *Исламская Республика Иран.* Основные очаги – Восточный Азербайджан, Фарс и Хузестан. Полагают, что переносчиком является *P. kandelakii*. Собаки являются домашними резервуарами, и установлена инфицированность лисиц и шакалов.
- *Ирак.* Имеются устойчивые очаги *L. donovani* и *L. infantum* в Центральном Ираке между реками Тигр и Евфрат и в районе Багдада (Greater Baghdad area). До 1991 года ежегодно сообщалось о 3000 случаях; после 1996 года появился новый очаг в южном Ираке; и в 2002 году сообщили о 840 случаях висцерального лейшманиоза в провинции Ти-Кар, главным образом в районе Нассирия,

степень заболеваемости 5/10 000. Большинство случаев отмечено у детей в возрасте до 5 лет. Установлена инфицированность собак, однако серологические обследования позволили сделать вывод, что шакал является диким резервуарным хозяином. Переносчик еще не установлен; подозреваемым переносчиком является *P. alexandri*, несмотря на явно низкую плотность его популяции.

- *Китай*. Очаги *L. infantum* и *L. donovani* присутствуют главным образом в провинциях Ганьсу, Сычуань, Шаньси и Шанкси и в автономных районах Синьцзян-Уйгурском и Внутренняя Монголия. В 2008 году официально сообщили о 529 случаях висцерального лейшманиоза. Собаки являются основными резервуарными хозяевами и играют важную роль в холмистых и горных эндемичных районах на северо-западе. Большинство случаев выявляется у детей в возрасте до 5 лет. *P. chinensis* является основным переносчиком. В районах пустынь на северо-западе (Синьцзян-Уйгурский автономный регион, Турфан) была установлена естественная инфицированность *P. alexandri* паразитом *L. infantum*. В аллювиальных равнинах восточного Китая собаки, по-видимому, играют незначительную роль в передаче инфекции; москиты *P. alexandri*, *P. wui* и *P. chinensis* являются установленными переносчиками. Сообщалось, что в пригородах Пекина выявлены енотовидные собаки (*Nyctereutes procyonoides*), инфицированные *L. infantum*. Никакие другие животные среди более чем 2000 исследованных, не были инфицированы. Все полученные у людей изоляты были *L. infantum*, за исключением одного из Ганьсу, который был идентифицирован как *L. donovani*.
- *Латинская Америка*. Висцеральный лейшманиоз выявляется во многих очагах в различных странах (см. таблицу 5). Имеющиеся данные позволяют предположить, что эти очаги имеют сходную структуру. Виды-двойники *Lu. longipalpis* – основные переносчики в Латинской Америке, а *Lu. evansi* также является переносчиком в Колумбии и Венесуэле. Несколько других видов являются предположительными переносчиками (см. таблицу 5). Установлено, что два вида лис (*Cerdocyon thous* и *Lycalopex vetulus*) являются дикими резервуарными хозяевами. В Колумбии выявлена инфицированность *Didelphis marsupialis*.

#### *Минимальные мероприятия*

Рекомендуется пассивное обнаружение случаев заболевания, информирование и лечение, с тем чтобы ограничить смертность и помочь составить некоторое представление о распространенности болезни. Поскольку болезнь является зоонозной, не следует ожидать, что эти меры снизят уровень заболеваемости.

### *Контроль резервуарных хозяев*

Необходим мониторинг инфицированных собак, и принимаемые меры должны включать лечение или уничтожение. Бродячие и одичавшие собаки должны, по возможности, всегда быть под контролем, хотя эти меры не могут ликвидировать болезнь человека из-за присутствия диких животных – резервуарных хозяев. Нанесение местнодействующих инсектицидов на домашних собак снижало заболеваемость собак и людей висцеральным лейшманиозом.

### *Борьба с переносчиками*

В ряде очагов заболеваемость висцеральным лейшманиозом снижалась после того, как дома опрыскивали инсектицидами с целью уничтожения переносчиков малярии. Если инсектициды применяются для борьбы с лейшманиозом, опрыскивание должно производиться непосредственно перед достижением пика ежегодной плотности популяции переносчика и продолжаться в течение нескольких лет. Эта мера борьбы пригодна только для эндофильных видов, таких как *P. longiductus* в центральной Азии и *Lu. longipalpis* и *Lu. evansi* в Латинской Америке.

### *Оценка*

Воздействие всех мер борьбы и контроля можно оценить по изменениям уровня ежегодной заболеваемости висцеральным лейшманиозом в популяции, которые определяются посредством пассивного обнаружения случаев заболеваний или, что предпочтительно, путем активного выявления заболеваний, сопровождаемого регулярными серологическими обследованиями подверженных риску групп населения, при этом особое внимание следует уделять детям дошкольного возраста.

## **5.2 Антропонозный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. tropica***

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 4)

Азербайджан, Афганистан (особенно Кабул, Герат и Кандагар и соседние деревни), Израиль, Индия, Ирак, Исламская Республика Иран, Марокко, Пакистан, Сирийская Арабская Республика, Турция и Узбекистан.

### *Эпидемиологические особенности*

Болезнь обнаруживается преимущественно в густонаселенных поселениях, где перенос инфекции от человека к человеку осуществляется *P. sergenti*. Некоторые очаги сохраняют выживаемость неопределенно

долгое время (независимые очаги), тогда как другие (небольшие поселения), по-видимому, зависят от повторных интродуцирований (зависимые очаги). В зависимых очагах, где болезнь не всегда присутствует, могут быть поражены лица любого возраста, что повышает ее значимость для общественного здравоохранения. Лейшманиоз рецидивирующий, лупоидный (волчаночный) или туберкулоидный в хронической форме (как случайное последствие антропонозного кожного лейшманиоза) может длиться в течение многих лет, и поэтому пациенты могут быть носителями паразитов на протяжении долгих периодов времени при низкой интенсивности передачи инфекции.

### *Минимальные мероприятия*

Пассивное обнаружение заболеваний служит главным образом для идентификации тяжелых случаев; степень возможного снижения скорости переноса инфекции благодаря лечению этих случаев зависит от доли, которую они составляют от всех выявленных случаев. Лечение пациентов с рецидивирующим лейшманиозом особенно ценно в периоды низкой интенсивности передачи инфекции. Улучшение жилищных условий и санитарная очистка окружающей среды способствуют уменьшению количества мест размножения переносчиков инфекции.

Антропонозный кожный лейшманиоз был почти полностью ликвидирован в Центральной Азии, и заболеваемость была резко снижена во многих очагах благодаря мерам по борьбе с малярией. Это болезнь, меры борьбы с которой могут быть очень эффективными. Участие общества желательно и весьма уместно.

### *Контроль резервуарных хозяев*

Активное выявление заболеваний, особенно среди детей и мигрантов, должно снизить интенсивность передачи инфекции. Случаи рецидивирующего лейшманиоза следует особенно тщательно выявлять в периоды низкой трансмиссии.

### *Борьба с переносчиками*

Рекомендованные меры включают опрыскивание резидуальными инсектицидами домов как внутри, так и снаружи, если в них выявлены случаи заболевания человека лейшманиозом, а также опрыскивание соседних домов в начале сезона активного размножения moskitov. Очистка домов, улиц и пустырей от мусора и строительных материалов может дать продолжительный благоприятный эффект, если эти меры будут постоянными. Эффективны также такие меры, как покрытие нижних частей стен домов бетоном, асфальтирование улиц, покрытие

дворов кирпичами, цементом или другими материалами, которые не позволят мосkitам размножаться. Пока резистентность *P. sergenti* к инсектицидам не установлена, его восприимчивость следует регулярно проверять в каждой схеме контроля. Борьба будет результативной только при всеобъемлющем охвате независимых очагов. Обработанные инсектицидами сетки способствуют снижению заболеваемости антропонозным кожным лейшманиозом. Следует пропагандировать применение долго хранящихся инсектицидных сетей.

*Предостережение.* Неадекватные меры борьбы, особенно в случаях антропонозного кожного лейшманиоза, могут не снизить общее число случаев заболеваний, а просто повысить средний возраст, в котором инфекция поражает человека, тем самым повышая тяжесть заболевания. Любая программа контроля, предполагающая снижение интенсивности переноса инфекции, должна планироваться таким образом, чтобы сохранять эффективность в течение долгого времени, и бюджетные требования должны быть определены соответствующим образом.

#### *Оценка*

Степень распространенности болезни среди людей следует определять путем активного выявления случаев заболеваний. Средний возраст лиц с поражениями отражает уровень заболеваемости, и при обследованиях выборочных групп населения следует тщательно измерять распределение показателя «возраст – распространенность». Мониторинг плотности популяций мосkitов позволит получить показатель эффективности применения инсектицидов.

### 5.3 **Спорадический кожный лейшманиоз, вызываемый *L. tropica* и близкими видами**

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 4)

Алжир, Греция, Египет, Израиль, Иордания, Йемен, Кения, Ливийская Арабская Джамахирия, Марокко, Намибия, Саудовская Аравия, Тунис и Эфиопия.

#### *Эпидемиологические особенности*

В очагах *L. tropica* с немногими спорадическими случаями болезнь заведомо или предположительно является зоонозной. Даманы входят в число предположительных резервуарных хозяев. В Кении переносчиком является *P. guggisbergi*. Точной информации о переносчиках в других регионах нет.

Рисунок 4.

Географическое распределение кожного лейшманиоза Старого Света, вызываемого *L. tropica* и близкими видами и *L. aethiopica*



#### *Минимальные мероприятия*

В районах, где есть практикующие врачи и необходимое оборудование, следует стимулировать проведение ранней диагностики и лечения.

#### 5.4 Зоонозный кожный лейшманиоз, вызываемый *L. major*

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 5)

Азербайджан, Алжир, Афганистан, Буркина-Фасо, Гамбия, Гана, Гвинея, Гвинея-Бисау, Грузия, Египет, Израиль, Индия, Иордания, Ирак, Исламская Республика Иран, Йемен, Казахстан, Камерун, Кения,

Кувейт, Ливийская Арабская Джамахирия, Мавритания, Мали, Марокко, Монголия, Нигер, Нигерия, Оман, Пакистан, Саудовская Аравия, Сенегал, Сирийская Арабская Республика, Судан, Тунис, Туркменистан, Турция, Узбекистан, Чад и Эфиопия.

### *Эпидемиологические особенности*

Основные особенности – это сельский тип заболевания и предрасположенность к эпидемиям. На основании данных о резервуарных хозяевах и видах переносчиков можно идентифицировать четыре основные системы передачи инфекции: *R. opimus* (большая песчанка) и *P. papatasi*; *Psammomys spp.* (дневные песчанки) и *P. papatasi*; *Meriones spp.* (малые песчанки) и *P. papatasi* или *P. salehi*; и *Arvicanthus*, *Tatera* или *Mastomys spp.* и *P. duboscqi* или *P. papatasi*.

### *Минимальные мероприятия*

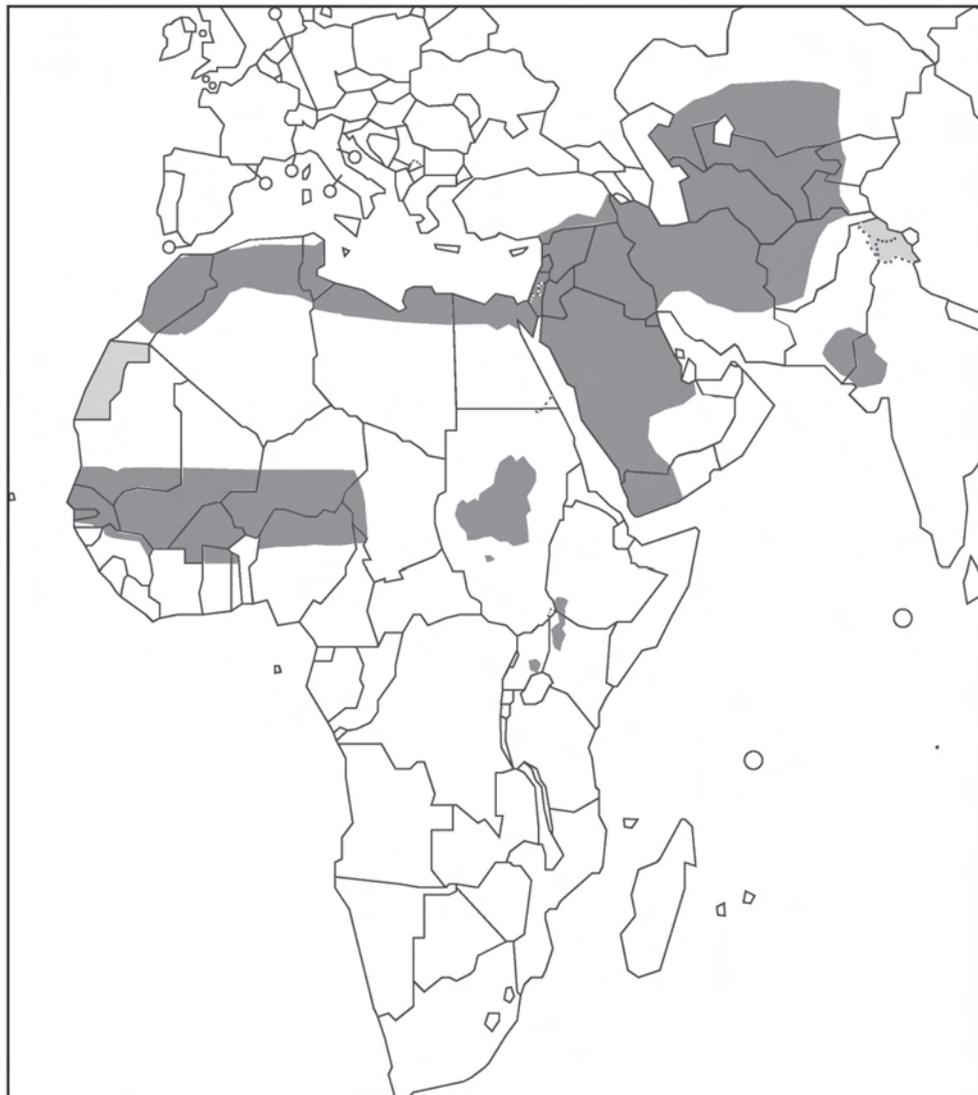
Пассивное обнаружение заболеваний и их регистрация имеют существенное значение, как и лечение заболеваний. Случаи спонтанного излечения поражений обычно обусловлены иммунитетом к повторной инфекции.

### *Контроль резервуарных хозяев*

Борьба с грызунами может быть высокоэффективным средством снижения заболеваемости зоонозным кожным лейшманиозом.

- В очагах, в которых *Rhombomys* был резервуарным хозяином, впечатляющие результаты были получены в бывшем СССР, когда колонии были почти полностью уничтожены путем распахивания нор или отравления животных, а для предупреждения колонизации или повторной инвазии использовались искусственные (оросительные каналы) или естественные барьеры и возделывание почвы. Даже небольшое количество оставшихся нор, избежавших разрушения, могут привести к непрерывной передаче инфекции.
- В очагах с *Psammomys* в качестве резервуарного хозяина успешный контроль затруднителен. Глубокое вспахивание применяли в Иордании, Саудовской Аравии, Тунисе и бывшем СССР, но это дорогостоящий метод, и его надежность невысока. При создании новых человеческих поселений важно выбирать места, удаленные от колоний *Psammomys*. Ликвидация *Chenopodiaceae* должна уменьшить численность популяций *Psammomys* и снизить риск инфицирования.
- В очагах с *Meriones* в качестве резервуарных хозяев возможно применение отравляющих веществ во входах в норы; однако воз-

Рисунок 5.  
Географическое распределение кожного лейшманиоза Старого Света,  
вызываемого *L. major*



действие этой меры на перенос лейшманиоза необходимо тщательно изучить. Яд может быть случайно проглочен детьми и домашними животными, например козами и овцами.

#### ***Борьба с переносчиками и контроль резервуарных хозяев***

Разрушение нор песчанок глубоким вспахиванием с целью уничтожения как резервуарных хозяев, так и мест размножения и отдыха

*P. papatasi* продемонстрировало эффективность в некоторых частях бывшего СССР, а недавно – в Исламской Республике Иран, Иордании, Саудовской Аравии и Тунисе, но это дорогостоящий метод и его надежность невысока.

#### Оценка

Оценки следует производить непрерывно путем сбора и компилирования данных пассивного обнаружения случаев заболеваний. Более точная оценка возможна, если пассивный надзор сочетается с выборочными обследованиями посредством активного обнаружения случаев заболеваний в выбранных популяциях в районах, требующих повышенного внимания. Еще один хороший индикатор передачи инфекции – это последовательное тестирование детей дошкольного возраста с применением лейшманиновой кожной пробы до, во время и после применения мер борьбы. Оценка популяций грызунов до и после применения мер борьбы обеспечит получение информации об эффективности борьбы с грызунами как таковой.

### 5.5 Зоонозный кожный лейшманиоз в восточноафриканских горах, вызываемый *L. aethiopica*

*Географическое распределение* (см. таблицу 4 и рисунок 4)

Кения, Уганда и Эфиопия.

#### *Эпидемиологические особенности*

Стабильные очаги низкой эндемичности поддерживаются даманами (*Procapra*, *Heterohyrax* и *Dendrohyrax spp.*), а паразит (*L. aethiopica*) переносится *P. longipes* и *P. pedifer*. Случаи заболеваний людей тесно связаны с близостью колоний даманов. Поражения обычно сохраняются в течение долгого времени и заживают спонтанно; однако в небольшом проценте случаев развивается диффузный кожный или кожно-слизистый лейшманиоз.

#### *Минимальные мероприятия*

Следует проводить пассивное и активное выявление случаев заболеваний, лечение, информирование о полученных результатах и анализ данных.

#### *Контроль резервуарных хозяев*

Эффективна проведенная в небольших масштабах ликвидация даманов поблизости от жилищ.

### *Борьба с переносчиками*

Маловероятно, что борьба с переносчиками сама по себе может оказаться эффективной; однако борьба с даманами должна включать аэрозольное орошение их мест обитания, приводящее к снижению плотности популяций москитов.

### *Оценка*

Активное обнаружение случаев заболеваний и их регистрация весьма важны для оценки эффективности применяемых мер борьбы.

## 5.6 **Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. peruviana***

*Географическое распределение* (см. таблицу 5 и рисунок 6)

Перу (высокогорные долины в Андах на высоте 800–3000 м над уровнем моря).

### *Эпидемиологические особенности*

Природными резервуарными хозяевами, вероятно, являются дикие сумчатые и грызуны; установлена инфицированность *Didelphis albiventris*, *Phyllotis andinum* и *Akodon spp.* Собаки являются основными синантропными резервуарными хозяевами; выявлена инфицированность в естественных условиях *Lutzomyia peruensis*, *Lu. ayacuchensis* и *Lu. verrucarum*, которые являются наиболее вероятными переносчиками. Перенос инфекции – сезонное явление: москиты отсутствуют в населенных районах во время сухих, холодных сезонов, хотя они все еще могут обнаруживаться в сельских районах в маленьких деревнях и на возделанных участках земли с каменными террасами и оградами. В связи с очень высокой распространенностью число серьезных поражений весьма значительно, хотя они составляют небольшую пропорцию относительно всех случаев. Поражения обнаруживаются преимущественно у детей дошкольного возраста.

### *Минимальные мероприятия*

Эти мероприятия включают пассивный и активный надзор, а также информирование о выявленных случаях заболеваний и, если необходимо, лечение.

### *Контроль резервуарных животных*

В настоящее время нет доступных эффективных мер контроля лесных резервуарных хозяев.

### *Борьба с переносчиками*

Опрыскивание инсектицидами пространств вблизи жилищ, проводившееся в долине Rimac в Перу, привело к значительному снижению численности *Lu. peruensis* и *Lu. verrucarum* на протяжении всего сезона. Опрыскивание инсектицидами внутри жилищ и поблизости от них во время вспышек болезни, а также непосредственно перед сезоном переноса инфекции может снизить интенсивность передачи болезни.

### *Оценка*

Оценка должна включать пассивное или активное выявление случаев заболеваний среди детей дошкольного возраста, предпочтительно в сочетании с кожным тестом.

## 5.7 Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. guyanensis*

*Географическое распределение* (см. таблицу 5 и рисунок 6)

Аргентина, Боливия, Бразилия (штаты Акри, Амапа, Амазонас, Пара и Рорайма), Венесуэла, Гайана, Колумбия, Перу, Суринам, Французская Гвиана и Эквадор.

### *Эпидемиологические особенности*

Передача инфекции связана с активностью в лесах; таким образом, синантропная передача инфекции происходит только в том случае, если жилища расположены близко к лесу. Перенос инфекции происходит на протяжении всего года, но степень риска различается по сезонам. Передача инфекции может происходить в течение дня. Уровень инфицированности высок, достигая 90% в подверженных экспозиции воинских подразделениях. Неполнозубые, то есть ленивцы (*Choloepus didactylus*) и муравьеды (*Tamandua tetradactyla*), являются основными резервуарными хозяевами. Сумчатые, которые являются вторичными резервуарными хозяевами, могут иметь очень большое значение в районах, где была изменена экология. Грызуны инфицируются, но, вероятно, не играют особой роли в качестве резервуарных хозяев. Установленными переносчиками являются *Lu. umbratilis*, которые пребывают в состоянии покоя на стволах крупных деревьев в больших количествах, установлена инфицированность *Lu. anduzei*, *Lu. whitmani*, но их роль в качестве переносчиков болезни остается неопределенной. Антропофильный переносчик *Lu. longiflocosa* выявлен в близком к Андам регионе Колумбии.

Рисунок 6.  
Географическое распределение кожного и кожно-слизистого лейшманиоза в Новом Свете



### *Минимальные мероприятия*

Эти меры включают пассивное и активное обнаружение случаев заболеваний, информирование и лечение всех случаев.

### *Контроль резервуарных хозяев*

В настоящее время нет доступных практических мер контроля неполозубых, но устранение *Didelphis marsupialis* может быть значимым в городах или пригородных районах.

### *Борьба с переносчиками*

Кратковременное снижение численности популяций *Lu. umbratilis* достигалось опрыскиванием инсектицидами мест отдыха насекомых на стволах деревьев. Этот метод может обеспечить кратковременную защиту на ограниченных участках для людей, работающих в лесу. В Гвиане вырубка лесов в радиусе 300 м вокруг деревень в сочетании с применением инсектицидов в расчищенных зонах вызывала снижение как численности популяций москитов, так и ежегодного количества новых случаев заболеваний лейшманиозом.

### *Оценка*

Оценка может осуществляться посредством пассивного и активного выявления случаев заболеваний и регулярного определения уровня заболеваемости. При оценке риска особое внимание следует уделить людям, недавно прибывшим в район передачи инфекции.

## 5.8 **Кожный и кожно-слизистый лейшманиоз, вызываемый *L. panamensis***

*Географическое распределение* (см. таблицу 5 и рисунок 6)

Гватемала, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Никарагуа, Панама, Эквадор (побережье Тихого океана).

*Эпидемиологические особенности.* Как и в случае кожного лейшманиоза, вызываемого *L. guyanensis*, передача инфекции связана главным образом с работой в чаще джунглей и расчисткой новых участков земли, но имеются данные, свидетельствующие о том, что передача инфекции также происходит в районах, где был вырублен девственный лес. Риск инфицирования неодинаков во всех участках джунглей, но в небольших группах населения степень инфицирования достигала 60–70%. В Колумбии перенос инфекции может также происходить в синантропной среде в долинах Анд с кофейными плантациями. В незначительной части случаев паразит может вызывать кожно-слизистый лейшманиоз.

Основной резервуарный хозяин – двупалый ленивец, *Choloepus hoffmanni*; трехпалый ленивец, *Bradypus griseus*, тоже является важным резервуарным хозяином, и сообщалось, что он является основным резервуарным хозяином в Коста-Рике. Была установлена инфицированность различных видов млекопитающих, включая домашних собак и несколько видов грызунов, но маловероятно, что они являются важными резервуарными хозяевами. Один вид москитов *Lu. trapidoi* является установленным переносчиком, вероятно, очень большой эпидемиологической значимости, но также была установлена инфицированность в естественных условиях *Lu. ylephiletor*, *Lu. gomezi* и *Lu. panamensis*.

#### *Минимальные мероприятия*

В число принимаемых мер входят пассивное и активное выявление случаев заболеваний, их регистрация и лечение.

#### *Контроль резервуарных хозяев*

В настоящее время нет эффективных средств борьбы с болезнью с применением мер контроля лесных резервуарных хозяев.

#### *Борьба с переносчиками*

Как и при борьбе с кожным лейшманиозом, вызываемым *L. guyanensis*, вырубка лесов в радиусе 300 м вокруг деревень и применение инсектицидов в расчищенных зонах могут снизить численность популяций москитов и впоследствии снизить количество новых случаев заболеваний. В определенных обстоятельствах могут быть полезны репелленты, например при походе в лес в связи с профессиональными обязанностями или для отдыха. В районах с синантропной трансмиссией применение сеток, обработанных инсектицидами, и опрыскивание могут помочь в борьбе с передачей инфекции.

#### *Оценка*

Следует проводить пассивное и активное обнаружение случаев заболеваний и регулярную оценку и мониторинг заболеваемости.

### 5.9 **Кожный и кожно-слизистый лейшманиоз, вызываемый *L. braziliensis***

*Географическое распределение* (см. таблицу 5 и рисунок 6)

Аргентина, Белиз, Боливия, Бразилия, Венесуэла, Гватемала, Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Никарагуа, Панама, Парагвай, Перу, Французская Гвиана, Эквадор.

### *Эпидемиологические особенности*

Инфекция ассоциируется с работой в джунглях и особенно с деятельностью по расчистке земель; передача инфекции происходит в течение всего года, но с сезонными колебаниями. Риск инфицирования неодинаков и может быть высоким в группах населения, которые оказываются в лесу. Встречаются как лесные, так и синантропные очаги; другие очаги могут обнаруживаться близко к остаточным лесам, окружающим вторичный лес, и даже близко к плантациям кофейных деревьев и деревьев какао. У доли пациентов (< 5%), изменяющейся по районам, развивается кожно-слизистый лейшманиоз после инкубационных периодов от нескольких недель до периода, превышающего 20 лет. Установленными резервуарными хозяевами являются различные виды неполнозубых, опоссумы, грызуны, а также собаки. Доказано, что переносчиками болезни являются *Lu. wellcomei*, *Lu. whitmani*, *Lu. ovallesi*, *Lu. carrerai carrerai* и многие другие виды (см. таблицу 5).

### *Минимальные мероприятия*

Следует проводить пассивное и активное выявление случаев заболеваний, информировать о них и проводить лечение. В синантропных очагах с высокой интенсивностью трансмиссии может быть предусмотрена оценка распространенности инфекции среди собак.

### *Контроль резервуарных хозяев*

В настоящее время нет доступных эффективных мер борьбы с лесными резервуарными хозяевами.

### *Борьба с переносчиками*

Если подверженная риску популяция сконцентрирована в относительно небольших районах, резидуальное опрыскивание домов может оказаться благоприятным и экономически оправданным. В определенных обстоятельствах могут быть полезны репелленты, например для людей, отправляющихся в лес в связи с профессиональными обязанностями или для того, чтобы отдохнуть. В районах с синантропной трансмиссией использование сеток, обработанных инсектицидами, и опрыскивание могут помочь в борьбе с передачей инфекции.

### *Оценка*

Данные об оценке мер борьбы с москитами представлены в разделе 3.5.3.

## 5.10 **Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. mexicana* и близкими видами**

*Географическое распределение* (см. таблицу 5 и рисунок 6)

Аргентина, Белиз, Боливия, Бразилия, Венесуэла, Гватемала, Колумбия, Коста-Рика, Мексика, Перу, Суринам, США, Французская Гвиана, Эквадор.

*Эпидемиологические особенности*

Очаги выявляются в поразительно разнообразных ландшафтах: влажный вторичный лес или *igaro*, где *L. amazonensis* обнаруживается в Бразилии, в более сухих лесах на полуострове Юкатан и в сухом кустарниковом редколесье на границе Техаса (США) и Мексики. Обычно болезнь характеризуется низкой эндемичностью, с разрозненным выявлением случаев. У небольшого процента пациентов развивается диффузный кожный лейшманиоз. Установленными переносчиками являются *Lu. olmeca olmeca*, *Lu. ayacuchensis*, *Lu. flaviscutellata* и *Lu. longipalpis*; еще несколько разных видов являются предположительными переносчиками. Резервуарные хозяева – разнообразные лесные грызуны и сумчатые.

*Минимальные мероприятия*

Эти мероприятия включают пассивное и активное обнаружение случаев заболеваний и информирование о них, а также лечение, если имеются показания.

*Контроль резервуарных хозяев*

В настоящее время нет доступных эффективных мер борьбы с лесными резервуарными хозяевами.

*Борьба с переносчиками*

Поскольку случаи заболеваний разрозненны и обычно не тяжелые, меры борьбы с москитами лишь в редких случаях бывают экономически оправданными.

## 5.11 **Кожный лейшманиоз, вызываемый *L. infantum***

*Географическое распределение* (см. таблицы 4 и 5)

Случаи заболеваний обнаруживались в Новом Свете (Гондурас, Колумбия, Коста-Рика, Никарагуа и Сальвадор) и в Старом Свете (Албания, Алжир, Армения, Болгария, Босния и Герцеговина, Греция, Израиль,

Испания, Италия, Кипр, Китай, Кыргызстан, Ливан, Мавритания, Македония, Мальта, Марокко, Монако, Португалия, Словения, Тунис, Турция, Франция и Хорватия).

#### *Эпидемиологические особенности*

Кожные поражения обычно представляют собой мелкие узелки или изъязвления. Сообщалось о случаях семейных заболеваний. В Новом Свете установленным переносчиком является *Lu. longipalpis*, а домашние собаки являются резервуарными хозяевами.

### 5.12 **Кожный лейшманиоз, вызываемый другими видами Нового Света**

(см. таблицу 5)

*Leishmania (V.) lainsoni* вызывает кожный лейшманиоз, обычно проявляющийся в виде единичного изъязвления. Болезнь обнаруживается в Бразилии (штаты Акри, Амапа, Пара и Рондония), Боливия (субтропические районы), Французская Гвиана и Перу (тропические районы). Переносчиками являются *Lu. ubiavitatis* в Бразилии и Перу и *Lu. nuneztovari anglesi* в Боливии. Резервуарным хозяином в Бразилии является *Agouti paca*.

*Leishmania (V.) lindenbergi* вызывает кожный лейшманиоз в Бразилии (штат Пара). Ни переносчик, ни резервуарный хозяин неизвестны.

*Leishmania (V.) naiffi* вызывает единичное, небольшое самокупирующееся поражение без признаков кожно-слизистого лейшманиоза. Обнаруживается в Бразилии (штат Рондония), Суринаме и Французской Гвиане. Переносчиками являются *Lu. squamiventris*, *Lu. paraensis* и *Lu. ayrozai*, а резервуарным хозяином является броненосец (*Dasyurus novemcinctus*).

*Leishmania (V.) shawi* вызывает кожные изъязвления. Болезнь обнаруживается в Бразилии, в атлантических влажных тропических лесах, на северо-востоке и в штате Пара к югу от реки Амазонки. В коренном лесу переносчиком является *Lu. whitmani*. Резервуарными хозяевами являются обезьяны (*Cebus appeal*, *Chiropotes satanus*), енотовые (*Nasua nasua*) и ленивцы (*Bradypus tridactylus* и *Choloepus didactylus*).

## 6. Организация борьбы

Основными элементами, которые следует учитывать при разработке национальных программ борьбы с лейшманиозом в соответствии с моделью распространения болезни, являются национальные планы борьбы, механизмы координации (межсекторальные комитеты, национальные оперативные службы), эффективная общественная мобилизация и коммуникационные стратегии, мобилизация ресурсов, стратегии мониторинга и оценки, а также операционные исследования. Национальная программа контроля включает все уровни служб здравоохранения, и в таблице 6 представлено возможное распределение задач на различных уровнях системы национального здравоохранения, хотя основные принципы должны быть адаптированы к условиям каждой страны.

Таблица 6.

### Возможное распределение задач при организации борьбы с лейшманиозом в рамках национальной системы здравоохранения

Уровень	Деятельность
Сообщество (местное)	Выявление клинически подозрительных случаев и направление больных на лечение Последующее наблюдение за лечившимися пациентами Содействие выявлению мест с высокой интенсивностью переноса инфекции (на первичном уровне медико-санитарной помощи) Помощь при проведении опрыскивания инсектицидами Установка ловушек, импрегнированных занавесок и другие меры Помощь при организации контроля животных – резервуарных хозяев Содействие участию сообщества в борьбе с переносчиками
Центр первичной медико-санитарной помощи	Выявление клинически подозрительных случаев и направление больных на лечение Содействие выявлению мест с высокоинтенсивной передачей инфекции Диагностика (серологическая) Лечение Последующее наблюдение за лечившимися пациентами

Больница (районная или региональная)	Диагностика (серологическая или паразитологическая) Лечение
Районное медицинское учреждение	Разработка и реализация плана борьбы Обследование, мониторинг и надзор Обеспечение поставок Санитарное просвещение и коммуникации Координирование мобилизации общественности Разработка планов операционного контроля Осуществление борьбы с переносчиками Исследования во время вспышек болезни
Министерство (центральный уровень)	Координация деятельности с районами Определение национальной стратегии и планов борьбы Финансирование Закупки и распределение поставок Распространение технической информации Информация, обучение и коммуникации и изменение поведения под воздействием средств коммуникации (например, радио, телевидение, плакаты) Техническая поддержка Обследования, мониторинг и оценка Создание национальных групп специального назначения, технических консультативных групп Контроль качества диагностики и лечения Мониторинг развития резистентности к лекарствам и система обеспечения фармакологической безопасности Координация деятельности многих секторов Подготовка отчетов

### 6.1 Борьба с лейшманиозом как часть первичной медико-санитарной помощи

Эффективная первичная медико-санитарная помощь требует максимального участия сообщества. Форма такого участия зависит от социологических и культурных характерных особенностей, таких как религия, традиции и другие местные факторы. Также играют роль такие элементы, как экономический статус, уровень образования и административная инфраструктура. Вследствие этого оказание первичной медико-санитарной помощи резко различается в разных странах, а в пределах стран – в разных местностях.

Службы первичной медико-санитарной помощи в эндемичных по лейшманиозу странах нередко остро нуждаются в опытном персонале,

оборудовании и финансах, и при проведении борьбы с лейшманиозом на уровне первичной медико-санитарной помощи возможны определенные технические нарушения. Нельзя недооценивать количество времени, необходимое для осуществления контроля и борьбы.

#### 6.1.1 **Участие сообщества**

Участие сообщества не следует интерпретировать как мобилизацию местного населения в качестве дешевой рабочей силы, привлекаемой для расчистки земель или уничтожения животных – резервуарных хозяев. В целях достижения долговременного участия сообщества необходимо, чтобы его члены имели четкое представление о преимуществах, которые они получают в результате выполнения предлагаемых мер контроля и соответствующей деятельности. Поскольку у каждого индивидуума свои собственные приоритеты в вопросах, касающихся здоровья, программа, которая охватывает несколько болезней, обычно более привлекательна для сообщества, чем проекты контроля одной болезни. «Пакет» должен быть подготовлен таким образом, чтобы большинство членов сообщества могли ясно понимать, каким образом их личные интересы представлены в целях программы.

Поставленные перед сообществом задачи должны быть в пределах его возможностей. Медико-санитарные работники сообщества могут быть полезны. Участвуя в действиях по направлению пациентов с клиническим подозрением на болезнь в соответствующие диагностические и лечебные центры, а после их возвращения в сообщество эти работники могут обеспечить соблюдение больными режима приема лекарств, контролировать побочные эффекты и проследить за тем, чтобы больные посещали клинику, чтобы пройти назначенные им послелечебные обследования. Сотрудничеству между членами сообщества и специализированными командами (например, для опрыскивания инсектицидами) могут содействовать медико-санитарные работники сообщества.

#### 6.1.2 **Мобилизация общественности и средства связи**

Для мобилизации общественности в целях изменения поведения на уровне сообщества необходимы эффективные коммуникационные стратегии. Важное значение имеет регулярный диалог между населением и профессиональным медицинским персоналом. Прекрасный способ добиться подлинного соучастия со стороны общества – это создание общинных комитетов здравоохранения. Профессиональный медицинский персонал должен быть готов поддерживать и руководить сообществами, а не отдавать приказы.

## 6.2 **Определение национальных планов**

Подавляющее большинство стран, эндемичных по *Leishmania* (85 из 98), – это развивающиеся страны, и уведомление о случаях лейшманиоза является обязательным только в трети этих стран. Значительная часть пораженного болезнью населения в эндемичных районах не имеет доступа к государственным программам здравоохранения; диагностика и лечение могут быть недоступны, потому что поездка в медицинские центры занимает много времени и требует значительных затрат, или же причиной является неосведомленность о наличии подобных служб. Большая часть бюджета, выделенная на цели здравоохранения в этих странах, затрачивается на лечебные услуги, таким образом, программы профилактики заболеваний испытывают постоянную потребность в квалифицированном персонале, транспорте и средствах. Несмотря на успехи, достигнутые в инфраструктуре служб здравоохранения, и усовершенствованные технологии, необходимо выполнение программ активного поиска случаев заболеваний, первичного санитарного просвещения и подготовки медико-санитарных работников в области диагностики и ведения больных. Эффективность активного выявления случаев заболеваний может быть повышена посредством подготовки медико-санитарных работников и применения диагностических экспресс-тестов, подобных гК39, и новых, более кратковременных лечебных схем, основанных на использовании таких лекарств, как липосомальный амфотерицин В.

Отсутствие должной технологии и подготовленного персонала, необходимых для установления переносчиков инфекции и животных – резервуарных хозяев, остается серьезным препятствием к определению надлежащих методов контроля во многих странах. В настоящее время борьба с переносчиками имеет место лишь в нескольких странах, а контроль животных – резервуарных хозяев с соответствующим планированием, мониторингом и оценкой часто вообще отсутствует.

### 6.2.1 **Цели и проведение в жизнь национальных программ борьбы**

Любая национальная программа борьбы, как бы ни были малы ее масштабы, должна основываться на тщательно разработанном плане с конкретным описанием целей, методов, графиков (таблица 7) и бюджета (таблица 8). Исследователи и руководители программы борьбы с болезнью должны участвовать в их разработке, а план должен быть официально принят министерством здравоохранения и стать частью национальной политики в области здравоохранения. Принятие правительством программы борьбы и соответствующего бюджета предполагает политические и административные обязательства, которые, по-видимому, гарантируют ее устойчивость.

Таблица 7.

## Этапы в разработке национальной программы борьбы с лейшманиозом

### 1. Оценка ситуации

- Провести предварительную оценку опубликованных и неопубликованных сообщений, с тем чтобы составить обзор типов болезни, предположительного географического распределения, численности населения, подвергающегося экспозиции, потенциальных переносчиков инфекции и животных – резервуарных хозяев и данных об их распределении.
- Проанализировать экономическую эффективность и осуществимость различных методов борьбы.
- Оценить систему управления данными и информирования.
- Провести выборочное обследование (локальной распространенности, предполагаемых переносчиков инфекции и животных – резервуарных хозяев).

### 2. Подготовка национальной программы

- Идентифицировать требования к проведению контроля и борьбы: определить обоснованную тактику контроля и борьбы на основании имеющихся данных.
- Создать межсекторальную координацию и технический консультативный орган.
- Составить опись персонала и оборудования; оценить потребности в обучении персонала и требования к оборудованию, идентифицировать лечебные центры и оценить потребность в лекарствах.
- Ввести пассивное наблюдение в центрах здравоохранения в эндемичных районах, чтобы получить приблизительные данные о распространенности болезни и повысить шансы индивидуального излечения. Необходимо, чтобы уведомление о случаях лейшманиоза было обязательным.
- Обеспечить осуществимость программы в связи с другими потребителями системы здравоохранения.
- Разработать национальную стратегию и план борьбы.
- Ходатайствовать о выделении средств из национальных и международных источников и мобилизовать имеющиеся ресурсы.

### 3. Выполнение программы

- Продолжать мобилизацию ресурсов в целях поддержки деятельности по осуществлению контроля.
- Создать систему контроля лекарств и других медицинских поставок.
- Проводить обучение персонала; распространять циркуляры, справочные публикации и учебные пособия; организовать национальную справочную лабораторию.

- Осуществлять санитарное просвещение и мобилизацию общественности, включая изменение поведения при помощи средств коммуникации; информировать население и подготовить наглядные пособия.
- Укрепить лабораторные службы и установить связь с национальной справочной лабораторией.
- Укрепить систему надзора за заболеванием; собирать, анализировать данные и обеспечить обратную связь.
- Установить связи с международными паразитологическими, энтомологическими и зоологическими справочными лабораториями.
- Если это целесообразно, применить меры борьбы с переносчиками или животными – резервуарными хозяевами.

#### 4. Мониторинг и оценка

- Оценить успехи в выполнении программы: распространенность и заболеваемость, географические границы, плотность популяций животных – резервуарных хозяев и плотность популяций mosquitos.
- Скорректировать программу и план на основании полученных результатов.

**Таблица 8.**  
**Структура бюджета для национальной программы борьбы с лейшманиозом**

Статья бюджета	Расходы
1. Разработка и оценка программы	
Национальная координация (предварительное исследование, межсекторальная координация, обучение, информирование, международные связи со справочными центрами и донорскими агентствами)	
Консультанты	
Обучение (национальные семинары, информационные циркуляры, книги, периодические издания, учебники)	
Поставки и оборудование (офисные материалы)	
Транспорт (транспортные средства, эксплуатация, бензин)	
Поездки (в стране и международные)	
	x человеко-месяцы

#### 2. Медицинский надзор

Персонал (врачи-специалисты, биологи, медицинские сестры, вспомогательный персонал, сотрудники лабораторий, сотрудники, работающие в полевых условиях)

#### Консультанты

Санитарное просвещение (плакаты, раздаточный материал, видео, встречи с членами местного сообщества)

Поставки и оборудование (диагностическое оборудование и реактивы, микроскопы, холодильники)

Национальная справочная лаборатория (оборудование для серологического тестирования, отбор проб, хранение образцов)

#### Лекарства

Транспорт (четырёхколесные или двухколесные средства передвижения, эксплуатация, бензин)

x человеко-месяцы

---

### 3. Борьба с переносчиками и контроль резервуарных хозяев

#### Персонал

#### Консультанты

Поставки и оборудование (ловушки, оборудование для опрыскивания, инсектициды, ядовитые вещества, лабораторное оборудование, оборудование для кемпинга, репелленты)

#### Санитарное просвещение

Транспорт (средства передвижения, эксплуатация, бензин)

x человеко-месяцы

---

### 4. Разные статьи

x человеко-месяцы

---

Все затраты взыскиваются как расходы на программу; однако в действительности это не всегда означает увеличение бюджета, поскольку некоторые статьи или персонал могут быть уже доступными или финансироваться в других программах заинтересованными ведомствами.

План также необходим в качестве технических исходных данных для определения достигнутых успехов и регулярной оценки программы. Медицинский персонал, участвующий в выполнении программы, должен иметь доступ к плану и четкое представление о своей роли в общей программе. Наконец, план является важным документом для мобилизации национальных ресурсов и, если это применимо, для использования возможностей донорских агентств.

### 6.2.2 **Сбор эпидемиологических данных**

Информация об эпидемиологии лейшманиоза в эндемичных странах усовершенствована, и в настоящее время эта информация широко доступна благодаря ВОЗ, которая поддерживала сбор эпидемиологических данных, регистрацию случаев заболеваний в каждой стране и организацию региональных заседаний экспертов. Также доступны такие ценные инструменты, как *e-compendium* (<http://apps.who.int/tools/geoserver/www/ecompendium/index.html>), и национальные профили сбора информации о типах болезни, их распространенности, эпидемиологических особенностях, распределении и доступе к лекарственным средствам в каждой стране. Эти показатели в совокупности с данными, полученными исследовательскими группами в университетах и министерствами здравоохранения в странах, эндемичных по *Leishmania*, позволяют получить более отчетливый общий обзор информации по лейшманиозу на уровне страны.

### 6.2.3 **Определение стратегий контроля и проводимые мероприятия**

Собранная информация должна быть претворена в действия, направленные на контроль болезни. Специальные стратегии и проводимые мероприятия излагаются в разделах 3–8. Программа контроля должна периодически оцениваться с проведением специально разработанной корректировки стратегий и проводимых мероприятий.

### 6.2.4 **Межсекторальная координация**

С лейшманиозом невозможно успешно бороться без участия различных административных структур, включая министерство сельского хозяйства. Межсекторальный комитет должен консультировать по проблемам борьбы и координировать деятельность по осуществлению программы борьбы. Следует привлекать к участию сотрудников, специализирующихся в самых разнообразных дисциплинах в области медицинских, общественных и биологических наук, включая врачей и исследователей в области энтомологии, маммологии (учение о млекопитающих), паразитологии, антропологии и ветеринарных наук.

### 6.2.5 **Официальное утверждение национальных стратегий и планов борьбы**

Страны, еще не создавшие программу контроля лейшманиоза, должны сделать это как можно скорее. Программа должна быть поддержана региональным бюро ВОЗ в целях координации международных стратегий борьбы. Хотя эпидемиология лейшманиоза может быть уникальной в каждом регионе, стратегии борьбы должны быть стандартизованы в максимально возможной степени.

Создание локальных сетей, подобных той, которая существует в Восточносредиземноморском регионе, – это хорошая стратегия для координации совместных действий и обмена технически подготовленным медицинским персоналом. Необходимо стимулировать участие экспертов из разных стран в одном и том же регионе, чтобы обеспечить максимальное сотрудничество в планировании, претворении в жизнь и оценке программ борьбы.

### 6.3 Надзор

Надзор предполагает систематический сбор, анализ и интерпретацию специфических итоговых данных в целях применения их при планировании, реализации и оценке в практике общественного здравоохранения. Надзор включает непрерывный сбор, регулярный анализ и распространение данных, а также функциональную возможность проводить эффективные профилактические и контрольные мероприятия на базе этой информации.

Компоненты системы надзора включают: i) такие учреждения, как клиники или больницы, для сбора первичных данных (например, количество случаев висцерального лейшманиоза и PKDL) с использованием установленных определений случаев заболеваний и структурированных форм отчетности (бумажных или электронных); ii) официально санкционированные способы и частоту представления отчетов отбора данных и проведения мониторинга; iii) определенные пусковые механизмы для действий в сфере общественного здравоохранения (например, количество случаев висцерального лейшманиоза в пределах географически или иным образом очерченной зоны, которое побуждает к исследованию причин вспышки заболевания или опрыскиванию внутренних частей помещений инсектицидами); iv) непрерывный мониторинг и оценку системы в отношении ее непрерывного действия и эффективности; и v) регулярный анализ отобранных данных для определения временных и пространственных тенденций.

Умения и навыки управления данными должны совершенствоваться на уровне программы. Если надзор за заболеваемостью санкционирован правительством (например, уведомление о случаях заболевания является обязательным по закону), система, вероятно, оказывается значительно более совершенной, чем при необязательном порядке информирования о случаях заболеваний. Поэтому в эндемичных странах своевременное уведомление органов общественного здравоохранения о случаях лейшманиоза должно быть обязательным.

Хотя маловероятно, что система надзора охватывает 100% случаев, она имеет важное значение, так как позволяет выявить различия в

отчетности за определенный период времени, а также различия между обследуемыми участками, необходимые для интерпретации данных. При разработке такой системы оценка значительно упрощается в результате использования показателей эффективности, которые собираются и контролируются как часть системы надзора. Следует разработать протокол системы надзора или методические рекомендации для мониторинга бремени лейшманиоза и тенденций в ко-инфицировании *Leishmania* и ВИЧ, а также для оценки эффективности мер борьбы.

#### 6.4 Система обеспечения фармакологической безопасности

Системы фармакологической безопасности в большинстве эндемичных стран слабы и их следует укреплять. Подход, ориентированный на лечение многих заболеваний, по-видимому, наиболее эффективный. Хотя была проделана значительная работа по поиску новых лекарств против лейшманиоза, на эффективность лечебных программ влияют такие факторы, как проблемы токсичности, несоблюдение пациентами режима лечения и реакция на лечение, особенно в странах с низким доходом на душу населения. Это довольно распространенные явления, но в большинстве стран о них редко сообщают систематически. Побочные реакции, связанные с применением противолейшманиозных лекарств, могут подорвать веру в безопасность этих лекарств и побудить пациента к несоблюдению режима лечения. Побочные эффекты также способны снизить эффективность лечения, повышая уровень заболеваемости и смертности, и уменьшить эффективность лечебных программ, повышая риск развития вторичной резистентности к лекарствам. Таким образом, укрепление системы фармакологической безопасности в отношении противолейшманиозных лекарств является экстренно необходимым.

В системах фармакологической безопасности основное внимание обычно уделяется побочным эффектам, неблагоприятным реакциям и лекарственным взаимодействиям. Однако круг этих вопросов следует расширить, включив в него растущую проблему нестандартных и поддельных лекарств, а также мониторинг развития резистентности *Leishmania* к новым лекарствам, которое может оказаться за пределами стадии клинических испытаний. Рекомендуется рутинный мониторинг показателей излечения. Следует извлечь уроки из опыта применения различных лекарственных средств. Важно разграничить побочные эффекты и неблагоприятные лекарственные реакции для того, чтобы определить их тяжесть и связь побочных эффектов с продуктом. После обнаружения побочного эффекта следует установить его максимальную тяжесть и классифицировать в соответствии с международными стандартами. Следует установить, вызван ли побочный эффект продуктом

или другими лекарствами, вводимшимися одновременно (или является следствием других заболеваний). Серьезные побочные эффекты должны немедленно исследоваться, и информация о них должна своевременно передаваться в надлежащее ведомство.

Системы обеспечения фармакологической безопасности должны включать пассивное последующее наблюдение за прошедшими регистрацию продуктами с использованием протоколов спонтанного информирования и применением стандартных фармакоэпидемиологических методов. Послерегистрационное наблюдение может быть пассивным, с непрерывным информированием о побочных эффектах и повторной оценкой соотношения рисков и пользы, сопряженных с применением конкретных лекарственных средств. Преимущества системы пассивного информирования – низкая стоимость, простота и возможность непрерывного обнаружения редких побочных эффектов и мониторинга безопасности. Системы пассивного информирования могут развиваться или укрепляться путем использования специальных охраняемых учреждений, например центров здоровья, и выборочных групп населения. Рутинная система фармакологической безопасности при лечении лейшманиоза может первоначально включать данные о тяжелых побочных эффектах и об эффектах, которые предположительно связаны с применением противолейшманиозных лекарств. Создание системы пассивного послерегистрационного наблюдения как основы для обнаружения сигналов должно быть включено в долговременные обязательства национальных правительств и работников служб здравоохранения. Национальные агентства, регламентирующие применение лекарственных средств, должны работать в тесном контакте с национальными программами борьбы с лейшманиозом и другими болезнями, например с малярией, и обеспечивать должное руководство. Следует создать мультидисциплинарные национальные центры фармакологической безопасности и расширить их возможности, которые позволят регулярно анализировать данные по безопасности, с тем чтобы идентифицировать и оценивать поступающие сигналы, генерировать гипотезы и обеспечить регулярное информирование и обратную связь. Применяемые фармакоэпидемиологические методы должны включать постлицензионные клинические испытания с целью оценки эффективности и безопасности лекарственных средств, исследования по схеме “случай – контроль” и активную оценку поступивших в продажу продуктов, уже разрешенных к применению, на основе обследования выборочных групп населения.

Нестандартные (не соответствующие нормативам) лекарства в прошлом вызывали случаи смерти, которых можно было избежать, и ятрогенные побочные эффекты. Обеспечение качества лекарств и регулирующие механизмы чрезвычайно важны.

## 6.5 Мониторинг и оценка

Страны должны регулярно оценивать свои программы в целях проверки их соответствия первоначальным целям и процедурам. Для элементов программы должны быть установлены параметры, например борьба с переносчиками, выявление случаев заболеваний и лечение, включая вводные параметры, переработку, выходные данные, результат и показатели эффекта, а также определение целей, которые должны быть достигнуты в рамках predetermined времени. Информация об охвате программы, уровнях заболеваемости и смертности, терапевтических реакциях на лекарства и обнаружении новых очагов передачи инфекции имеет особенно важное значение. Данные по этим показателям обычно собирают при посредстве национальных систем надзора (или на сайтах с сигнальной меткой блока информации) и информационных систем управления служб здравоохранения.

Мониторинг включает рутинное отслеживание процесса выполнения программы посредством ведения соответствующих записей, регулярного информирования, надзора и периодических обследований. Цели мониторинга – удостовериться в наличии прогресса или проверить статус реализации программы, обеспечить подотчетность, выявить проблемы и ограничения, стимулировать обоснованное имеющимися данными планирование и обеспечить своевременную обратную связь, с тем чтобы в случае необходимости можно было внести надлежащие поправки. Индикаторы мониторинга включают вводные параметры, переработку и выходные данные.

Оценка предполагает периодическое определение изменений в целевых итоговых показателях или результаты, которые могут быть связаны с программой. Цели оценки – связать конкретный исход или воздействие (на здоровье) непосредственно с конкретным вмешательством через определенное время, определить ценность или стоимость конкретного проекта или программы, связать любые две части структуры мониторинга и оценки (вводные параметры, переработка, выходные данные, исход или эффект), измерить эффективность программы и предоставить надежную информацию о достигнутых успехах в борьбе с лейшманиозом, которая может быть использована на местном, национальном или международном уровнях.

Основными целями мониторинга и оценки программы борьбы с лейшманиозом являются:

- сбор, обработка, анализ и сообщение или распространение информации, касающейся лейшманиоза;
- установление того, что мероприятия были осуществлены в со-

ответствии с планом, с тем чтобы обеспечить подотчетность и своевременно выявить возникшие проблемы;

- обеспечение обратной связи с соответствующими ведомствами в целях усовершенствования планирования в будущем; и
- документальное подтверждение того, что запланированные стратегии обеспечили достижение ожидаемых результатов.

Пример плана мониторинга и оценки программы борьбы с лейшманиозом представлен в таблице 9<sup>9</sup>.

Таблица 9.

**Пример системы мониторинга и оценки**

Параметр	Основные показатели	Исход- ный уровень	Конечный показатель	Источник и интервал или частота
Вводные данные	Финансы, стратегии, планы контроля на национальном уровне, методические указания			Ежегодные доклады по выполнению программы
Процесс	Людские ресурсы, обучение, поставки и предметы потребления (диагностические экспресс-тесты, противолейшманиозные лекарства)			Информационная система управления служб здравоохранения (ежеквартально)
Выходные данные	Предоставление услуг, знания, квалификация; число или пропорция медицинских учреждений в эндемичных районах, которые предоставляют услуги по диагностике VL – число выявленных случаев – число или пропорция медицинских учреждений в эндемичных районах, обеспечивающих лечение VL или CL – число или пропорция случаев излечения PKDL			Информационная система управления служб здравоохранения, доклады по результатам надзорных обследований (ежеквартально)

<sup>9</sup> Подробнее см. в: WHO SEARO. *Guidelines and standard operating procedures for kala-azar elimination in South-East Asia countries* (Рекомендации и стандартные рабочие процедуры при ликвидации кала-азар в странах Юго-Восточной Азии). Экспериментальное издание, 2007 год. Доступно в: [http://www.searo.who.int/LinkFiles/Kala\\_azar\\_VBC-85\\_Rev\\_1.pdf](http://www.searo.who.int/LinkFiles/Kala_azar_VBC-85_Rev_1.pdf).

- число или пропорция случаев VL, проверенных на ВИЧ
- число или пропорция лечившихся случаев VL с ВИЧ-положительной реакцией
- число обработанных инсектицидом сеток, распределенных в эндемичных районах
- число или пропорция домов, внутренние помещения которых были обработаны инсектицидом

Результат	<p>Пропорция случаев ранней диагностики среди всех обнаруженных случаев</p> <p>Пропорция случаев VL, завершившихся излечением (показатель эффективности лечения)</p> <p>Уровень смертности</p> <p>Пропорция случаев излечения VL с ВИЧ-положительной реакцией</p> <p>Пропорция семей, в которых имеется хотя бы одна сетка, обработанная инсектицидами</p> <p>Пропорция детей в возрасте до 5 лет, которые прошлой ночью спали под сеткой, обработанной инсектицидами</p>	<p>Доклады служб надзора или информационной системы управления служб здравоохранения (ежегодные)</p> <p>Доклады служб надзора или информационной системы управления служб здравоохранения (ежегодные)</p> <p>Обследование выборочных групп населения (3–5 лет)</p> <p>Демографические и медицинские исследования, обследования выборочных групп населения (5 лет)</p>
Воздействие принятых мер	Болезненность, обусловленная лейшманиозом (заболеваемость, распространенность)	Обследование, осуществляемое медицинскими учреждениями, информационная система управления служб здравоохранения

Смертность,  
обусловленная  
лейшманиозом

Обследование,  
осуществляемое  
медицинскими  
учреждениями,  
информационная  
система служб  
здравоохранения,  
обследования  
выборочных групп  
населения

VL – висцеральный лейшманиоз; CL – кожный лейшманиоз; PKDL – посткалаазарный кожный лейшманиоз.



---

## 7. Международная координация

### 7.1 Предоставление информации

Для эффективной борьбы с лейшманиозом повсюду в мире решающее значение имеет координация действий посредников на международном уровне. Связи между странами и группами стран (на региональном и межрегиональном уровнях) необходимы для обмена техническими данными и биологическим материалом (см. раздел 2.3), с тем чтобы методы и принципы контроля были приведены в соответствие с новейшими научными достижениями. Международная координация должна обеспечивать мотивацию и поддержку каждому, кто участвует в системе надзора и контроля лейшманиоза. Она также должна содействовать привлечению новых партнеров и в конечном счете созданию глобального альянса по контролю лейшманиоза. Международная координация необходима для распространения информации о проводимых мероприятиях, для выработки общего взгляда на проблемы контроля и для того, чтобы составить представление об ожидаемых успехах. Международная координация должна обеспечивать сотрудничество на следующих уровнях:

- национальные программы: совместные стратегии и командный дух;
- неправительственные организации и другие учреждения: тесное сотрудничество с национальными программами и друг с другом;
- научно-исследовательские институты: объединение усилий и сотрудничество с национальными программами и неправительственными организациями на уровне полевых исследований;
- доноры: регулярная поддержка всех необходимых мероприятий на многостороннем или двустороннем уровнях;
- международные агентства: координационная деятельность на международном, региональном и национальном уровнях; и
- региональные и глобальные сети.

Международная координация должна осуществляться как на техническом уровне, так и при решении всех вопросов, касающихся пропаганды и повышения уровня информированности населения.

## 7.2 Технические партнеры

В число технических партнеров входят неправительственные организации, научно-исследовательские институты и национальные программы, участвующие в контроле лейшманиоза. Сотрудничество между этими партнерами должно отвечать потребностям в проведении исследований, в осуществлении надзора и контроля. Организация и реализация мер борьбы с лейшманиозом в странах должны быть усилены; следует стимулировать деятельность научно-исследовательских институтов, обеспечить финансирование и проведение исследований в области фармакологии, диагностики и профилактики заболеваний; контроль и распространение информации должны быть согласованными, а обмен технической информацией должен быть упрощен. Кроме того, необходимо организовать подготовку лиц, участвующих в мероприятиях по борьбе с лейшманиозом. В конечном счете международное техническое сотрудничество должно привести к разработке общего подхода к проблеме борьбы с болезнью. Необходимо более тесное международное и национальное техническое сотрудничество для получения информации о бремени лейшманиоза, включая экономические аспекты проблемы; о проведении исследований в полевых условиях; о проблемах контроля переносчиков; о доступности и приемлемости лекарственных средств; об обеспечении фармакологической безопасности и мониторинге развития резистентности к лекарствам; о координации и проведении разработки лекарственных средств и о клинических испытаниях.

Ограничивающие борьбу с лейшманиозом факторы должны рассматриваться в первую очередь. Признавая, что операционные возможности национальных программ значительно различаются в зависимости от финансовых ресурсов и политической стабильности в соответствующей стране, важно сохранять постоянную готовность к реагированию на экстренные ситуации на международном уровне, с тем чтобы помощь национальным программам в случае затруднений могла быть оказана быстро, а также в целях создания координирующего органа на национальном уровне. Поскольку инструменты борьбы с лейшманиозом относительно сложны, требуется достаточное число подготовленных лаборантов. Международное сотрудничество в целях координации и периодического обмена информацией должно оказать существенную поддержку усилиям по борьбе с болезнью.

В целях концентрации внимания на различающихся по регионам характеристиках лейшманиоза следует усилить региональные или субрегиональные программы для гармонизации и централизации эпидемиологического надзора, обмена информацией между национальными программами, научно-исследовательскими институтами и неправительственными организациями, а также для стандартизации методов и технологий борьбы с лейшманиозом. Региональные технические сети уже обмениваются знаниями и информацией через ВОЗ, и учебные курсы и периодические региональные совещания, которые организует и которыми руководит ВОЗ, продолжают свою работу во всех регионах.

### 7.3 **Межправительственные программы пропагандистской деятельности и повышения уровня осведомленности населения**

Организация совместных программ борьбы может иметь определенные преимущества для стран-соседей. Активная пропагандистская деятельность и программы повышения осведомленности населения, ориентированные на придании большей очевидности усилиям по борьбе с лейшманиозом, должны рассматриваться как приоритетное направление. Особенно важна пропагандистская деятельность, поскольку она обеспечивает финансовые ассигнования от доноров и правительств стран, без которых борьба с лейшманиозом во всем мире не может увенчаться успехом. Региональные и субрегиональные программы борьбы с большей вероятностью привлекут денежные средства, чем какая-либо одна страна. Региональные и страновые бюро ВОЗ должны играть проактивную роль в обеспечении межинституционального сотрудничества, направленного на борьбу с лейшманиозом и создание потенциала для проведения такой борьбы как на уровне стран, так и на региональном уровне.

### 7.4 **Международные стандарты**

Международные стандарты в области критериев борьбы и технических методов весьма полезны для сравнения различных подходов к решению проблем. Это относится, в частности, к международным кодам при этикетировании изолятов паразитов (см. раздел 2.3 и Приложение 1), к использованию эталонных штаммов *Leishmania* (имеющихся в Сотрудничавшем центре ВОЗ в Университете Монпелье, Франция) и, в ограниченной степени, к антигенам, используемым при кожных тестах. Обеспечение качества тестов может быть повышено путем обмена эталонными сыворотками и стандартными антигенами.



---

## 8. Санитарное просвещение и профессиональная подготовка

### 8.1 Санитарное просвещение

Санитарное просвещение – это ключевой элемент в осуществлении любой программы профилактики заболеваний и борьбы с ними. Должны быть созданы мультидисциплинарные рабочие группы. Целевая группа для санитарного просвещения должна включать менеджеров системы общественного здравоохранения, медицинский персонал, санитарно-медицинских работников и лидеров сообществ и лиц, живущих в эндемичных районах, а также пациентов. Основные цели санитарного просвещения в области борьбы с лейшманиозом включают:

- достижение активного политического участия для осуществления борьбы;
- оказание содействия сообществу в целях получения им ясной правильной информации (предпочтительно, на родном языке) и развития его потенциала для принятия правильных решений; просвещение местных сообществ, особенно женщин, относительно проводимых мер борьбы с болезнью, а также профессиональную подготовку и привлечение медицинских организаций к участию в просветительских планах;
- оказание содействия сообществу в объективном понимании проблем и их анализе;
- позитивные изменения в поведении и практике, выработку правильных мотиваций, руководство сообществом, помогающее ему двигаться в правильном направлении для достижения желаемых изменений; и
- налаживание связей и сотрудничества с лицами, заинтересованными в успехах общественного здравоохранения и борьбе с заболеванием.

Лица, принимающие решения, должны осознавать значение лейшманиоза как проблемы общественного здравоохранения и, следовательно-

но, поддерживать и защищать программы борьбы с ним. В эндемичных районах учебные курсы для органов здравоохранения и медицинского персонала должны быть организованы прежде, чем они начнут работу. Врачи-клиницисты и лаборанты должны принимать участие в программах санитарного просвещения, поскольку они обычно незнакомы с болезнью. Для санитарно-медицинских работников и лидеров сообществ, школьных учителей и сообществ в эндемичных районах должны быть организованы первичные программы санитарного просвещения, с тем чтобы все соответствующие лица были способны распознавать болезнь и давать рекомендации больным относительно мер, которые следует принимать при этом заболевании, быть инициативными и участвовать в кампаниях по профилактике болезни и борьбе с ней. Санитарное просвещение в равной мере применимо к персоналу в неэндемичных районах, где инфекции обнаруживаются у лиц, посещавших эндемичные районы. Странам необходимо развивать надлежащее санитарное просвещение и коммуникационные стратегии и планы, ориентированные на поведенческие изменения и учитывающие местную ситуацию.

## 8.2 Подготовка персонала

Службы здравоохранения и лица, принимающие решения, медицинский персонал, санитарно-медицинские работники сообществ, лидеры сообществ, подверженные риску группы населения и пациенты должны пройти курс обучения по различным аспектам болезни и ознакомиться с программой борьбы. В таблице 10 представлены некоторые требования, предъявляемые к различным группам персонала. Их следует соблюдать в соответствии с особенностями болезни и программы борьбы с ней в каждой стране.

*Службы здравоохранения и лица, принимающие решения, должны получить соответствующую подготовку, чтобы воспринимать лейшманиоз как проблему общественного здравоохранения, обращая особое внимание на факторы риска, превентивные методы и лечение, с тем чтобы поддержать развитие многодисциплинарной межинституциональной исследовательской деятельности, разработку методических рекомендаций по борьбе с болезнью на национальном уровне и решение проблем доступа к лекарственным средствам и профилактики.*

*Персонал служб здравоохранения, включая врачей, энтомологов, паразитологов, ветеринаров и биологов, призванных сотрудничать с программой борьбы с лейшманиозом, нуждается в специальной подготовке, благодаря которой соответствующие лица ознакомятся с общими целями мультидисциплинарного подхода к определению эпидемиологических и биологических характеристик болезни, факторов риска, мер*

профилактики и борьбы, лечения и обеспечения фармакологической безопасности.

*Лаборантам* необходима подготовка по применению различных диагностических методов, доступных в данной стране. Если предполагается проведение всеобъемлющей программы борьбы, то выделение паразитов в культуре и молекулярно-биологические инструменты диагностики тоже следует включить в планы подготовки лаборантов.

*Ученые сферы общественных наук* должны получить подготовку по основным эпидемиологическим и клиническим характеристикам болезни. Они должны участвовать в первичном санитарном просвещении лиц, входящих в группу риска. Следует проводить исследования с целью определения информированности людей, их отношения к болезни и ее восприятия, для того чтобы понять возможность применения местных традиционных лекарств, лечения, мер профилактики и борьбы.

*Общинные санитарно-медицинские работники* должны получить подготовку, которая позволит им выявлять подозрительные случаи и направлять пациентов в центры здоровья в целях диагностики и лечения. Они также должны научиться оказывать содействие в проведении лечения, сообщать о клинических изменениях и о побочных эффектах, связанных с применением лекарств. Руководство для работающего в полевых условиях персонала, в котором излагаются современные технологии и методы контроля, должно быть подготовлено на языке, приемлемом для потенциальных пользователей, и распределено должным образом.

*Группы подверженного риску населения и лидеры сообществ* должны пройти учебный курс и подготовку, которые позволят им идентифицировать ранние признаки и симптомы болезни. У них должна быть четкая информация о механизме направления пациентов с подозрением на болезнь на диагностику и лечение. Важно подчеркнуть необходимость подтверждения диагноза и обеспечения адекватного лечения. Дискуссии относительно связанных с болезнью потенциальных факторов риска и превентивных мер тоже должны быть частью санитарного просвещения и обучения. Особенно рекомендуется проведение учебных сессий на местах, поскольку местные обстоятельства лучше всего известны участникам, преподавателям и лидерам сообществ, при этом учебным процессом могут быть охвачены большие группы людей.

## Требования к подготовке участников программы борьбы с лейшманиозом

Участники	Тема подготовки	Факторы риска	Превентивные меры	Распознавание болезни	Ведение больного	Надзор и активное выявление случаев заболевания
Службы здравоохранения	Поддержка исследований по факторам риска Для подготовки пролагандистских, учебных и контрольных материалов Координировать или проводить операционные исследования по факторам риска	Разработать превентивную программу и обеспечить подготовку и материалы по профилактике и контролю	Разработать превентивную программу и обеспечить подготовку и материалы по профилактике и контролю	Логистика для диагностики и обеспечения доступа к лекарствам Экономика здравоохранения	Для лечения и ведения больного	Для правильной диагностики и информирования и активного обнаружения случаев заболевания в соответствии с национальными нормами надлежащей клинической практики Методы энтомологического надзора и надзора за млекопитающими
Персонал служб здравоохранения	Узнавать и пролагандировать информацию о факторах риска Для изучения новых очагов	Распознавать признаки и симптомы Осуществлять дифференциальную диагностику и применять диагностические методы	Стимулировать и руководить местной превентивной программой	Для лечения и ведения больного	Для правильной диагностики и информирования и активного обнаружения случаев заболевания в соответствии с национальными нормами надлежащей клинической практики Методы энтомологического надзора и надзора за млекопитающими	Для правильной диагностики и информирования и активного обнаружения случаев заболевания в соответствии с национальными нормами надлежащей клинической практики Методы энтомологического надзора и надзора за млекопитающими

<p>Общинные санитарно-медицинские работники</p>	<p>Оказывать содействие персоналу служб здравоохранения во время работы в полевых условиях</p>	<p>Оказывать содействие выполнению местной превентивной программы</p>	<p>Для активного выявления случаев заболевания и направления пациентов в центры здоровья</p>	<p>Для применения лекарств, обеспечения фармакологической безопасности и соблюдения пациентами режима лечения</p>	<p>Для выявления случаев заболеваний и направления пациентов в центры здоровья</p>
<p>Группы населения, подверженные риску, лидеры, целители, применяющие традиционные методы, и пациенты</p>	<p>Распознавать факторы риска, имеющие важное значение в данной местности</p>	<p>Убедить людей, подверженных риску, принимать превентивные меры в отношении потенциальных факторов риска</p>	<p>Для раннего распознавания признаков и симптомов соответствующих действий</p>	<p>Пропагандировать необходимость соблюдения режима лечения и информирования о побочных эффектах лекарств</p>	<p>Для раннего распознавания болезни и своевременного и надлежащего лечения</p>



---

## 9. Научные исследования

### 9.1 Исследования в полевых условиях

Несколько аспектов эпидемиологии и переноса лейшманиоза остаются неизвестными и требуют проведения исследований. Согласованные исследования необходимы в целях определения групп населения, подверженных риску, и точной оценки глобального бремени болезни. Поэтому важно идентифицировать и разрабатывать эффективные инструменты и методы надзора для их применения в эндемичных странах.

Необходимы исследования *факторов риска* в области инфицирования и передачи инфекции, включая социоэкономические аспекты и проблемы питания.

Следует принимать меры по выявлению *переносчиков* инфекции в очагах, где они неизвестны, а также в новых очагах по мере их появления. Необходимы исследования по биологии установленных переносчиков в целях выяснения, осуществим ли контроль посредством уничтожения переносчика, включая районы, где программы ликвидации или контроля реализуются в настоящее время. Минимальная биологическая информация должна включать сведения о динамике популяции, времени переноса инфекции, диапазоне хозяев, которые служат переносчику источником питания, о местах пребывания взрослых особей в покое и о местах размножения.

Полевые исследования *новых очагов и вспышек* лейшманиоза следует начинать без промедления в целях определения структуры очага и осуществимости контроля.

Необходим долговременный мониторинг *ежегодных флуктуаций в важных популяциях переносчиков* в репрезентативных местах переноса лейшманиоза. В это исследование должны быть включены, например, такие переносчики, как *P. argentipes*, *P. orientalis*, *P. papatasi*, *P. sergenti*, *P. perniciosus* и *Lu. longipalpis*.

Необходимы исследования и разработки инновационных инструментов *контроля переносчиков и резервуарных хозяев*, включающие оценки затрат, реализуемость, приемлемость и стабильность стратегий борьбы. В частности, следует оценить методы борьбы с переносчиками, основанные на применении инсектицидов (резидуальное опрыскивание внутренних частей помещений и использование сеток, обработанных инсектицидами), и нехимические методы экологического вмешательства, особенно в условиях антропонозной передачи инфекции.

*Клинические исследования* с целью оценки новых лекарств и комбинаций новых лекарств, предназначенных для уменьшения продолжительности лечения всех клинических форм лейшманиоза, по-прежнему имеют первостепенное значение. Операционные исследования по усовершенствованию сбора информации о соблюдении пациентами режима лечения и повышению эффективности системы обеспечения фармакологической безопасности очень важны для лучшего определения алгоритмов новых режимов лечения. В целях определения степени заболеваемости PKDL необходимы расширенные послелечебные наблюдения. Необходимо проводить исследования для определения осуществимости использования новых методов лечения висцерального лейшманиоза и лечения пациентов с сопутствующей ВИЧ-инфекцией.

Важное значение имеют *социоповеденческие исследования*, цель которых – идентифицировать социальные детерминанты использования служб медико-санитарной помощи, а также анализ поведения с точки зрения обращения в службы медико-санитарной помощи. Важное значение имеет идентификация поведенческих блоков в отношении завершения лечения и способов преодоления этих проблем. Исследования, проводимые в целях определения социальноэкономических последствий лейшманиоза, необходимы для пропаганды и разработки более совершенных мер контроля.

## 9.2 Лабораторные исследования

Необходимо провести исследования в целях определения роли бессимптомных инфекций и PKDL в качестве резервуаров для переноса инфекции при висцеральном лейшманиозе.

Разработка противолейшманиозной вакцины должна стать первоочередной задачей, поскольку иммунизация должна быть методом выбора при применении мер борьбы в будущем.

Существующие знания и молекулярные инструменты для идентификации и описания свойств паразитов *Leishmania* и москитов должны быть более совершенными и сбалансированными. Стандартизация и

выбор более чувствительных, надежных молекулярных методов для диагностики и описания свойств паразитов *Leishmania* имеют решающее значение, так как во многих случаях выбор схемы лечения зависит от инфицирующего вида *Leishmania*. Кроме того, необходимы методы определения устойчивости к лекарствам, которые должны быть стандартизованы и применимы в эндемичных странах.

Необходимы исследования и разработки экспресс-тестов для диагностики висцерального лейшманиоза и тестов для оценки исцеления, основанных на обнаружении антигенов и нуклеиновых кислот. Следует разрабатывать и проводить оценку инструментов диагностики PKDL, которые могут быть применены в полевых условиях.

Исследования, посвященные поиску более эффективных лекарств, отвечающих современным стандартам безопасности, по-прежнему имеют первоочередное значение.

Необходимо мобилизовать международную поддержку и сотрудничество в вопросах финансового обеспечения и технического опыта.

### 9.3 **Исследования и разработки лекарственных средств и вакцин**

#### 9.3.1 **Какие продукты необходимы?**

Разработка новых лекарственных средств и вакцин для различных форм лейшманиоза настоятельно необходима в связи с разнообразием видов паразитов, патологии и иммунных реакций (в частности, иммуносупрессия). Требования пациентов и программы борьбы определяют профиль целевого продукта и спецификации конечного продукта. Следует уделить внимание нескольким характеристикам целевого продукта, то есть лекарственных средств, применяемых в различных ситуациях, в том числе: в случае лечения висцерального лейшманиоза, когда успехи комбинированной терапии обеспечивают уменьшение потенциального времени, затрачиваемого на лечение:

- в программах борьбы с висцеральным лейшманиозом, с четко прописанными процедурами по безопасности при потенциальном применении для лечения бессимптомных людей;
- в случае PKDL, при котором выбор вариантов лечения ограничен и при котором могут быть применены иммунотерапия и комбинированное лечение;
- в случае ко-инфекции *Leishmania* – ВИЧ, при которой выбор вариантов лечения ограничен;

- в случае локализованного кожного лейшманиоза, при котором эффективность современных лекарственных средств ограничена, но при котором местнодействующие лекарства и иммунотерапия являются средствами выбора; и
- при лечении сложных клинических проявлений кожного лейшманиоза и при применении вакцин с целью предупреждения висцерального лейшманиоза и кожного лейшманиоза Старого и Нового Света.

### 9.3.2 **Требования к разработке и применению противолейшманиозного лечения**

Необходимы исследования, которые позволят использовать знания, полученные при изучении генома и биохимии паразита, для получения достоверных мишеней, подлежащих скринингу с высокой пропускной способностью, в результате которого будут разработаны и отобраны новые химические продукты. Нужны усовершенствованные *in vivo* модели, которые помогут отбирать химические соединения, подтверждать их активность в отношении ряда видов и оптимизировать состав лекарственных форм. При проведении так называемых трансляционных исследований, в ходе которых лидирующие молекулы преобразуются в лекарства-кандидаты, необходимо принимать во внимание “сходство с лекарством” или “лекарственность” этих молекул. Это требует затрат, и потери весьма высоки.

Поскольку защитная иммунная реакция является важным фактором выздоровления от лейшманиоза, иммунная стимуляция во время химиотерапии предоставляет дополнительные возможности для исцеления. Для исследований, осуществляемых с целью идентификации новых иммуномодуляторов и терапевтических вакцин-кандидатов, особенно предназначенных для лечения хронического лейшманиоза, требуются знание механизмов действия и разработка прогностических моделей.

Для предупреждения висцерального и кожного лейшманиоза необходимо исследовать вакцины, основанные на рекомбинантных белках, и генетические вакцины. Такие вакцины содержат определенные антигены, которые продемонстрировали защитные свойства в отношении подопытных животных. Генетические вакцины становятся достижимой целью, если принять во внимание легкость их получения, простую стандартизацию, продолжительность вызванной иммунной реакции и гибкость вакцин, комбинирующих многие гены. Зарегистрированные ДНК-вакцины для животных несомненно откроют путь к разработке ДНК-вакцин для человека. Способность ДНК-вакцин использовать высокую гистосовместимость путей классов I и II, тем самым стимулируя

индуцирование как CD8+, так и CD4+T клеток, имеет важное значение. Исследование иммунитета также открывает путь к разработке и отбору подходящих адъювантов.

Что касается клинической оценки, необходимы надежные биомаркеры исхода лечения, которые позволили бы уменьшить требуемые для оценки время и расходы. При планировании исследований различных форм лейшманиоза проблемы, обусловленные болезнью и видом возбудителя, требуют стандартизации. Эффективны систематические обзоры, позволяющие суммировать полученные данные и выявить методологические проблемы. Исследования должны соответствовать современным стандартам качества (надлежащей клинической и надлежащей клинической лабораторной практики). Применять следует только такие продукты, которые прошли тщательную проверку в регулирующих ведомствах. Пострегистрационные и операционные исследования необходимы для установления характеристики лекарства при применении его на практике и оптимизации способа применения лекарства в реальных условиях.

### 9.3.3 *Использование других подходов*

Необходимо использовать подходы к данной проблеме из других родственных областей, таких как

- диагностика для бессимптомных носителей, при остром течении болезни, тестирование излечения и видоспецифичная диагностика;
- резистентность, цель – понимание механизмов действия лекарств, с тем чтобы можно было идентифицировать маркеры резистентности;
- фармакокинетика, изучение клинической фармакологии и прогностических моделей, в частности использование комбинаций лекарств;
- клиническая микробиология, разработка систем мониторинга и надзора за восприимчивостью к лекарствам;
- генетика человека, фармакогеномика, иммунные реакции и восприимчивость к болезни;
- экономика, сравнение экономической эффективности способов лечения и других форм вмешательства;
- социальные науки, операционные исследования по оценке приемлемости лечения и доступности лечения; и
- демография, демографические и антропометрические профили популяций, в соответствии с которыми корректируются режимы лечения и поддерживающей терапии.



---

## 10. Рекомендации

Экспертный комитет признает, что Резолюция 60.13 по борьбе с лейшманиозом, принятая Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2007 году, стала важным событием. Путь вперед, кратко изложенный в резолюции, был полностью одобрен экспертами. Отмечаемые в настоящее время высокая заболеваемость и смертность из-за лейшманиоза недопустимы, поскольку уже доступны эффективные средства контроля, которые общество может себе позволить. Экспертный комитет рекомендовал в качестве первоочередной задачи разработку программ борьбы с лейшманиозом в пораженных болезнью районах и настоятельно призвал ВОЗ взять на себя руководство в расширении соответствующих прав и возможностей и дополнении правительственных программ, которые неспособны адекватно решать проблемы борьбы. Там, где это необходимо, следует мобилизовать финансовую и техническую поддержку.

Экспертный комитет также признал инициативу и жизненно важную роль доноров в контроле лейшманиоза, обратив внимание на постоянную необходимость поддержания и расширения программ. ВОЗ должна взять на себя ведущую роль в обеспечении технической помощи существующим и новым инициативам по снижению заболеваемости и смертности, вызываемых лейшманиозом.

Необходимо прилагать усилия в отношении улучшения условий жизни населения в эндемичных районах в целях снижения интенсивности передачи инфекции.

### **Паразитология**

- Выделение и идентификация *Leishmania* имеют существенное значение для лечения и борьбы с болезнью, и эти меры должны активно поддерживаться.

### **Переносчики**

- Страны следует убедить в необходимости принять политику интегрированного регулирования численности переносчиков

в целях организации борьбы с переносчиками и оптимизации применения инсектицидов и других ресурсов.

- Следует создать программы подготовки для вспомогательного персонала, включая лаборантов и работающих в поле ассистентов энтомологов.

### ***Лекарства, вакцины и другие средства борьбы***

- Необходимо принять меры для повышения доступности и снижения стоимости диагностических средств, лекарств, инсектицидов и надкроватных сеток, включая лейшманиновый антиген, изготавливаемый в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики.
- Необходимо стимулировать проведение исследований, включая многоцентровые испытания, создавать базу данных для выбора лучших режимов лечения кожного и кожно-слизистого лейшманиоза и PKDL.
- Страны следует призвать принять инновационную политику, основанную на применении комбинаций лекарств, поскольку они становятся доступными, и в то же время следует принять наилучшие варианты монотерапии.
- Необходимо приложить усилия в отношении содействия региональным оценкам терапевтических средств, подходящих для местных условий, включая местнодействующие лекарства, которые применяются для лечения кожного лейшманиоза.
- Следует способствовать разработке профилактических, а также терапевтических вакцин и иммуномодуляторов.

### ***Программы борьбы***

- Современные проблемы управленческих и операционных ограничений в контроле лейшманиоза следует решать на региональном и национальном уровнях.
- Национальные программы борьбы следует поддерживать в эндемичных странах, которые ими не располагают.
- Лейшманиоз должен быть отнесен к числу болезней, о которых необходимо уведомлять во всех эндемичных странах. Надзор за лейшманиозом и обеспечение фармакологической безопасности должны быть интегрированы в системы, осуществляющие надзор за многими болезнями.
- Следует стимулировать проведение дальнейших исследований эффективности и экономической рентабельности программ борьбы. Следует совершенствовать и повысить достоверность методов оценки интервенционных мероприятий в программах борьбы.

- Необходимы исследования, которые помогут понять роль бессимптомной лейшманиозной инфекции в переносе болезни.
- Следует разработать практичные лабораторные инструменты для идентификации маркеров инфекции, тестов исцеления и резистентности паразита к лекарствам.
- В эндемичных странах должен быть повышен уровень осведомленности о лейшманиозе как о болезни, которая может быть импортирована.



## Приложение 1.

# Этикетирование изолятов *Leishmania* и центры идентификации

### Этикетирование изолятов

В соответствии с рекомендациями каждому изоляту *Leishmania* присваивается особый код, в котором указываются хозяин (человек, резервуарный хозяин или переносчик), страна происхождения, год выделения и ссылка на лицо, которое произвело данное выделение. Более подробные сведения приведены в разделе 2.3.1. Элементы первых двух частей кода представлены в таблицах A1.1 и A1.2.

Таблица A1.1.

**Генерические коды для этикетирования изолятов *Leishmania* в соответствии с международным кодом**

<b>A</b>	<b>Млекопитающие</b>	<b>A</b>	<b>Млекопитающие</b>
ACO	<i>Acomys</i> (ROD)	HOP	<i>Hoplomys</i> (ROD)
AKO	<i>Akodon</i> (ROD)	HTX	<i>Heterohyrax</i> (HRC)
ALA	<i>Alactagulus</i> (ROD)	HYP	<i>Hypoprocta</i> (ROD)
ALL	<i>Allactaga</i> (ROD)	HYT	<i>Hystrix</i> (ROD)
ALO	<i>Alouatta</i> (PMT)	KAN	<i>Kannabateomys</i> (ROD)
AOT	<i>Aotus</i> (PMT)	LAG	<i>Lagothrix</i> (PMT)
ARV	<i>Arvicanthis</i> (ROD)	LEO	<i>Leontideus</i> (PMT)
ATE	<i>Ateles</i> (PMT)	LEP	<i>Lepus</i> (LGM)
BAS	<i>Bassaricyon</i> (CAR)	LER	<i>Lestoros</i> (MSP)
BRA	<i>Bradypus</i> (EDE)	LES	<i>Lestodelphys</i> (MSP)
BRN	<i>Brachiones</i> (ROD)	LUT	<i>Lutreolina</i> (MSP)
BRT	<i>Brachyteles</i> (PMT)	MAR	<i>Marmosa</i> (MSP)
BSS	<i>Bassariscus</i> (CAR)	MAS	<i>Mastomys</i> (ROD)

BUR	<i>Burmeisteria</i> (EDE)	MEL	<i>Meles</i> (CAR)
CAB	<i>Cabasscus</i> (EDE)	MER	<i>Meriones</i> (ROD)
CAC	<i>Cacajao</i> (PMT)	MES	<i>Mesocricetus</i> (ROD)
CAE	<i>Caenolestes</i> (MSP)	MET	<i>Metachirus</i> (MSP)
CAL	<i>Caluromys</i> (MSP)	MIC	<i>Microtus</i> (ROD)
CAN	<i>Canis</i> (CAR)	MON	<i>Monodelphis</i> (MSP)
CAP	<i>Caluromysiops</i> (MSP)	MST	<i>Mustela</i> (CAR)
CAV	<i>Cavia</i> (ROD)	MUS	<i>Mus</i> (ROD)
CBL	<i>Cebuella</i> (PMT)	MYR	<i>Myrmecophaga</i> (EDE)
CEB	<i>Cebus</i> (PMT)	NAS	<i>Nasua</i> (CAR)
CER	<i>Cerdocyon</i> (CAR)	NEA	<i>Neacomys</i> (ROD)
CHI	<i>Chironectes</i> (MSP)	NEC	<i>Nyctomys</i> (ROD)
CHL	<i>Chlamyphorus</i> (EDE)	NES	<i>Nesokia</i> (ROD)
CHO	<i>Choloepus</i> (EDE)	NYC	<i>Nyctomys</i> (ROD)
CHP	<i>Chaetophractus</i> (EDE)	NYT	<i>Nyctereutes</i> (CAR)
CHR	<i>Chiropotes</i> (PMT)	ORY	<i>Oryzomys</i> (ROD)
CLC	<i>Callicebus</i> (PMT)	OTO	<i>Otodylomys</i> (ROD)
CLM	<i>Callimico</i> (PMT)	PHI	<i>Philander</i> (MSP)
CLX	<i>Callithrix</i> (PMT)	PIT	<i>Pithecia</i> (PMT)
COE	<i>Coendou</i> (ROD)	POT	<i>Potos</i> (CAR)
CRI	<i>Cricetus</i> (ROD)	PRI	<i>Priodontes</i> (EDE)
CRL	<i>Cricetulus</i> (ROD)	PRO	<i>Proechimys</i> (ROD)
CRM	<i>Cricetomys</i> (ROD)	PRV	<i>Procavia</i> (HRC)
CUN	<i>Cuniculus</i> (ROD)	PSA	<i>Psammomys</i> (ROD)
CYC	<i>Cyclopes</i> (EDE)	RAT	<i>Rattus</i> (ROD)
DAP	<i>Dasyprocta</i> (ROD)	RHI	<i>Rhipidomys</i> (ROD)
DAS	<i>Dasypus</i> (EDE)	RHO	<i>Rhombomys</i> (ROD)
DEN	<i>Dendrohyrax</i> (HRC)	RHY	<i>Rhyncholestes</i> (MSP)
DID	<i>Didelphis</i> (MSP)	SAG	<i>Saguinus</i> (PMT)
DIP	<i>Dipodomys</i> (ROD)	SAI	<i>Saimiri</i> (PMT)
DPM	<i>Diplomys</i> (ROD)	SIG	<i>Sigmodon</i> (ROD)
DPS	<i>Dipus</i> (ROD)	SPE	<i>Spermophilosis</i> (ROD)
DRO	<i>Dromiciops</i> (MSP)	TAM	<i>Tamandua</i> (EDE)
DUS	<i>Dusicyon</i> (CAR)	TAT	<i>Tatera</i> (ROD)
ECH	<i>Echimys</i> (ROD)	TOL	<i>Tolypeutes</i> (EDE)
EQU	<i>Equus</i> (PER)	TYL	<i>Tylomys</i> (ROD)
EUP	<i>Euphractus</i> (EDE)	URO	<i>Urocyon</i> (CAR)

FEL	<i>Felis</i> (CAR)	URS	<i>Ursus</i> (CAR)
FEN	<i>Fennecus</i> (CAR)	VOR	<i>Vurmela</i> (CAR)
GEN	<i>Genetta</i> (CAR)	VUL	<i>Vulpes</i> (CAR)
GLI	<i>Glironia</i> (MSP)	XER	<i>Xerus</i> (ROD)
HEM	<i>Hemiechinus</i> (INS)	ZAE	<i>Zaedyus</i> (EDE)
HET	<i>Heteromys</i> (ROD)	ZYG	<i>Zygdontomys</i> (ROD)
HOM	<i>Homo</i> (PMT)		

\* CAR – хищные; EDE – неполнозубые; HRG – Hyracoidea; INS – насекомоядные; LGM – зайцеобразные; MSP – сумчатые; PER – непарнокопытные; PMT – приматы; ROD – грызуны.

## В. Роды *Lutzomyia* и *Phlebotomus*

### Род *Lutzomyia*

Группа	<i>Migonei</i> (MIG)		
MIG	<i>L. migonei</i>		
Подрод	<i>Nyssomyia</i> (NYS)	Подрод	<i>Psychodopygus</i> (PSY)
AND	<i>L. anduzei</i>	AMA	<i>L. amazonensis</i>
ANT	<i>L. antunesi</i>	AYR	<i>L. ayrozai</i>
FLA	<i>L. flaviscutellata</i>	CAR	<i>L. carrerae carrerae</i>
INT	<i>L. ermedia</i>	DAV	<i>L. davisii</i>
OLB	<i>L. olmeca bicolor</i>	LLM	<i>L. llanos martinsi</i>
OLM	<i>L. olmeca olmeca</i>	PAN	<i>L. panamensis</i>
OLN	<i>L. olmeca nociva</i>	PAR	<i>L. paraensis</i>
SHW	<i>L. shawi</i>	SQU	<i>L. squamiventris</i>
TRA	<i>L. trapidoi</i>	WEL	<i>L. wellcomei</i>
UMB	<i>L. umbratilis</i>	YUC	<i>L. yucumensis</i>
WHI	<i>L. whitmani</i>		
YLE	<i>L. ylephiletor</i>	Группа	<i>Verrucarum</i> (VER)
YUI	<i>L. yuilli</i>	AYA	<i>L. ayacuchensis</i>
Подрод	<i>Pintomyia</i> (PIN)	CHR	<i>L. christophei</i>
PES	<i>L. pessoai</i>	EVA	<i>L. evansi</i>
FIS	<i>L. fischeri</i>	NUN	<i>L. nuneztovari anglesi</i>
Подрод	<i>Psathyromyia</i> (PSA)	OVA	<i>L. ovallesi</i>
ABO	<i>L. abonnenci</i>	SPI	<i>L. spinicrassa</i>
DEN	<i>L. dendrophylla</i>	VER	<i>L. verrucarum</i>
SCA	<i>L. scaffii</i>	YOU	<i>L. youngi</i>
SHA	<i>L. shannoni</i>		

Ποδροδ	<i>Lutzomyia</i> (LUT)	Γρyππa	<i>Vexator</i> (VEX)
CRU	<i>L. cruciata</i>	HAR	<i>L. hartmanni</i>
DIA	<i>L. diabolica</i>	PRN	<i>L. peruensis</i>
GOM	<i>L. gomezi</i>	SAN	<i>L. sanguinaria</i>
LON	<i>L. longipalpis</i>	Ποδροδ	<i>Viannamyia</i> (VIA)
REN	<i>L. renei</i>	TUB	<i>L. tuberculata</i>

### Ροδ *Phlebotomus*

Ποδροδ	<i>Adlerius</i> (ADL)	Ποδροδ	LAR ( <i>continued</i> )
ARA	<i>P. arabicus</i>	PRF	<i>P. perfiliewi perfiliewi</i>
BAL	<i>P. balcanicus</i>	PTR	<i>P. perfiliewi transcaucasicus</i>
CHI	<i>P. chinensis</i>	TOB	<i>P. tobbi</i>
HAL	<i>P. halepensis</i>	Ποδροδ	<i>Paraphlebotomus</i> (PAR)
LND	<i>P. longiductus</i>	ALE	<i>P. alexandri</i>
NAQ	<i>P. naqbenius</i>	ANJ	<i>P. andrejevi</i>
SIM	<i>P. simici</i>	CAU	<i>P. caucasicus</i>
Ποδροδ	<i>Euphlebotomus</i> (EUP)	CHA	<i>P. chabaudi</i>
ARG	<i>P. argentipes</i>	SAE	<i>P. saevus</i>
Ποδροδ	<i>Larrousius</i> (LAR)	SER	<i>P. sergenti</i>
ACU	<i>P. aculatus</i>	Ποδροδ	<i>Phlebotomus</i> (PHL)
ARI	<i>P. ariasi</i>	BER	<i>P. bergeroti</i>
KAN	<i>P. kandelakii</i>	DUB	<i>P. duboscqi</i>
LNG	<i>P. longicuspis</i>	PAP	<i>P. papatasi</i>
LNP	<i>P. longipes</i>	SAL	<i>P. salehi</i>
MJM	<i>P. major major</i>	Ποδροδ	<i>Synphlebotomus</i> (SYN)
MJN	<i>P. major neglectus</i>	ANS	<i>P. ansarii</i>
MJS	<i>P. major syriacus</i>	CEL	<i>P. celiae</i>
MJW	<i>P. major wui</i>	GRO	<i>P. grovei</i>
ORI	<i>P. orientalis</i>	MAR	<i>P. martini</i>
PED	<i>P. pedifer</i>	ROS	<i>P. rossi</i>
PER	<i>P. perniciosus</i>	VAN	<i>P. vansomerena</i>

Таблица А1.2.

**ISO коды для стран или территорий, где выявляются установленные или предполагаемые автохтонные случаи лейшманиоза, – для использования при этикетировании изолятов *Leishmania***

<b>Старый Свет</b>			
Афганистан	AF	Ливийская Арабская Джамахирия	LY
Албания	AL	Македония	MK
Алжир	DZ	Малави	MW
Ангола	AO	Мали	ML
Аргентина	AR	Мальта	MT
Армения	AM	Мавритания	MR
Австралия	AU	Черногория	ME
Азербайджан	AZ	Марокко	MA
Бангладеш	BD	Намибия	NA
Бенин	BJ	Непал	NP
Босния и Герцеговина	BA	Нигер	NE
Ботсвана	BW	Нигерия	NG
Болгария	BG	Оман	OM
Буркина-Фасо	BF	Пакистан	PK
Камбоджа	KH	Палестина	PS
Камерун	CM	Португалия	PT
Центральноафриканская Республика	CF	Румыния	RO
Чад	TD	Российская Федерация	RU
Китай	CN	Руанда	RW
Кот-д'Ивуар	CI	Саудовская Аравия	SA
Хорватия	HR	Сенегал	SN
Кипр	CY	Сербия	RS
Корейская Народно-Демократическая Республика	KP	Словения	SI
Джибути	DJ	Сомали	SO
Египет	EG	Южная Африка	ZA
Эфиопия	ET	Испания	ES
Франция	FR	Шри-Ланка	LK
Габон	GA	Судан	SD
Гамбия	GM	Сирийская Арабская Республика	SY

Грузия	GE	Таджикистан	TJ
Германия	DE	Того	TG
Гана	GH	Тунис	TN
Греция	GR	Турция	TR
Гвинея	GN	Туркменистан	TM
Индия	IN	Уганда	UG
Индонезия	ID	СССР	SU*
Исламская Республика Иран	IR	Объединенные Арабские Эмираты	AE
Ирак	IQ	Объединенная Республика Танзания	TZ
Израиль	IL	Узбекистан	UZ
Италия	IT	Вьетнам	VN
Иордания	JO	Йемен	YE
Казахстан	KZ	Югославия	YU
Кения	KE	Заир	ZR
Кувейт	KW	Замбия	ZM
Кыргызстан	KG	Зимбабве	ZW
Ливан	LB		

#### Новый Свет

Аргентина	AR	Гайана	GY
Белиз	BZ	Гондурас	HN
Боливия	BO	Мартиника	MQ
Бразилия	BR	Мексика	MX
Колумбия	CO	Никарагуа	NI
Коста-Рика	CR	Панама	PA
Доминиканская Республика	DO	Парагвай	PY
Эквадор	EC	Перу	PE
Сальвадор	SV	Суринам	SR
Французская Гвиана	GF	Тринидад и Тобаго	TT
Гваделупа	GP	Соединенные Штаты Америки	US
Гватемала	GT	Венесуэла	VE

\* Бывший Советский Союз

Форма (бланк) для направления штамма *Leishmania* в хранилище воспроизводится на рисунке А1.1.

Рисунок А1.1.

**Информационный бланк для направления штамма *Leishmania* в коллекцию для научных целей**

Centre / Laboratory / Collection.....

**Local code:**

**WHO code:**

**Origin**

Person or laboratory that isolated the strain: .....

Person requesting typing: .....

Code attributed by the provider of the strain (three letters maximum followed by a number): .....

Country: ..... Place: .....

Host: .....

Year of contamination: ..... Year of isolation: .....

**A. Human strain** (for positive answers, tick the box )

Name of patient\*..... Surname\*.....

\*Only initials processed

Age:..... Gender:..... Ethnic origin: .....

HIV+:  Organ transplant:  Type of transplant:..... Other: .....

Type of human infection:

Visceral	<input type="checkbox"/>	Diffuse cutaneous	<input type="checkbox"/>
Cutaneous	<input type="checkbox"/>	PKDL	<input type="checkbox"/>
Mucosal	<input type="checkbox"/>	Other	<input type="checkbox"/>

Number of cutaneous lesions: Single  Multiple  Number: .....

Original tissue samples used for isolation: .....

**B. Animal strain**

Species or common name: .....

Type of infection in the animal:

Visceral .....  Cutaneous .....  Mucosal .....

**C. Strain isolated from sandfly**

Рисунок А1.1.

**Информационный бланк для направления штамма *Leishmania* в коллекцию для научных целей (продолжение)**

Species: .....			
Infection site:	Anterior gut ..... <input type="checkbox"/>	Midgut ..... <input type="checkbox"/>	Posterior gut ..... <input type="checkbox"/>
	Other location: .....		

**Method of isolation of strain:**

Culture:       Medium used: .....      Growth:      Easy:       Difficult:

Animal inoculated:       Species: .....

Site of inoculation: .....      Type of infection: .....

**Remarks:**

.....

.....

.....

*Leishmania* strain(s) deposited in the collection can be provided to the scientific community for scientific purposes only after 3 years.

**Центры идентификации**

Центры, в которые изоляты *Leishmania* могут быть направлены для идентификации, перечисляются в таблице А1.3.

Таблица А1.3.

**Центры, в которых имеется оборудование для идентификации изолятов *Leishmania* и которые могут принять материал для идентификации**

Страна	Лаборатория	Метод	
		Изоферменты	DNA
Алжир	Service d'Eco-épidémiologie Parasitaire, Institut Pasteur d'Algérie, Annexe de Sidi Fredj, Dely Ibrahim, 16000 Alger	+	
Бельгия	Отделение молекулярной паразитологии, Prince Leopold, Институт тропической медицины, Nationalestraat 155, 2000 Antwerp		+
Бразилия	Fundação Instituto Oswaldo Cruz, Avenida Brazil 4365, Manguinhos, Rio de Janeiro, CEP 21040	+	+

Колумбия	Международный центр медицинских исследований*, Colciencias, Apartado Aéreo 5390, Cali	+	+
	Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales, Universidad de Antioquia, Calle 62 52 59, Medellin		+
Франция	Laboratoire de Parasitologie, Centre National de Référence des Leishmania, 39 avenue Charles Flahault, 34295 Montpellier Cedex 5	+	+
Индия	Институт патологии, Safdarjung Hospital Campus, New Delhi 110029	-	+
Израиль	Department of Protozoology, Hadassah Medical School, Hebrew University, PO Box 1172, Jerusalem		+
Италия	Reparto di Malattie trasmesse da Vettori e Sanità Internazionale, Istituto Superiore de Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma	+	+
Перу	Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Apartado 5045, Lima 100		+
Испания	Sevicio de Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, 28220 Majadahonda, Madrid	+	+
Тунис	Institut Pasteur de Tunis	+	+
	Laboratoire de Parasitologie, Faculté de Pharmacie, Monastir, Tunisie	+	
США	Division of Parasitic Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta	+	+
	Infectious Diseases Division, Walter Reed Army Institute of Research, Washington DC	-	+

\* Может также выполнять типирование моноклональных антител.



---

## Приложение 2.

# Методы выделения и криоконсервация *Leishmania*<sup>10</sup>

### **Выделение *Leishmania***

Метод выделения *in vitro* обладает рядом преимуществ по сравнению с методами *in vivo*. В культурах положительные результаты выявляются быстрее, нередко всего через 5–7 дней, тогда как при исследовании поражений на животных могут потребоваться недели или месяцы. Необходимые материалы дешевле, а культуры организмов могут быть криоконсервированы, тем самым уменьшается время и потребность в персонале для их сохранения. Недостатки *in vitro* выделения состоят в том, что некоторые виды *Leishmania* чрезвычайно трудно культивировать, а в полевых условиях довольно трудно создавать стерильные условия. Однако при умелой организации и некоторой изобретательности адекватные условия для выделения *in vitro* могут быть достигнуты и в полевых условиях, например используя пламя газовой плиты для кемпингов или даже пламя зажигалок. Поверхности тела, как человека, так и животных, с которых должны быть выделены организмы, следует тщательно очистить спиртом или другим антисептиком, а инструменты должны быть стерильными.

Инокуляция изолятов в подушечки на лапах восприимчивых хомяков или мышей и отбор образцов через 7–10 дней после инокуляции с перенесением в культуральную среду объединяет достоинства методов *in vivo* и *in vitro*.

При неблагоприятных условиях следует использовать оба метода; если в полевых условиях нужно выбрать один метод, это должен быть метод

---

<sup>10</sup> Адаптировано по Evans D, ed. *Handbook on isolation, characterization and cryopreservation of Leishmania*. Специальная программа ПРООН/Всемирного банка/ВОЗ по исследованию и подготовке специалистов по борьбе с тропическими болезнями, Женева, Всемирная организация здравоохранения.

in vivo. Его главное достоинство в том, что нет необходимости в обеспечении строгой стерильности; его главный недостаток в том, что все виды *Leishmania* инфицируют любое лабораторное животное.

### **Кожный лейшманиоз человека**

Образцы тканей следует брать из таких участков поражений, где наиболее высока вероятность содержания лейшманиальных амастигот. Обычно наилучшим участком является красный опухший край поражения. Биопсия края поражения – это стандартный дерматологический метод, который обычно требует применения только местной анестезии. Образец отсекается маленьким скальпелем или удаляется дерматологическим перфоратором. В число других методов, которые обычно не требуют применения местной анестезии, входят получение препаратов из надрезов в коже, биопсия с помощью пульпоэкстрактора и аспирация из края поражения.

Образец ткани вводится в культуральную среду. Если применяется двухфазная среда, инокуляция производится в жидкую часть. Если кусок ткани велик, надавите на него внутри сосуда с культурой большой стерильной иглой или аналогичным приспособлением. Альтернативный способ – измельчить ткань в маленьком стерильном гомогенизаторе и инокулировать образовавшуюся жидкость.

### **Висцеральный лейшманиоз человека**

Выделение обычно производится из костного мозга или из аспиратов селезенки; иногда используется венозная кровь. Образцы костного мозга и селезенки должны отбираться только квалифицированным опытным медицинским персоналом (см. Приложение 4). Сделайте окрашенные мазки из образцов и инокулируйте культуральную среду и животных.

Культивирование организмов, выделенных у пациентов с висцеральным лейшманиозом, может вызвать затруднения. По возможности также старайтесь инокулировать экспериментальных животных. При попытке культивирования используйте содержащую кровь агаровую среду, предпочтительно среду Нови-Николя-МакНила (NNN) или среду Подразделения медицинских исследований Армии США (USAMRU) или модифицированную среду Tobie. Иногда, даже если первоначальное выделение произошло успешно, организм может погибнуть при пересеве. Это, по-видимому, особенно типично для случаев, когда первоначальное выделение производится в богатую среду, например в USAMRU или в модифицированную среду Tobie. Это затруднение может быть преодолено, если пересев производится в среду, менее богатую питательными веществами, например в среду NNN или в полу-

твердую среду, такую как “sloppy Evans”, или полутвердую среду Locke (кровь-агар).

### **Выделение из млекопитающих кроме человека**

#### *Домашние собаки*

*Пункция лимфатических узлов.* Подколенные лимфатические узлы почти неизменно увеличены и инфицированы паразитами при собачьем висцеральном лейшманиозе, и образцы именно этих желез чаще всего используются для диагностических целей. Иногда производится пункция прескапулярных (предлопаточных) лимфатических узлов. Ниже описана процедура, выполняемая с сидящими собаками.

- Свяжите морду собаки неэластичной полоской ткани шириной 50 мм, например льняным поясом или биндом, плотно связав ее под челюстью и затем за ушами.
- Уложите собаку на бок; помощник должен крепко держать ее голову.
- Подстригите и сбрейте шерсть с кожи над лимфатическим узлом. Протирайте открытую кожу смоченными спиртом ватными тампонами до тех пор, пока тампон не останется чистым.
- Инфильтруйте кожу вокруг лимфатического узла 3–4 мл 1,0% лидокаина (местная анестезия).
- Нащупайте лимфатический узел и зажмите его между большим и указательным пальцами.
- Проткните узел иглой 19 калибра длиной 50 мм, прикрепленной к шприцу, содержащему 1 мл солевого раствора с антибиотиками.
- Оттяните назад поршень шприца, не вынимая его из узла, вытащите иглу. Затем протолкните ее в другом направлении – так, чтобы исследовать все части узла. Удалите шприц и иглу.
- Используйте содержимое шприца для посева в культуру, инокуляции животных и приготовления окрашенных мазков.

*Кожная биопсия.* Кожа должна быть тщательно выбрита и продезинфицирована, прежде чем будет взята биопсийная проба из надреза на коже.

#### *Дикие грызуны*

У диких грызунов паразиты *Leishmania* могут быть как на поврежденной коже, так и на коже, которая выглядит нормально; могут быть поражены или не поражены внутренние органы.

- Тщательно исследуйте кожу, поскольку кожные поражения часто бывают неявными.

- Кожа обычно бывает сильно загрязнена грибами и бактериями. Если животное мертвое, тщательно вымойте кожу мылом и водой и затем ополосните в проточной воде, прежде чем брить и протирать спиртом. Если животные живы (обычно анестезированные), тщательно протрите поражения и кажущуюся нормальной кожу спиртом, предпочтительно несколько раз, прежде чем будет проводиться биопсия.
- Если имеются изъязвленные поражения, возьмите биопсийную пробу из сухой кожи перфоратором или скальпелем; используйте ножницы и щипцы для поражений в ушах и для кожи, кажущейся нормальной.
- Перенесите ткань в чашку Петри, содержащую стерильный солевой раствор или сбалансированный солевой раствор с пролином, с высокой концентрацией пенициллина (100 000 м.е./мл).
- Отсеките какую-нибудь часть оставшегося меха стерильными инструментами.
- Промойте оставшуюся ткань, несколько раз меняя солевой раствор или сбалансированный солевой раствор с пролином, содержащий пенициллин (100 000 м.е./мл).
- Разрежьте ткань на очень тонкие слои или измельчите в гомогенизаторе.
- Инокулируйте культуральную среду и животных и приготовьте окрашенные мазки.

### ***Выделение из диких переносчиков***

Метод, применяемый для выделения паразитов из насекомых, зависит от возможности их транспортировки в лабораторию живыми. Прямая инокуляция кишечника москитов в культуральную среду сопряжена с высокой вероятностью грибкового заражения любой получаемой культуры, и эта процедура особенно рискованна в полевых условиях.

### ***Выделение в лабораторных условиях***

- Тщательно промойте москитов в стерильном солевом растворе или в сбалансированном солевом растворе с пролином.
- Поместите каждое насекомое в капле стерильного раствора на стерильное предметное стекло микроскопа, рассеките кишечник и исследуйте его под микроскопом.
- Если обнаруживается кишечник, содержащий промастиготы, выдавите его содержимое в солевой раствор, используемый для рассечения, и инъецируйте прямо в культуральную среду, или поместите в среду весь кишечник. Более надежный метод – это инокуляция экспериментального животного, например хомяка,

содержимым кишечника инфицированного москита и повторное выделение *Leishmania* из хомяка.

### **Выделение в полевых условиях**

In vitro выделение в полевых условиях чрезвычайно затруднительно из-за возможности бактериального и грибкового заражения культур. Успешное выделение в культуру возможно, но для этого необходим большой опыт. В полевых условиях значительно успешнее происходит in vivo выделение. Инокулируйте инфицированные кишечника прямо в мордочки, лапки и перитонеальные полости хомяков, затем продолжайте процедуру в соответствии с описанием, приведенным выше.

### **In vivo выделение**

In vivo выделение предполагает инокуляцию материала, содержащего *Leishmania*, в восприимчивых лабораторных животных. Наиболее подходящим животным является золотистый хомячок. Иногда используются другие животные, например различные линии инбредных (в частности, BALB/c) и аутбредных мышей, но они не так однородно восприимчивы к видам *Leishmania*, как хомяки.

Хомяков инокулируют или интрадермально в нос или дорсальные поверхности задних лап – для дерматропных *Leishmania*, или интраперитонеально для висцеральных организмов. Затем *Leishmania* выделяют из хомяков в культуру одним из следующих способов:

- Подождите до тех пор, пока поражение не станет явным (кожный лейшманиоз) в месте инокуляции, затем получите культуру из него.
- Отметьте точное место инокуляции хомяка; подождите 7–14 дней, затем умертвите животное. Нужно иссечь ткань, в которую была сделана инокуляция, и получить из нее культуру обычным способом. У этого метода есть значительное преимущество: не нужно ждать, когда поражение станет явным; эта задержка может быть очень продолжительной – до 1 года, как, например, при инфицировании некоторыми штаммами *L. braziliensis*.
- Умертвите животное и сделайте окрашенные мазки из материала печени и селезенки. В случае положительного результата удалите в асептических условиях части инфицированной ткани и произведите посев в культуральную среду.

### **Содержание организмов в лаборатории**

Правильный выбор культуральной среды особенно важен при попытках получить культуру *Leishmania*. К сожалению, трудно прогнозировать,

для роста какого из видов окажется благоприятной та или иная культуральная среда. Если возникают сомнения, выберите одну или большее число содержащих кровь агаровых сред, которые описаны ниже; эти среды активно применяются для выделения *Leishmania* Старого и Нового Света.

#### *Двухфазная кровяная среда*

*Среда NNN.* Агар готовят путем нагрева в колбе 1,4 г простого непитательного агара, 0,6 г NaCl и 90 мл дистиллированной воды. Нагреть содержимое колбы до расплавления агара; тщательно перемешивайте содержимое, в противном случае агар может пригореть на дне колбы. Перенесите нужное количество расплавленного агара прямо в сосуды для культур. Стерилизовать агар автоклавированием культуральных пробирок при 121 °С в течение 15 минут. Дайте агару охладиться примерно до 50 °С и добавьте собранную в асептических условиях дефибрированную кровь кролика таким образом, чтобы конечная концентрация составляла примерно 15%. Перемешайте кровь и агар, вращая пробирки в вертикальном положении между ладонями. Поставьте пробирки в наклонное положение до затвердения агара, затем поставьте их в вертикальное положение и перенесите в холодильник или поместите в воду со льдом. Жидкая фаза – это вода, которая конденсируется на дне скошенного (косого) агара; никакую дополнительную жидкую фазу добавлять не нужно. Быстрое охлаждение свежеприготовленных “косячков” (пробирок со скошенным агаром) путем переноса в холодильник или ледяную воду способствует накоплению значительно большего количества конденсированной воды.

*Среда USAMRU (агаровая среда Дифко, содержащая кровь).* Это значительно более богатая среда, чем NNN, которая особенно полезна при выделении организмов, более прихотливых в отношении питательных веществ, например *L. braziliensis*. В качестве твердой фазы в 100 мл воды добавляют 4 г агаровой среды с кровью “Бакто” (Дифко). Метод приготовления такой же, как при применении среды NNN; если требуется дополнительная жидкость, можно добавить несколько капель стерильной дистиллированной воды.

*Среда Tobie, модификация Evans.* Эта богатая двухфазная среда использовалась для выделения самых разнообразных видов *Leishmania* Старого и Нового Света. Среда состоит из твердой фазы, включающей 0,3 г мясного экстракта, 0,5 г бактериологического пентона, 0,8 г NaCl, 2,0 агара и 100 мл дистиллированной воды. Смешать и нагреть ингредиенты, как в случае среды NNN. Перенести расплавленный агар в пробирки для культур и автоклавировать при 121 °С в течение 15 минут.

Охладить стерилизованный агар примерно до 55 °С, затем добавить дефибринированную лошадиную кровь (инактивированную нагреванием при 56 °С в течение 30 минут) так, чтобы конечная концентрация составляла около 15%. Смешать и приготовить "косячки" (среда со скошенным агаром). Жидкая фаза – это содержащий пролин сбалансированный солевой раствор. Добавить 0,2–0,3 мл жидкой фазы в агаровый косяк непосредственно перед инокуляцией.

*Примечание относительно применения крови (кроме крови кроликов) в двухфазной среде.* Довольно часто кроличью кровь бывает непросто достать для включения в двухфазные среды, например в среды NNN или USAMRU. В таких случаях может быть использована кровь других млекопитающих. Использовали овечью, лошадиную и человеческую кровь, но стоит экспериментировать с любой кровью, которая легко доступна. Если используется не кроличья кровь, она должна быть дефибринированной или в нее следует добавить антикоагулянт, но всегда инактивируйте кровь нагреванием (56 °С; 30 мин) и повышайте концентрацию агара в среде до 2%.

*Проверка стерильности агаровой среды с кровью.* Инкубируйте свежеприготовленную агаровую среду с кровью при 37 °С в течение 24 часов и исследуйте поверхность среды с целью выявления признаков бактериального роста. Немедленно выбрасывайте среду, в которой обнаруживаются такие признаки.

*Хранение.* Храните при 4 °С. Если нужна отдельная жидкая фаза, добавьте ее непосредственно перед использованием среды. Эти среды лучше всего использовать в течение 1 недели. Выбрасывайте после 3 недель хранения при 4 °С.

*Среда Schneider Drosophila.* Это коммерчески доступная, жидкая, содержащая культуру тканей насекомого среда, которая с добавлением 100, 200 или даже 300 мл/л фетальной телячьей сыворотки широко применяется для выделения и культивирования в больших объемах *Leishmania spp.* Это очень дорогая и в какой-то мере переменчивая методика. К 100 мл среды Schneider *Drosophila* (модифицированной) с L-глутамином добавьте 10, 20 или 30 мл инактивированной нагреванием (56 °С в течение 30 мин.) фетальной телячьей сыворотки.

*Среды для поддержания роста и культивирования в больших объемах.* Для получения больших объемов культур жидкие среды более удобны, чем двухфазные. Среда MEM: FCS: EBLB – это богатая питательными веществами среда, пригодная для роста (но не для выделения) почти любого вида *Leishmania*. Она состоит из 100 мл минимальной эссенциальной среды с солями Эрла (модифицированная, автоклавированная),

3 мл раствора бикарбоната натрия (75 г/л), 5 мл бульона Evans'а с лизатом крови и 10 мл инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки.

Бульон Evans'а с лизатом крови готовится из 1,5 г триптозы, 1,0 г гидролизата казеина, 1,0 г продукта ферментативного переваривания печени, 0,15 г L-пролина, 0,68 г  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ , 0,17 г NaOH и 100 мл дистиллированной воды. Чтобы конечный pH составлял 7,3–7,4, добавьте, если необходимо, или 1 моль/л HCl, или 1 моль/л NaOH. Растворите твердые ингредиенты в дистиллированной воде и стерилизуйте автоклавированием при 121 °С в течение 15 минут. После охлаждения добавьте 15 мл приготовленного в асептических условиях лизата крови, приготовленного из асептически собранной цельной крови (человеческая, лошадиная, овечья, козлиная и кроличья кровь, по-видимому, в равной мере пригодны) или введенной в антикоагулянт или дефибринированной. Центрифугировать при примерно 3000 x g в течение 10 минут и удалить жидкую часть (сыворотку или плазму). Промыть эритроцитарную массу дважды ресуспендированием в равном объеме или стерильного изотонического солевого раствора или сбалансированного солевого раствора с пролином и повторно центрифугировать (3000 x g в течение 10 минут). Лизировать промытые кровяные клетки, добавляя равный объем стерильной дистиллированной воды. Тщательно смешать воду и клетки крови и использовать этот раствор в качестве лизата крови, который вводится в среду. Среда в этот момент будет мутной из-за клеточных остатков, добавленных с лизатом крови; для осветления среды следует применить асептическое центрифугирование при 15 000 x g в течение по меньшей мере 30 минут. Декантируйте всю прозрачную надосадочную жидкость, стараясь не разрушить осадок. Перенесите в колбу и храните надосадочную жидкость при 4 °С.

*Полутвердые среды* представляют ценность в качестве сред для транспортировки и для оживления больных культур.

Среда «*Sloppy Evans*» состоит из 80 мл сбалансированного солевого раствора с пролином, 0,1 г бактериологического пептона, 0,03 г мясного экстракта, 10 мл промытой эритроцитарной массы из лошадиной крови, 10 мл инактивированной нагреванием фетальной телячьей сыворотки и 0,3 г агара (простого, непитательного). Смешать все ингредиенты, за исключением эритроцитарной массы и фетальной телячьей сыворотки, в колбе или бутылки с завинчивающейся крышкой. Стерилизовать автоклавированием (121 °С в течение 15 минут), охладить до примерно 50 °С и добавить эритроцитарную массу и фетальную телячью сыворотку; хорошо

перемешать и разлить, пока агар в расплавленном состоянии, по подходящим стерильным пробиркам для культур.

*Полутвердая среда Locke, содержащая агар и кровь.* Раствор Locke готовят из 9,2 г NaCl, 0,24 г CaCl<sub>2</sub>, 0,15 г NaHCO<sub>3</sub>, 0,42 г KCl, 1,0 г D-глюкозы и 1000 мл дистиллированной воды. Основа, включающая кровь и агар, состоит из 2,5 г агара (простого, непитательного), 1,0 г бактериологического пептона, 0,5 г NaCl и 100 мл дистиллированной воды. Смешивать семь частей раствора Locke с одной частью основы кровь-агар, довести pH до 7,4 и автоклавировать при 121 °C в течение 15 минут. Оставить охлаждаться примерно до 50 °C и добавить дефибрированную кроличью кровь до концентрации примерно 10%. Тщательно перемешать, затем разлить по стерильным сосудам для выращивания культур.

### **Криоконсервация *Leishmania***

Очень важно обеспечить сохранение организмов как можно скорее после их выделения. Замороженный образец называют стабилатом (stabilate) или консервированной культурой. Криоконсервированные *Leishmania* можно хранить при низкой температуре в механических морозильных камерах (-70°C), в контейнерах с твердым диоксидом углерода (-76°C) или в контейнерах с жидким азотом (-196°C). У каждого метода есть свои недостатки; механические морозильные камеры могут ломаться или может оказаться ненадежной подача электроэнергии; хранение в жидком азоте и диоксиде углерода зависит от регулярности поставок этих продуктов.

Будьте очень осторожны, чтобы не допустить криогенных ожогов и несчастных случаев при работе с контейнерами во время замораживания, хранения или оттаивания образцов. Всегда носите защитные перчатки и надевайте на лицо маску или защитные очки. Берите замороженные пробирки и ампулы щипцами с тупыми концами.

### **Ведение записей**

Ведение записей чрезвычайно важно, и книгу записей о криоконсервации или соответствующую карту необходимо хранить. В ней должны содержаться подробное описание образцов, их место в криобанке и краткая история каждого стабилата с его международным кодовым номером. Все пробирки, ампулы и капиллярные трубочки в банке должны быть четко маркированы; любой материал, этикетка которого потеряна, должен быть выброшен.

Тщательно храните записи о фактах удаления материала из криобанка. Материалы не должны быть общедоступными, но должен быть один

человек, на которого возлагается вся ответственность за все, что выдается из банка, и за все, что в него поступает, с сопутствующим ведением записей. Этот человек и один или, возможно, два помощника должны быть единственными людьми, имеющими прямой доступ в банк.

### **Замораживание**

Замораживание *Leishmania* – это простая процедура, не требующая использования сложной аппаратуры. Она выполняется медленно, в присутствии криопротектора.

Используя методы асептики, перенесите измеренный объем культуры в стерильную стеклянную пробирку или другой контейнер, хранящийся на льду. Активно делящиеся промастиготы в логарифмической фазе роста, по-видимому, лучше выживают в условиях замораживания и оттаивания, чем неделящиеся клетки. В идеале минимальная концентрация промастигот в замораживаемых культурах должна составлять 1 миллион на 1 мл. Для стабилатов с более низкими концентрациями требуется больше времени для восстановления в культуре. Добавьте стерильный криопротектор (глицерин, стерилизованный автоклавируванием), чтобы его концентрация составляла 7,5–10% в конечном объеме, или профильтрованный стерилизованный диметилсульфоксид до конечной концентрации 5,0–7,5%. Тщательно перемешайте. Перенесите криозащищенные образцы в стерильные контейнеры, в которых они должны замораживаться. Это могут быть пластиковые пробирки для замораживания на 2 мл (38,0 x 12,5 мм) с герметичными завинчивающимися колпачками, запаянные ампулы из твердого стекла или капиллярные трубочки из стекла или пластика. Не переполняйте контейнеры, они должны быть заполнены не более, чем на две трети. Наклейте на них этикетки и запечатайте. Убедитесь в том, что стеклянные контейнеры надежно запаяны; в противном случае это может привести к сильному взрыву, когда контейнеры будут оттаивать после хранения в жидком азоте. Более безопасно хранить стеклянные контейнеры в паровой фазе над поверхностью жидкого азота, но для этого требуются специальные рефрижераторы с жидким азотом.

Медленно замораживайте контейнеры со стабилатами со скоростью 1 °C в минуту. Это можно сделать несколькими способами:

- Поместите контейнеры в изолированный сосуд, например в стеклянную или металлическую пробирку, окруженную кожухом из толстого полистирола или аналогичного изоляционного материала, около 3 см толщиной. Поместите в морозильную камеру (-70 °C) на ночь.

- Охладите образцы до 4 °С и храните их при этой температуре минимум в течение 1 часа; при необходимости их можно оставить на ночь. Перенесите в морозильную камеру (-20 °С) и оставьте на 24 часа; затем перенесите в морозильную камеру с температурой -70 °С по меньшей мере на 24 часа. Контейнеры можно хранить при этой температуре постоянно или их можно перенести в жидкий азот (-196 °С) или в твердый диоксид углерода (-76°С).
- Поместите контейнеры в специальный сосуд, который входит в узкую часть сосуда Дьюара с жидким азотом; в парах жидкого азота происходит медленное замораживание в течение 24 часов.
- Можно использовать установки для замораживания с программным управлением, если они доступны. В этом случае скорость замораживания должна быть 1 °С/мин с 25 °С до 2 °С, затем 5°С/мин с 2 °С до -18 °С и 10°С/мин с -18° С до -70°С и ниже.

Быстро перенесите контейнеры с их стабилатами в окончательное место хранения, убедитесь в том, что они не стали теплее во время переноса.

Прежде чем выбрасывать культуры, из которых были получены стабилаты, надо, чтобы произошло оттаивание содержимого одного контейнера каждого замороженного изолята; сделайте из него посев культуры, чтобы проверить жизнеспособность стабилата. Если роста нет, сделайте свежий стабилат из исходной культуры.



---

## Приложение 3.

# Рекомендованные ВОЗ определения случаев заболеваний

### **Висцеральный лейшманиоз**

#### *Клиническое описание*

Болезнь с продолжительной перемежающейся лихорадкой, спленомегалией и потерей веса тела в качестве основных симптомов. В эндемичных малярийных районах наличие висцерального лейшманиоза должно быть заподозрено, если лихорадка (жар) продолжается более 2 недель и нет реакции на применение противомалярийных лекарств (предполагается, что устойчивая к лекарствам малярия тоже принимается во внимание).

#### *Лабораторные критерии диагностики*

- Положительные паразитологические показатели (окрашенные мазки из костного мозга, селезенки, печени, лимфатических узлов, крови или культуры организма, полученной из биопсийного или аспирационного материала); и
- положительные серологические тесты (IFAT, ELISA, rK39, прямая реакция агглютинации);
- положительная PCR и другие методы.

#### *Классификация случаев заболеваний по операционному определению ВОЗ*

Случай висцерального лейшманиоза – это человек, демонстрирующий клинические признаки (главным образом продолжительная нерегулярная лихорадка, спленомегалия и потеря веса тела), подтверждаемые данными серологических и/или паразитологических тестов<sup>11</sup>.

---

<sup>11</sup> WHO. *Recommended surveillance standards*, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 1999.

## **Посткалаазарный кожный лейшманиоз (PKDL)**

Необходимы особые усилия, чтобы выявить случаи PKDL в сообществе, поскольку у пациентов с PKDL только кожные проявления болезни и они обычно не обращаются в клиники или обращаются только к специалистам по кожным заболеваниям. PKDL может быть спутан с олигобациллярной или мультибациллярной лепрой. Кожные поражения также могут маскировать другие кожные патологии.

### *Классификация случаев заболеваний<sup>12</sup>*

**Вероятный PKDL:** пациент из района, эндемичного по кала-азар, с множественными гипопигментированными пятнами, папулами, бляшками или узелками без потери чувствительности. **Подтвержденный PKDL:** пациент из района, эндемичного по кала-азар, с множественными гипопигментированными пятнами, папулами, бляшками или узелками, с положительными результатами паразитологического или PCR-тестов с использованием мазков из надрезов на коже или биопсийных проб.

## **Кожный лейшманиоз**

### *Клиническое описание*

Появление одного или большего числа поражений обычно на открытых частях тела. Лицо, шея, руки и ноги – наиболее часто поражаемые участки. В месте инокуляции появляется узелок, который может увеличиться и преобразоваться в хроническую незаживающую язву. Язва на этой стадии остается в течение различных промежутков времени, прежде чем наступает исцеление, и обычно оставляет вдавленный рубец. Могут наблюдаться другие, нетипичные формы. У некоторых индивидуумов определенные штаммы могут диссеминировать и вызывать поражения слизистых оболочек. Эти последствия затрагивают носоглоточные ткани и могут быть обезображивающими.

### *Лабораторные критерии диагностики*

- Положительные результаты паразитологического исследования (окрашенный мазок или культура, полученные из поражения);
- только кожно-слизистый лейшманиоз: положительные серологические тесты (IFAT, ELISA).

---

<sup>12</sup> WHO/SEARO. *Indicator toolkit for the visceral leishmaniasis elimination initiative*. New Delhi, 2010.

*Классификация случаев заболеваний по операционному определению ВОЗ<sup>13</sup>*

Случай кожного лейшманиоза – это человек, у которого обнаруживаются клинические признаки (поражения кожи или слизистых оболочек) с паразитологическим подтверждением диагноза (положительный мазок или культура) и/или в случае только кожно-слизистого лейшманиоза с серологическим подтверждением диагноза.

---

<sup>13</sup> WHO. Recommended surveillance standards, 2nd ed, Geneva, 1999, WHO/CDS/CSR/ISR/99.2.



---

## Приложение 4.

# Процедуры аспирации селезенки и классификация паразитов

Аспирация селезенки должна выполняться только при следующих условиях:

- признаки активного кровотечения (например, носовое кровотечение, ректальное кровотечение, гематомы на коже);
- желтуха (потенциальный маркер дисфункции печени);
- беременность;
- селезенка открыто прощупывается;
- плохое общее состояние (например, сердечно-сосудистый шок, помрачение сознания);
  - отсутствие биологических противопоказаний:
- тяжелая анемия (гемоглобин  $\leq 5$  г/л);
- разность в протромбиновом времени между пациентом и контролем  $> 5$  сек.;
- число тромбоцитов  $< 40\,000$ /мл;
  - быстрый доступ к переливанию крови в случае кровотечения.

Две важные предпосылки безопасности процедуры – это быстрота, то есть чтобы игла оставалась внутри селезенки менее 1 сек.; и точность, то есть оси входа и выхода аспирационной иглы должны быть идентичными, чтобы избежать разрыва капсулы селезенки.

Процедура выполняется следующим образом:

1. Вымыть три предметных стекла и сделать на них пометки, указав имя пациента, дату и слова «аспират селезенки». Подготовить культуральную среду (если это возможно) и сделать такие же пометки, как на предметных стеклах. Присоединить иглу 1<sup>1/4</sup> дюйма  $\times$  21 калибр (32  $\times$  0,8 мм) к шприцу на 5 мл. Разместить все предметы на прикроватном столике.

2. Информировать пациента о предстоящей процедуре. Вновь проверить все клинические и биологические противопоказания. Пальпировать селезенку и пометить ручкой ее края на животе больного. По соображениям безопасности селезенку следует пальпировать по меньшей мере на 3 см ниже края ребра при выдохе. С помощью пропитанного спиртом тампона протереть кожу в месте аспирации и дать коже высохнуть.
3. Иглой 21 калибра (0,8 мм), прикрепленной к шприцу на 5 мл, проколоть кожу в середине, между краями селезенки на 2–4 см ниже края ребра. Направить иглу краниально под углом 45° к абдоминальной стенке. Истинная аспирация производится следующим образом: оттянуть поршень шприца назад до отметки около 1 мл, чтобы произвести отсасывание, и быстрым движением внутрь и обратно ввести иглу в селезенку на полную глубину иглы и затем полностью удалить, сохраняя извлеченную жидкость.
4. Если пациентами являются маленькие беспокойные дети, нужны два помощника, чтобы держать ребенка (руки должны быть сложены на груди, рубашку следует поднять, чтобы ребенок не видел процедуру, таз следует крепко держать). Проведите аспирацию в один этап, используя те же ориентиры, углы и отсасывание, которые описаны в стадии 3, все нужно делать одним быстрым движением. Введение иглы должно быть согласовано по времени с дыханием пациента – так, чтобы диафрагма не двигалась; это следует делать во время фиксированного выдоха, если ребенок плачет. Из селезенки извлекается лишь очень небольшое количество вещества, но этого достаточно для получения культуры и мазка.
5. Если доступна культура: *медленно оттянуть* поршень назад до отметки 2–3 мл и, соблюдая условия стерильности, ввести иглу в пробирку, содержащую культуральную среду и *резко протолкнуть* поршень, чтобы содержимое иглы попало на боковые стенки пробирки. Если необходимо, повторять эту процедуру один или два раза до тех пор, пока вещество селезенки станет видимым в пробирке. Закрыть пробирку крышечкой и перевернуть, чтобы смыть вещество со стенок пробирки. Повторить процедуру со второй пробиркой с культуральной средой. Очень важно соблюдать стерильность во время проведения всех процедур.
6. Аккуратно перенести вещество (или дополнительный материал, если доступна культура) на предметные стекла,

придерживая кончик иглы на поверхности стекла. Немедленно равномерно размазать вещество иглой на поверхности стекла, применяя линейные (не круговые) движения. Мазок должен быть несколько тоньше, чем плотная пленка крови в случае малярии. Отвести иглу и использовать ее кончик для получения дополнительного вещества из кончика шприца и распределения его на предметных стеклах. Дополнительное вещество, находящееся на краю поршня, можно нанести прямо на предметное стекло и размазать. Дать стеклам высохнуть.

7. Записать время аспирации в карте пациента со следующими инструкциями: «Записывать частоту пульса и кровяное давление каждые полчаса в течение 4 часов, затем ежедневно в течение 6 часов. Пациент должен оставаться в постели в течение 12 часов». Необходимо убедиться в том, что пациент понимает инструкции. Внести описание процедуры в записи и расписаться.
8. Отнести предметные стекла (и культуральную среду) в лабораторию. Стекла окрашивают красителем Гимза, как при исследовании тонкой малярийной пленки, и изучают под иммерсионным маслом. Средняя плотность амастигот классифицируется следующим образом<sup>14</sup>:
  - 6+: > 100 паразитов в поле зрения (обнаруживаемых с помощью 10 х окуляра и 100 х линзы в иммерсионном масле)
  - 5+: 10–100 паразитов в поле зрения
  - 4+: 1–10 паразитов в поле зрения
  - 3+: 1–10 паразитов на 10 полей зрения
  - 2+: 1–10 паразитов на 100 полей зрения
  - 1+: 1–10 паразитов на 1000 полей зрения
  - 0: 0 паразитов на 1000 полей зрения

Классификация паразитов полезна по нескольким причинам. Она повышает чувствительность процедуры обнаружения паразитов, дает возможность получить объективный показатель скорости реагирования на лечение, позволяет быстро установить различие между медленно реагирующими и нереагирующими пациентами и дает возможность определить паразитарную нагрузку, что очень полезно при проведении исследований.

---

<sup>14</sup> Адаптировано по Chulay JD, Bryceson AD. Количественное определение амастигот *Leishmania donovani* в мазках аспиратов селезенки, взятых у пациентов с висцеральным лейшманиозом. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1983; 32: 475–9.



---

## Приложение 5.

# Выполнение диагностического экспресс-теста гК39<sup>15</sup>

Достоинство экспресс-теста для диагностики висцерального лейшманиоза – это его простота. Доступны несколько вариантов теста с антигеном гК39. Лаборанты должны всегда внимательно читать текст листовки-вкладыша в упаковке и следовать инструкциям изготовителя. Это особенно важно в отношении типа применяемого образца: сыворотка или цельная кровь. Некоторые варианты можно применять только с сывороткой, тогда как другие можно применять с цельной кровью, взятой из пальца.

### Процедура выполнения теста

Всегда обращайтесь к представленным изготовителем спецификациям.

В целом процедура выполнения теста такова (рисунок А5.1):

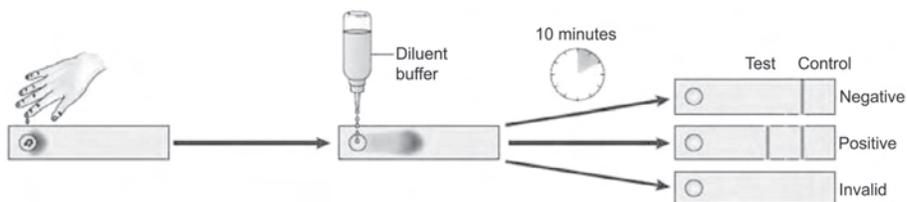
1. Извлеките тест-полоску из пакета и поместите на плоскую поверхность.
2. Нанесите определенное количество взятого у пациента образца (сыворотки или цельной крови из пальца) на прокладку с адсорбентом на нижней части полоски.
3. Добавьте предусмотренное количество надлежащего буферного раствора.
4. Оцените результат теста через 10–20 минут в соответствии с инструкциями изготовителя.

---

<sup>15</sup> Специальная программа ЮНИСЕФ/ПРООН/Всемирного банка/ВОЗ по исследованию и подготовке специалиста по борьбе с тропическими болезнями. *Применение экспресс-тестов для диагностики висцерального лейшманиоза*. Второе издание, Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2008 год.

Рисунок А5.1.

### Процедура выполнения диагностического экспресс-теста гКЗ9



Для некоторых вариантов теста требуется несколько иная процедура, например:

1. Возьмите пробирку или микротитрационный планшет с U-образным дном.
2. Добавьте требуемое количество буферного раствора в пробирку или лунку.
3. Добавьте требуемое количество образца (крови или сыворотки) в пробирку или лунку и смешайте.
4. Погрузите тест-полоску в смесь буферного раствора и образца.
5. Оцените результат теста через 10–20 минут в соответствии с инструкциями изготовителя.

### Факторы, которые необходимо принимать во внимание для оптимального применения диагностических экспресс-тестов

- Необходим четкий организационный план для оценки положительных и отрицательных результатов теста.
- Необходимо следовать стандартам безопасности и соблюдать меры предосторожности при работе с образцами крови и другими жидкостями организма.
- Обеспечить надлежащие условия хранения.
- Не применять поврежденные тест-наборы или тест-наборы с истекшим сроком годности.
- Строго следовать инструкциям изготовителя.
- Использовать тест-наборы в пределах 1 часа после извлечения из пакета.
- Оценивать результаты в пределах промежутка времени, указанного изготовителем.
- Не применять тест-набор повторно.

### Интерпретация результатов теста

**Положительный результат.** Если линии появляются и в контроле, и в тесте, это означает, что в тестируемом образце имеются антитела

против рекомбинантного антигена K39 *Leishmania*. Даже едва видная линия должна оцениваться как положительный результат.

**Отрицательный результат.** Если линии появляются только в контроле, это означает, что в образце пациента нет никаких антител против рекомбинантного антигена K39 *Leishmania*.

**Ошибочный результат.** Если в контроле не появляется никаких линий, необходимо тестировать свежий образец, взятый у пациента, с применением новой тест-полоски.

## **Преимущества и недостатки теста гK39**

### **Преимущества**

- Тест легко выполняется при минимальной подготовленности персонала.
- Для выполнения теста не требуется лаборатория.
- Может выполняться с образцами цельной крови, взятой из пальца, сыворотки или плазмы.
- Тест-наборы могут транспортироваться и храниться при температуре окружающей среды (до 30 °С).
- Результаты теста становятся известными в течение 10–20 минут.

### **Недостатки**

- Тест не позволяет выявить различия между активными случаями заболевания и рецидивами ранее лечившихся случаев. Поэтому интерпретация результатов теста всегда должна сопровождаться клинической идентификацией случая заболевания.
- У пациентов с запущенной ВИЧ-инфекцией отрицательный результат теста не исключает диагноза висцерального лейшманиоза.



## Приложение 6.

# Стоимость лекарств, применяемых в настоящее время для лечения лейшманиоза

Таблица А6.1.

Цены на лекарства (январь 2010 год)

Соединение	Коммерческое наименование и производитель	Информация о цене <sup>а</sup>
Амфотерицина В дезоксихолат	Различные названия в разных странах	Информация различается, но медианная цена – 7,5 долл. США за 1 флакон на 50 мг <sup>б</sup>
Липосомальный амфотерицин В	AmBisome®, Gilead, США Единственный источник	Цена, установленная по договоренности с ВОЗ, 18 долл. США за 1 флакон на 50 мг <sup>с</sup>
Милтефозин	Impavido®, Paladin, Канада Единственный источник	Цены, установленные по договоренности с ВОЗ <sup>д</sup> : Для взрослых: 45,28–54,92 евро за 56 (50 мг) капсул Для детей: 34,36–39,3 евро за 56 (10 мг) капсул
Паромомицин	Паромомицин, Gland Pharma, Индия Единственный источник	Приблизительная цена 15 долл. США за лечебный курс для взрослого человека в течение 21 дня
Стибоглюконат натрия (SSG)	Pentostam®, GSK	66,43 английских фунта за флакон на 100 мл, 100 мг/мл
Одобренный ВОЗ генерический стибоглюконат натрия	SSG, Albert David, Индия Единственный источник	5,65 евро за флакон на 30 мл – 100 мг/мл <sup>е</sup>

Меглумина антимионат	Glucantime®, Aventis Единственный источник	Цена, установленная по договоренности с ВОЗ: 1,2 долл. США за флакон на 5 мл – 81 мг/мл
----------------------	---	---

- <sup>a</sup> Цены, назначенные производителями в первоначально установленной валюте.
- <sup>b</sup> ЮНИСЕФ. *Источники и цены выбранных лекарств для детей*, второе издание, 2010 год.
- <sup>c</sup> Цена, действующая до декабря 2010 года. Цена должна пересматриваться ежегодно, максимальная цена 20 долл. США за флакон.
- <sup>d</sup> Цены зависят от размера заказа.
- <sup>e</sup> Цена указана в Британском национальном фармакологическом справочнике 59.
- <sup>f</sup> Действительны для правительств, организаций, входящих в состав Организации Объединенных Наций, и неправительственных организаций.

Информация о доступе к лекарствам, цены на которые установлены по договоренности с ВОЗ, см. по адресу: [www.who.int](http://www.who.int).

Примечание: цены устанавливаются компаниями в указанных валютах, которые остаются неизменными, чтобы избежать возможного варьирования.

Таблица А6.2.

**Цены за лечение висцерального лейшманиоза (январь 2010 года)**

Соединение	Режим лечения	Стоимость лекарства в долл. США <sup>a</sup>
L-Amb 10 мг/кг	1 день	126
L-Amb 20 мг/кг	2-4 дня	252
Амфотерицина В дезоксихолат 1 мг/кг (через день)	30 дней	20
MF 100 мг/день	28 дней	65–150
PM 15 мг/кг/день	21 день	15
SSG 20 мг/кг/день	30 дней	55,8
MA 20 мг/кг/день	30 дней	59,3
L-Amb 5 мг/кг + MF 100 мг/день	8 дней	88,2–109,5
L-Amb 5 мг/кг + PM 15 мг/кг/день	11 дней	79
MF 100 мг/день + PM 15 мг/кг/день	10 дней	30,2–60,7
(SSG 20 мг + PM 15 мг)/кг/день	17 дней	44

<sup>a</sup> Для пациента весом 35 кг. Расчеты цен для SG и MF основаны на обменном курсе валют 1 евро = 1,41 долл. США (28 января 2010 года). Диапазон цен за милтефозин зависит от объема заказа. Цена основана на генерическом SSG.

L-Amb = липосомальный амфотерицин В, MF = милтефозин, PM = паромолицин, SSG = стибоглюконат натрия, MA = меглумина антимионат

Таблица А6.3.

**Цены за лечение кожного лейшманиоза (январь 2010 года)**

Соединение	Режим лечения	Стоимость лекарства в долл. США <sup>а</sup>
системный SSG, 20 мг/кг/день	20 дней	37,2
SSG , вводимый внутрь поражения <sup>б</sup>	До исцеления поражения	12
МА системный, 20 мг/кг/день	20 дней	39,5
МА , вводимый в поражение <sup>б</sup>	До исцеления поражения	13,2
Пентамидин	До 4 месяцев	Бесплатно (программа пожертвований)

<sup>а</sup> Для пациента весом 35 кг. Цены на стибоглюконат натрия рассчитаны на основе курса обмена валют 1 евро = 1,41 долл. США (28 января 2010 года). Цена основана на генерическом SSG.

<sup>б</sup> По оценкам, стоимость лечения, проводимого путем введения лекарства в поражение, обычно составляет треть системного лечения SSG = стибоглюконат натрия, МА = меглубина антимионат.



---

---

Настоящий доклад содержит рекомендации по применению новых схем лечения висцерального и кожного лейшманиоза, рекомендации по применению диагностических экспресс-тестов, подробную информацию по лечению сочетанной инфекции Leishmania-ВИЧ, а также рассмотрение социальных факторов и изменения климата в качестве факторов риска, обуславливающих расширение масштабов распространения болезни.

Рекомендации в области научных исследований включают углубление эпидемиологических знаний о болезни и проведение клинических исследований, цель которых – восполнить отсутствие научно обоснованных схем лечения кожного, кожно-слизистого лейшманиоза и посткалаазарного кожного лейшманиоза (PKDL).

Настоящий доклад не только содержит четкое руководство по претворению в жизнь программ борьбы с лейшманиозом, но призван также повысить степень осведомленности относительно глобального бремени лейшманиоза и игнорирования этой болезни. В докладе приводятся рекомендации по созданию национальных программ контроля и содержится подробное описание стратегических подходов к борьбе с лейшманиозом. Работа Комитета экспертов отражает самые последние научные разработки и другие соответствующие события в области изучения лейшманиоза, которые могут приниматься во внимание государствами-членами при создании национальных программ и принятии решений в области общественного здравоохранения.

