

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

POLYETIOLOGIC FORMS OF CHRONIC VIRUS HEPATITES – FROM PATHOGENESIS TO THERAPY

D.Ye. Telehin

SUMMARY. Pathogenesis of polyetiologic forms of chronic virus hepatitis is analysed basing on the

literature review. Interference of viruses of hepatitis B, C and D, features of immune response, in particular, interferon genesis of macroorganism is shown. Basing on this, therapeutical approaches and predictors of recovery are summarized.

Key words: hepatitis B, C, D, polyetiologic forms of chronic virus hepatitis.

© Бондаренко А.М., 2008
УДК [616.9+616:576.8]:[616-07+616-08]

А.М. Бондаренко

СУЧАСНА ДІАГНОСТИКА І ТЕРАПІЯ ВІСЦЕРАЛЬНОГО ЛЕЙШМАНІОЗУ

Криворізька інфекційна лікарня № 1

Наведені дані про клінічну симптоматику та сучасні методи лабораторної діагностики (паразитологічні, імунологічні, в тому числі експрес-методи, та генетичні) вісцерального лейшманіозу (ВЛ). Детально описано сучасну етіотропну терапію ВЛ. Наведені дані про ефективність, дозування, режими введення, побічні ефекти, особливості застосування та підбір протипаразитарних препаратів при ВЛ.

Ключові слова: вісцеральний лейшманіоз, діагностика, лікування.

Сьогодні в клінічній практиці все частіше почали з'являтися випадки інфекційних і паразитарних захворювань, не ендемічних для України й суміжних з нею регіонів. Недостатній клінічний досвід в неендемічних регіонах з діагностики і терапії тропічних хвороб, а також практично повна відсутність у вітчизняній охороні здоров'я діагностичних систем і препаратів для етіотропної терапії більшості тропічних хвороб стає загрозливою проблемою для здоров'я і життя пацієнтів. Враховуючи досить велику поширеність у світі ВЛ, наявність на території України специфічного переносника, ендемічність цієї хвороби для ряду територіально близьких до України держав, а також те, що привізні випадки ВЛ в Україні вже не поодинокі, тяжкість захворювання і серйозні проблеми в його лікуванні, а також те, що ВЛ є і СНІД-індикаторним захворюванням, стає необхідним

детальне висвітлення діагностики і терапії цієї інфекції [1-3].

Збудником ВЛ є *Leishmania donovani* (L.d.) – представник роду найпростіших, має чотири підвиди, домінуючі на певних територіях: *L.d. donovani* (індійський варіант, або «кала-азар» – антропоноз); *L.d. infantum* (середземноморсько-середньоазіатський тип – зооноз); *L.d. archibaldi* (східно-африканський тип – зооноз, рідше антропоноз) і *L.d. chagasi* (південно-американський тип – зооноз) [3-5]. Тому одним з найважливіших етапів діагностики ВЛ є збір епіданамнезу з урахуванням інкубаційного періоду, що становить при ВЛ від 15 діб до 10-12 міс., але іноді подовжується до 2-3 років. ВЛ в ендемічних районах має виражену сезонність – ранню весну або пізню осінь. Захворюваність на ВЛ сьогодні спостерігається у 88 країнах на всіх континентах у тропічному, субтропічному і в ряді випадків у помірному поясі, за винятком Австралії, південного узбережжя Тихого океану і південно-східної Азії [3-9]. Більше 90 % випадків ВЛ реєструється в Індії, Бангладеш, Непалі й Судані, а на частку Індії припадає 50 % світової захворюваності ВЛ [3, 4]. Для країн колишнього СРСР ендемічними були Середня Азія і Закавказзя [2-4]. В Україні і прилеглих до неї регіонах, з урахуванням наявності в них специфічних переносників (москітів) і потенційного природного резервуару для ВЛ (ли-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

сиць), раніше вже реєструвалися випадки інфікування [1, 2].

Слід особливо наголосити, що на сьогодні профілактика у вигляді вакцинації, пасивної імунізації та превентивної хіміотерапії ВЛ не розроблені!

Клінічний синдромокомплекс ВЛ достатньо чітко окреслений і має характерні прояви. У клініці недуги розрізняють 3 основні періоди: початковий; повного розвитку хвороби (анеміко-сплено-мегалічний) і за відсутності ефективної терапії – кахектичний.

Як правило, до початку характерних клінічних проявів ВЛ у місці укусу москіта й проникнення в тканини лейшманій через декілька днів або тижнів утворюється «первинний афект» у вигляді блідо-рожевого, злегка пігментованого горбика. Потім первинний афект, як правило, безслідно зникає протягом 1-2 тиж. У початковому періоді з'являються і поступово наростають характерні симптоми хвороби.

Основний синдромокомплекс при ВЛ характеризується: поступовим початком, тривалою хвилеподібною гарячкою неправильного типу, поступовим наростанням її інтенсивності до фебрильних і навіть гектичних цифр і паралельно з цим наростанням інтоксикації, лімфаденопатією (не завжди вираженою), поступовим і неухильним збільшенням (за відсутності хіміотерапії) розмірів печінки й селезінки, причому значнішим збільшенням селезінки (аж до досягнення нею малого тазу), поступовим значним ущільненням цих органів. Як правило, навіть при великому збільшенні селезінки вона практично неболюча, але іноді можуть відзначатися тупі болі в лівій половині живота.

У період розпалу ВЛ протягом декількох тижнів у хворих відзначаються наростаюча блідість шкірних покривів, пов'язана з анемією, виражена інтоксикація, слабкість і адинамія, поступова втрата маси. Необхідно відзначити, що іноді в клінічному синдромокомплексі протягом перших 2-3 міс. може не бути гарячки! Більшою мірою це стосується дітей [3, 4] та істотно утруднює діагностику ВЛ навіть в ендемічних районах.

Незважаючи на схожість клініки ВЛ при різних регіональних типах у ній можуть спостерігатися відмінності. Так, в окремих осіб у зв'язку з ураженням надниркових залоз при індійському типі ВЛ може різко посилюватися пігментація шкіри. Також при кала-азарі у хворих може відмічатися петехіальна висипка у зв'язку з геморагічним син-

дромом, зумовленим вираженою тромбоцитопенією, нерідко спостерігається також висип у вигляді лейшманодів (невеликих вузликів, еритемних плям, папілом). При розгорненій клінічній картині кала-азару можуть розвиватися виразково-некротичні зміни в ротоглотці й порожнині рота, а також гнійні ураження шкіри та м'яких тканин у вигляді множинних пустул, фурункульозу і нерідко абсцесів, що пов'язано з наростаючим імунодефіцитом у зв'язку з прямим ураженням лейшманіями системи фіксованих макрофагів (СФМ), вираженою лейкопенією та агранулоцитозом. Також при індійському типі ВЛ у хворих навіть після тривалої ремісії, через декілька місяців (іноді через 1 рік) на шкірі можуть з'являтися лейшманодиди, описані вище чи у вигляді ділянок зниженої пігментації, що зберігаються протягом декількох місяців, років або десятиріч. Необхідно відзначити, що в цих елементах можна виявити життєздатні амастиготи лейшманій.

За відсутності ефективної етіотропної терапії, як правило, настає 3-й – кахектичний період, який практично завжди протягом 6-24 міс. закінчується смертю. У цьому періоді всі характерні клінічні симптоми ВЛ досягають свого максимуму. Разом з цим, зазначений період характеризується вираженою адинамією, прогресивною та різкою втратою маси тіла, а також значним зниженням тонуусу скелетних м'язів.

Ускладнення ВЛ: гнійно-септичні; агранулоцитоз; пневмонія; ентероколіт; нефрит; ДВЗ-синдром; набряк гортані; гангренозні процеси в кишечнику; виразковий або некротичний гінгівіт, стоматит, нома.

Нині в ендемічних з ВЛ країнах, що розвиваються, від нього помирають близько 60 000 осіб щорічно [7]. Випадки спонтанного одужання при середземноморсько-середньоазіатській формі винятково рідкісні, а при кала-азарі не перевищують 17 % [3, 4]. Після перенесеного ВЛ у хворих формується стійкий імунітет, за винятком хворих з імунодефіцитом [3, 6, 10].

Лабораторна діагностика. При загальноклінічних лабораторних дослідженнях у гемограмі відзначається поступово, але прогресивно наростаюча анемія, що характеризується одночасним і паралельним зниженням рівня еритроцитів і гемоглобіну аж до дуже низьких показників. Так, рівень гемоглобіну може знижуватися до 40 г/л, а еритроцитів – нижче 2,0 Т/л. Одночасно з анемією виявляється також прогресуюча тромбоцитопенія до 20-30 Г/л і лейкопенія, аж до 0,6 Г/л. У гемо-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

грамі визначається виражений агранулоцитоз на фоні різкого переважання мононуклеарів (лімфоцитів і моноцитів) до 70-90 %, також реєструється анеозинофілія і різке прискорення ШОЕ до 40-50 мм/год і вище. Це обумовлено супресорним впливом лейшманій і продуктів їх життєдіяльності на гемопоез, прямим пошкодженням макрофагальної системи при внутрішньоклітинній інвазії лейшманій в гістіоретикулоцити. У разі гнійно-септичних ускладнень, а також гнійно-некротичних процесів у гемограмі хворих має місце нормалізація лейкоформули, може з'являтися істинний нейтрофіліоз з лейкоцитозом. У протейнограмі відзначається виражена гіпер-γ-глобулінемія (50 % і вище від рівня загального білка), обумовлена активацією СФМ, а також відносна гіпоальбумінемія.

Діагностика спрямована на виявлення, виділення й ідентифікацію збудників ВЛ. У даний час в діагностиці ВЛ залишається актуальним і зберігає домінуючі позиції дослідження зразків кісткового мозку, а також біопсійного матеріалу з лейшманоїдів, лімфовузлів, печінки і селезінки, використовуючи світлову мікроскопію – паразитоскопію із забарвленням препаратів гематоксилін-еозином. У деяких випадках лейшманій також можна знайти при дослідженні товстої краплі або мазка крові, що використовується для діагностики малярії. В забарвлених препаратах можна знайти амастиготи лейшманій, розташовані як позаклітинно, так і усередині клітин

макрофагального ряду (мал. 1). Необхідно відзначити, що не у всіх пацієнтів з ВЛ можна виявити наявність паразита при мікроскопії зразків кісткового мозку [11]. Навіть у період розпалу ВЛ лейшманії можуть виявлятися тільки в декількох клітинах забарвленого препарату пунктату кісткового мозку. Тому украй важлива детальна і пильна мікроскопія всього препарату. Украй важливо використовувати для діагностики мікроскопи з якісною оптикою і системою освітлення, широкопольними окулярами, можливістю отримання відеозображення і відеодокументації!

Морфологічно різні підвиди збудників ВЛ не відрізняються. Ідентифікацію лейшманій за необхідності проводять, застосовуючи методи біохімічного дослідження, антигенної презентації за допомогою імунологічних методів, а також генотипування збудника із застосуванням молекулярних методів [11].

Найбільш характерне розташування амастигот лейшманій внутрішньоклітинно в макрофагах (мал. 1). Число лейшманій у макрофагу може досягати 20-30 і більше. Розміри амастигот варіюють від 2 до 5,5 мкм (для порівняння діаметр еритроцита дорівнює 7-9 мкм). Нерідко також відзначається розрив макрофага і вихід з нього амастигот. Після виходу амастигот з клітин СФМ можна знайти їх позаклітинно. Амастиготи мають характерну витягнуту форму з ексцентрично розташованим ядром і кінетопластом, що чітко візуалізується (мал. 1).

Мал. 1. Пунктат кісткового мозку хворої Ш., 32 роки, з вісцеральним лейшманіозом.

Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення 90×10. 1 – макрофаги, заповнені амастиготами лейшманій; 2 – амастиготи лейшманій; 3 – ядро амастиготи; 4 – кінетопласт амастиготи; 5 – еритроцити; 6 – мієлоцит; 7 – лімфоцит; 8 – плазмоцит; 9 – гранулоцити

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Використовуючи можливість позаклітинного росту лейшманій, для діагностики ВЛ застосовують також культуральний метод дослідження – посів крові, кісткового мозку, пунктату лімфовузлів, печінки або селезінки на тверді або рідкі живильні середовища з подальшою ідентифікацією лейшманій за морфологією (мікроскопія), мембранними антигенами (реакція аглютинації (РА), імуноферментний аналіз (ІФА), імунофлюоресцентний аналіз (ІФЛ) або генотипом (полімеразна ланцюгова реакція, ДНК-гібридизація і т.ін.) [6, 7, 12].

На безклітинних середовищах лейшманії культивують при температурі 22-27 °С. На твердих живильних середовищах лейшманії ростуть у вигляді промастигот, які створюють прозорі краплеподібні колонії вже нерідко через 3-4 дні, даючи інтенсивний ріст через 2-4 тиж. В рідких середовищах вони ростуть у вигляді окремих, рухомих промастигот. Найоптимальнішим і найбільш поширеним з безклітинних середовищ для культивування лейшманій на сьогодні є кров'яний агар NNN [4, 13, 14]. Можливе виділення лейшманій з досліджуваного матеріалу і на культурі чутливих клітин (McCoу і ін.), що перевиваються, при температурі 37 °С. У клітинних культурах лейшманії ростуть у вигляді амастигот [4, 13, 14]. Використовується також паразитологічний метод дослідження. Матеріалом від хворих (тим же, як і у разі культурального дослідження) заражають чутливих до лейшманій тварин (хом'яків *Cricetulus griseus* або *Mesocricetus auratus*). Якщо тварини не гинуть, через 15-30 днів їх убивають і з тканин печінки, селезінки і лімфатичних вузлів готують мікропрепарати (мазки або відбитки), які потім фарбують за Романовським-Гімзою і досліджують на наявність лейшманій, використовуючи світлову мікроскопію. Також тканини цих тварин досліджують на наявність лейшманій, використовуючи ІФА, ІФЛ, ПЛР і рідше культуральні методи [4, 6, 11].

Для виявлення антигенів лейшманій у біологічних середовищах, зокрема в сечі пацієнта, сьогодні використовується метод прямої аглютинації (латексний тест), що має важливе діагностичне значення для імунодефіцитних хворих, в яких істотно знижений синтез антитіл, а отже результати імунологічних тестів з детекції специфічних антитіл у крові можуть бути негативними [6, 10, 15]. Крім цього латексний тест використовується для експрес-діагностики ВЛ [6, 15]. Разом з вказаними вище застосовують також імунофлюоресцентний метод виявлення збудника за специфічними антигенами при мікроскопії препаратів біопсійного

матеріалу, взятого від пацієнта, або в препаратах тканин заражених тварин, при паразитологічному методі дослідження.

Для діагностики ВЛ сьогодні застосовуються й молекулярні методи, які все ширше використовуються в клінічній практиці. До цих методів діагностики належать ПЛР у різних технічних модифікаціях, ДНК-гібридизація, метод ДНК-зондів, а також комбінації вказаних методів. Вони дозволяють у біологічних середовищах і тканинах пацієнта й тварин одночасно з детекцією специфічних ділянок ДНК збудника проводити його генотипування. Необхідно вказати, що реальне практичне значення в клінічній практиці має тільки ПЛР, проте і її застосування ще обмежене високою вартістю обладнання і тест-систем [6, 10, 11].

Серологічні (імунологічні) реакції, що використовувались раніше, – реакція непрямой імунофлюоресценції і непрямой гемаглютинації (РНІФ і РНГА) сьогодні практично втратили діагностичне значення. Для діагностики ВЛ зараз використовують сучасні імунологічні методи. Для детекції у крові специфічних антитіл застосовують ІФА, імунохроматографічний аналіз (ІХА) і метод прямої аглютинації у вигляді експрес-тестів («швидких, мобільних» тестів або «діагностичних смужок») [6, 10]. Необхідно враховувати антигенну схожість *Leishmania donovani* з *Trypanosoma cruzi*, а отже і можливість перехресних імунологічних реакцій в осіб, які перебували в Центральній або Південній Америці [6].

Слід вказати, що більшість з наведених вище методів і тестів сьогодні ще не доступні для лабораторій більшості клінік навіть у розвинених країнах. Як і раніше, провідним методом діагностики ВЛ залишається паразитоскопія біопсійного матеріалу пацієнта (кісткового мозку, лімфовузлів, печінки, селезінки).

Диференційна діагностика ВЛ. В ендемічних регіонах діагностика ВЛ не становить особливих труднощів, але, враховуючи високий рівень схожості клініки ВЛ і тропічної малярії, діагностику ВЛ проводять, як правило, після виключення малярії [3, 4, 9, 11]. На початкових етапах ВЛ диференціюють із захворюваннями, що супроводжуються гарячкою, лімфаденопатією і гепатолієнальним синдромом (малярією, тифо-паратифозними захворюваннями, гістоплазмозом, сепсисом, лейкозом, геморагічними гарячками та ін.) Однією з важливих диференційно-діагностичних ознак ВЛ є швидка позитивна динаміка на фоні етіотропної хіміотерапії. Протягом 1-2 діб відбувається швидка нормалізація температури тіла, до кінця

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

терапії відзначається істотне скорочення розмірів селезінки, нормалізація розмірів печінки і відновлення показників гемограми.

Лікування ВЛ. Приступати до лікування хворого на ВЛ потрібно якомога раніше, враховуючи серйозність можливих ускладнень і високу летальність. Раціональне лікування ВЛ стало можливим тільки після розробки і впровадження в клінічну практику органічних сполук п'ятивалентної сурми, що володіють порівняно з препаратами тривалентної сурми меншою токсичністю і вищою ефективністю. Крім препаратів сурми для етіотропної терапії ВЛ застосовується ряд органічних сполук, класифікація яких наведена нижче.

I. *Органічні сполуки сурми:* препарати тривалентної сурми, що не містять сірки – антимонілу калію тартрат, стибофен (фуадин); що містять сірку – антимонілу натрію тіогліколат. Препарати п'ятивалентної сурми: натрію стибоглюконат (пентостам, солюсурмін, солюстибозан, стибінол й ін.); етилстибамін (неостибозан, астарил, стибосамін); стибаміну глікозид (неостам); естибамінат сечовини (аміностибурема, карбостибамін, стибурема); меглюміну антимоніат (глюкантим).

II. *Ароматичні діамідини:* стильбамідину ізотіонат (стибамідин); пентамідину ізотіонат (пентамідин, пентакаринат, ломідин).

III. *Антибіотики:* амфотерицин В; ліпосомальний амфотерицин В (Am-Biosome, Abelcet).

IV. *Похідні фосфохоліну:* гексадецилфосфохолін (мілтефосин, імпа-відо).

V. *Акридини:* алопуринол (алопуринол, алопур, мілурит, зилоприм та ін.).

Незважаючи на достатньо широкий спектр етіотропних хіміопрепаратів, основними засобами, які нині використовуються для терапії ВЛ, є органічні сполуки п'ятивалентної сурми (натрію стибоглюконат і меглюміну антимоніат), ароматичні діамідини (пентамідину ізотіонат), ліпосомальний амфотерицин В і похідні фосфохоліну (гексадецилфосфохолін). Сьогодні з урахуванням появи і зростання рівня резистентності лейшманій до хіміотерапії препаратами сурми, препарати для етіотропного лікування ВЛ розділені на 2 лінії. До препаратів 1-ї лінії відносять сполуки п'ятивалентної сурми, які використовують як стартову етіотропну терапію ВЛ у випадках, коли не передбачається резистентність лейшманій до препаратів сурми. До цієї групи відносять амфотерицин В і його ліпосомальні форми [16, 17]. Як препарати 2-ї лінії використовуються ароматичні діамідини (пентамідин), а також похідні фосфохоліну (імпа-

відо) [18]. Вони застосовуються у разі неефективності або непереносності препаратів сурми. Проте ароматичні діамідини більш токсичні порівняно зі сполуками сурми, що істотно обмежує їх використання, а вживання похідних фосфохоліну сьогодні обмежено новизною препаратів, клінічними випробуваннями, а також реєстрацією і дозволом, що ще продовжуються, для вживання сьогодні тільки на території Індії [8, 9, 19]. Необхідно відзначити, що сьогодні імпавідо – єдиний ефективний пероральний хіміопрепарат для терапії ВЛ, що має низьку токсичність, невисоку вартість і володіє, за даними клінічних випробувань, високою активністю відносно резистентних до препаратів сурми лейшманій [8, 19].

Препарати п'ятивалентної сурми (Sb⁵⁺). Натрію стибоглюконат (пентостам, солюсурмін, солюстибозан, міостибін, солюстин, стибатин, стибінол) – натрієва сіль комплексної сполуки Sb⁵⁺ і глюконової кислоти. Солюсурмін (містить 21-23 % Sb⁵⁺) випускається у вигляді 20 % стерильного розчину в ампулах по 10 мл. Препарат вводять внутрішньовенно (в/в) або за неможливості в/в введення – підшкірно (п/шк) у вигляді 20 % розчину щоденно. При терапії ВЛ солюсурмін дорослим вводиться в дозі 100 мг/кг/добу. Дітям препарат вводять в дозі 100-120-150 мг/кг/добу. У дітей добова доза препарату залежить від віку і стану дитини. Дітям до 7 років без явищ дистрофії препарат вводять у дозі 150 мг/кг/добу, а з ознаками дистрофії – 120 мг/кг/добу. Дітям віком від 7 до 16 років солюсурмін вводять у дозі 100-120 мг/кг/добу [3, 4]. Дорослим необхідну добову дозу вводять у 2 прийоми, дітям – одноразово. Препарат повинен вводитися щодня без перерв. Спочатку вводять 1/3 необхідної розрахункової добової дози, потім протягом 3-4 днів добову дозу поступово збільшують до повної. Для різко ослаблених дітей з тяжким перебігом ВЛ початкова доза препарату може складати 10-20 мг/кг/добу і поступово щодня збільшується на 10 мг/кг/добу, досягаючи необхідної через 6-10 днів [3, 4, 20].

Якщо після 7-8 ін'єкцій солюсурміну значного поліпшення в стані хворих не настає, то дозу для дітей слід збільшити до 150 мг/кг, а для дорослих – до 120 мг/кг або перейти на препарати з 2-ї резервної лінії. Курс терапії продовжується не менше 15-20 днів, але за відсутності повного клінічного ефекту може бути продовжений до 28-30 днів. При клініко-лабораторному рецидиві ВЛ курс терапії препаратом повторюють.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Пентостам випускається у вигляді стерильного стійкого розчину у флаконах по 6 і 100 мл, що містять в 1 мл 100 мг Sb^{5+} . Пентостам вводять щодня в/в або в/м у дозі 10-20 мг/кг Sb^{5+} (0,1-0,2 мл/кг), але не більше 850 мг (8,5 мл). В/в введення проводять поволі і необхідну дозу препарату вводять протягом не менше 5 хвилин [3, 4, 20, 21]. Мінімальний курс терапії – 20 днів [4, 21]. Раніше використовували інші режими терапії ВЛ – дорослим препарат вводили щодня в/в або в/м – по 6 мл. Курс лікування становив 6-10 ін'єкцій [4].

Солюстибозан випускається у вигляді водного розчину в ампулах, що містять в 1 мл 20 мг Sb^{5+} . Препарат вводять в/м або в/в щодня або через день. Перша доза на ін'єкцію 6 мл, подальші – 12 мл в день. Курсова доза – 120 мл.

Щоб уникнути плутанини, необхідно особливо вказати, що для одних препаратів сурми розрахунок дози ведеться власне за діючою речовиною, а для інших – за ваговим вмістом у діючій речовині власне сурми. Для солюсурміну розрахунок дози ведеться власне за стибоглюконатом натрію, а при використанні пентостаму – за змістом в ньому Sb^{5+} (21-34 % молярної маси стибоглюконату натрію), а отже, дозування солюсурміну і пентостаму для терапії ВЛ практично еквівалентні.

Глюкантим – препарат Sb^{5+} . Випускається в ампулах по 5 мл (кожна ампула містить 1,5 г антимоніату N-метилглюкаміну). У групі препаратів органічних сполук сурми володіє низькою токсичністю. Його застосовують з розрахунку 60 мг/кг маси хворого на добу. При цьому в 1-й день вводять 1/4 добової дози, у 2-й – 1/2, в 3-й – 3/4 дози, а починаючи з 4-го – повну дозу. Препарат вводять глибоко в/м. Повний курс лікування включає від 10 до 15 ін'єкцій (з них 8-12 повною дозою). Якщо після цього лікування виявилось недостатнім, а препарат добре переноситься, то повторний курс проводять через 4-6 тижнів такими ж або більш високими дозами (до 100 мг/кг в день). При південноамериканському типі ВЛ проводять повторний протирецидивний курс глюкантимом через 4-6 тиж. після закінчення його первинного курсу за відсутності токсичної дії препарату в дозах і режимі, аналогічних першому курсу.

Побічні ефекти препаратів і особливі вказівки для препаратів сурми. Нейро-, гепато-, нефро- і кардіотоксичність. Дозу препаратів потрібно збільшувати поступово з метою профілактики появи непереносності. Терапію необхідно проводити

під контролем ЕКГ, рівня креатиніну і сечовини крові. У разі прояву токсичності повторні курси терапії протипоказані. У вагітних препарати сурми використовують тільки за життєвими показаннями і на фоні їх вживання виключають годування дітей грудним молоком.

Ароматичні діамідини. Пентакаринат (пентамідин) – ароматичні діамідинові сполуки сечовини використовують при резистентності лейшманій до препаратів Sb^{5+} . Випускається у флаконах, що містять по 300 мг пентамідину ізотіонату. Препарат вводять в/м у вигляді 10 % розчину в дистильованій воді. При ВЛ добова доза 3-4 мг/кг вводиться щодня або через день. Курс лікування – 10-15 ін'єкцій. Залежно від ефекту можливе повторення курсу, але не раніше ніж через 1-2 тижні після закінчення 1-го курсу і лише у випадку, якщо ВЛ погано піддається терапії. Однак для 2-го курсу краще використовувати менш токсичний препарат.

Побічні явища й особливі вказівки для діамідинів. Мієло-, нефро-, гепато-, панкреотоксичність, негайна гіпоглікемія з подальшою гіперглікемією. Пентакаринат утворює преципітат у фізіологічному розчині (0,9 %) хлористого натрію, тому порошок у флаконі потрібно розчинити тільки дистильованою водою або 5% розчином глюкози! Препарат слід застосовувати з особливою обережністю у хворих з порушеннями функції печінки і/чи нирок, артеріальною гіпер- і гіпотензією, гіпер- або гіпоглікемією, лейкопенією, анемією або тромбоцитопенією. У разі ниркової недостатності і необхідності введення препарату рекомендується зниження його дози на 30-50 %. Препарат вводиться під суворим регулярним контролем артеріального тиску і лише в положенні хворого лежачи.

Антибіотики. У ряді випадків як препарати 2-ї лінії або засоби резерву (при стійкості лейшманій до препаратів сурми) використовують амфотерицин В і його ліпосомальні форми (*Ambiosome* і *Abelcet*) з більш високою ефективністю. У зв'язку з цим сьогодні, при необхідності вживання в терапії ВЛ амфотерицину В віддається перевага саме його ліпосомальним формам, а сам амфотерицин В, враховуючи його високу токсичність, в даний час використовується рідко.

У ліпосомальних формах амфотерицину молекули антибіотика включені власне до складу ліпосомальних мембран, що істотно змінює фармакодинаміку і кінетику антибіотика. Ці препарати володіють високою внутрішньоклітинною проникаючою здатністю як у клітини людини, так і

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

в клітини мікроорганізмів. Проте, як і звичайний амфотерицин В, ці препарати нефротоксичні! Слід також відзначити, що останнім часом реєструються випадки резистентності лейшманій до амфотерицину В [7].

Амфотерицин В випускається по 50 мг (50 000 ОД) сухого порошку у флаконі. Препарат вводять у дозі 0,25-1 мг/кг/добу (дозу 1,5 мг/кг/добу перевищувати не можна!) тільки в/в поволі протягом 4-6 год із швидкістю 20-30 крапель за хвилину на 5 % глюкозі з кінцевою концентрацією антибіотика не більше 100-125 ОД/мл (не більше 50 мг амфотерицину В у 400 мл 5 % глюкози) [20].

Препарат вводять через день. Перша початкова доза антибіотика складає 0,25 мг/кг/добу (для дорослих не більше 25 мг/добу), потім дозу поступово підвищують до оптимальних добових величин (на 2-4 введення), що досягають в середньому до 1 мг/кг/добу (становлячи в середньому для дорослих 50-75 мг/добу). Тривалість курсу терапії складає до 8 тижнів [3, 20].

AmBisome – ліпосомальна форма амфотерицину В. Випускається у флаконах, що містять сухі речовини – 50 мг амфотерицину В, 213 мг гідрогенізованого фосфатидилхоліну, 52 мг холестерину, 84 мг дистеароїлфосфатидилгліцеролу, 0,64 мг α -токоферолу, 900 мг сахарози і 27 мг динатрію сукцинату гескагідрату як буфер [17]. Розмір ліпосом в цьому препараті не перевищує 100 нм.

Препарат вводять тільки в/в, тільки через фільтр з діаметром пор не менше 1 мікрона протягом 2 год за допомогою дозатора, враховуючи невеликий об'єм кінцевого розчину AmBiosome в 5 % глюкозі (кінцева концентрація 1-2 мг/мл для дорослих і 0,2-0,5 мг/мл для дітей, щоб забезпечити достатній об'єм для інфузії) [17].

Для терапії ВЛ в імунокомпетентних пацієнтів AmBiosome вводять по 3 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5, 14 і 21-й день. Ефективність такого режиму і доз введення в цій групі пацієнтів становить більше 98 %, а вірогідність виникнення рецидивів ВЛ протягом 6 міс. після проведеної терапії не перевищує 4 % [17].

Для терапії ВЛ в імунодефіцитних хворих препарат вводять по 4 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5, потім 10, 17, 24, 31 і 38-й день. Первинна ефективність такого режиму і доз введення у цій групі пацієнтів складає майже 89 %, але практично у всіх хворих після проведеної терапії протягом 6 міс. виникають рецидиви ВЛ [17].

Для терапії ВЛ в імунодефіцитних дорослих пацієнтів можна використовувати більш ефектив-

ний режим введення AmBiosome – щодня по 100 мг/добу протягом 21 дня. Первинна ефективність терапії підвищується майже до 100 %, а рівень виникнення рецидивів ВЛ протягом 6 міс. після проведеної терапії не перевищує 20 % [17].

Abelcet або *ABLС* – комплекс амфотерицину В з двома фосфоліпідами. Випускається у флаконах у водній суспензії по 20 мл, що містять 100 мг амфотерицину В, 68 мг L- α -диміристоїл-фосфатидилхоліну, 30 мг L- α -диміристоїлфосфатидилгліцеролу і 180 мг хлориду натрію. Препарат вводиться тільки в/в за допомогою дозатора в розчині 5 % глюкози через фільтр в кінцевій концентрації амфотерицину (1мг/мл, у дітей до 2 мг/мл) в режимі не швидше 2,5 мг/кг/год. Для терапії ВЛ препарат вводиться в/в по 5 мг/кг/добу в режимі – 1, 2, 3, 4, 5 і 15-й дні [16, 22].

Побічні явища й особливі вказівки для амфотерицинів. Алергічні реакції, нефро- і мієлотоксичність, тромбофлебіт у місці введення. Не діалізуються при передозуванні. З урахуванням нефротоксичності і алергенності використання повинне бути доцільним і строго обґрунтованим. Використання ліпосомних форм амфотерицину В, незважаючи на високу ефективність, обмежене токсичністю і високою вартістю.

Похідні фосфохоліну. З 2002 р. використовується новий антипротозойний пероральний препарат – *miltefosine* (гексадецилфосфохолін), торгова назва – *Impavido* [7, 8, 10, 18, 22, 23]. Механізм антипротозойної дії препарату невідомий, але експериментально показана його здатність блокувати синтез ДНК лейшманій, а також стимулювати їх апоптоз. Препарат розроблявся з урахуванням наступних вимог: високої протипаразитарної активності; активності відносно стійких до препаратів сурми лейшманій; низької токсичності і доступності. Імпавідо застосовують як препарат 2-ї лінії при резистентності лейшманій до препаратів сурми [9, 11, 14]. Він ефективний у 95 % хворих ВЛ з резистентністю лейшманій до препаратів сурми. Порівняно з ними імпавідо має істотно нижчу токсичність і меншу вартість. На сьогодні це єдиний ефективний препарат орального використання для лікування лейшманіозів. Він випускається у вигляді капсул, що містять по 10 або 50 мг діючої речовини. Препарат призначають по 1,5-2,5 мг/кг маси на добу. Добову дозу рівномірно ділять на 2-3 прийоми. Максимальна добова доза для дорослого 150 мг, але може бути збільшена при масі тіла хворого більше 67 кг з урахуванням толерантності пацієнта до препарату. Курс терапії ВЛ складає

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

28 днів, але може бути тривалішим. У хворих з імунодефіцитом імпавідо призначають тільки у разі відсутності ефекту від раніше проведеної терапії препаратами 1-ї лінії, оскільки досвід використання препарату в цій групі осіб ще недостатній. Препарат передбачається використовувати і для хіміопрофілактики ВЛ [18].

Побічні явища й особливі вказівки для імпавідо. Нефро- і гепатотоксичність, тератогенність. Використовується тільки всередину! Протипоказаний новонародженим, вагітним. Жінкам протягом 3 місяців після використання препарату протипоказана вагітність.

Акридини. Алопуринол нині для терапії ВЛ практично не використовується. Проте до появи Імпавідо алопуринол фактично був єдиним пероральним препаратом для терапії ВЛ.

В 2005-2006 рр. почалися клінічні випробування ще 2 антипротозойних пероральних препаратів для лікування ВЛ – аміноглікозиду *паромоміцину* (*paromomycin*, *aminosidine*) і похідного 8-амінохіноліну *ситамахіну* (*sitamaquine*) [5, 23-27]. Ці препарати виявилися ефективними відносно резистентних до препаратів сурми форм ВЛ [25, 26, 28], а отже можуть бути віднесені до препаратів 2-ї лінії. Випробування показали – вживання паромоміцину в терапії ВЛ оптимально в дозі 16 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 21 дня [26], а ситамахіну – в дозах від 1,5 до 2,5 мг/кг/добу протягом 28 днів [24]. Слід вказати, що паромоміцин, як і багато інших аміноглікозидів, погано всмоктується в кишечнику, а його концентрація в крові і тканинах при пероральному введенні незначна [29]. Тому не зовсім зрозуміла ефективність його пероральної форми при ВЛ.

Сьогодні багато дослідників намагаються підвищити ефективність, знизити токсичність і вартість терапії ВЛ за рахунок комбінацій етіотропних препаратів – мілтефосину, амфотерицину В, препаратів сурми, паромоміцину і ситамахіну [27]. Показано підвищення ефективності терапії ВЛ при комбінації мілтефосину з амфотерицином В і паромоміцином, а також її відсутність при комбінації мілтефосину і паромоміцину з препаратами сурми [25, 27]. Проте сьогодні ця робота достатньо далека від завершення, а її результати – до реального практичного використання.

В плані патогенетичної терапії ВЛ проводять дезінтоксикацію з використанням колоїдних і солевих розчинів. За необхідності проводять: корекцію анемії; терапію геморагічного і ДВЗ-синдромів; а при розвитку вторинних гнійних усклад-

нень – антибактерійну терапію. При раціональній етіотропній, адекватній патогенетичній і симптоматичній терапії ВЛ протягом перших днів має місце достатньо швидкий і виражений клінічний ефект, навіть у випадках пізньої діагностики, при тривалому, тяжкому перебігу ВЛ і навіть пізньому початку вживання етіотропних засобів. Адекватна хіміотерапія навіть при тяжкому і тривалому перебігу ВЛ, що закінчувався у минулому летально, сьогодні забезпечує повне одужання. Без вживання ефективних антипаразитарних препаратів ВЛ закінчується звичайно летально. Випадки спонтанного одужання при ВЛ, викликаному *L.d. infantum*, у край рідкісні, а при ВЛ, викликаному *L.d. donovani* – не перевищують 17 %.

При адекватній хіміотерапії ВЛ і проведенні повноцінного курсу лікування рецидиви ВЛ, як правило, відсутні. Проте з урахуванням зростання резистентності збудників ВЛ до хіміопрепаратів сьогодні не виключена можливість виникнення рецидивів, і тому хворі з ВЛ після закінчення курсу терапії і виписування протягом не менше 6 міс. повинні перебувати на диспансерному обліку.

Підбиваючи підсумок, необхідно відзначити, що більшість з вказаних вище антипротозойних препаратів досі не має реєстрації в Україні, що робить на сьогодні неможливим і протизаконним їх використання і ввезення на територію країни [30], а існуючі для цього дозвільні механізми у край складні й вимагають багато часу. Слід також вказати, що створені в липні 2006 р. на базі наказу МОЗ України № 434 від 03.07.2006 р. протоколи надання медичної допомоги щодо 26 паразитозів [31] є, по суті, нормативною базою для їх терапії, але не містять ніякої інформації про етіотропне лікування. Таким чином, проблема використання протипаразитарних препаратів в Україні ще не вирішена, а практичний лікар стає безправним заручником законодавчої бази. Тому вирішення проблем діагностики і лікування паразитарних інфекцій в Україні сьогодні у край актуальне.

Література

1. Константинова Т.Н., Лысенко А.Я., Лавдовская М.В. и др. Висцеральный лейшманиоз как СПИД-индикаторное заболевание: первый в России случай ко-инфекции ВЛ/ВИЧ // <http://www.infectology.ru/nosology/parasitic/protozoal/viscischmaniosis.aspx>, 20.05.2006.
2. Келлина О.И. Висцеральный лейшманиоз // Медицинская паразитология. – 1977. – Т. 46, № 6. – С. 658-661.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. Ю.В. Лобзина. – СПб: Фолиант, 2000. – 936 с.
4. Руководство по тропическим болезням / Под ред. А.Я. Лысенко. 4-е изд., перераб. и доп. – М: Медицина, 1983. – 512 с.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

5. Travelers' Health: Yellow Book. Chapter 4 – Prevention of Specific Infectious Diseases Leishmaniasis // <http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm>, 20.05.2006.
6. Leishmaniasis // <http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Leishmaniasis.htm>, 20.05.2006.
7. Leishmaniasis // <http://www.who.int/tdr/diseases/leish/default.htm>, 20.05.2006.
8. Miltefosine – 1200 patients in Phase IV trial in India // TDRnews (Tropical Diseases Research News). – 2002. – N 69 // <http://www.who.int/tdr/publications/tdrnews/news69/default.htm>, 20.05.2006.
9. New therapy for visceral leishmaniasis. India licenses miltefosine, the first oral drug for visceral leishmaniasis // Weekly epidemiological record. – 2002. – V. 77, N 25. – P. 210-212.
10. Leishmaniasis: background information. Research on leishmaniasis // <http://www.who.int/entity/leishmaniasis/en/>, 20.05.2006.
11. Two Cases of Visceral Leishmaniasis in U.S. Military Personnel Afghanistan, 2002-2004 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2004. – V. 53, N 12. – P. 265-268.
12. Desjeux P. Leishmaniasis: public health aspects and control // Clin. Dermatol. – 1996. – V. 14. – P. 417-423.
13. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years // Clin. Infect. Dis. – 1997. – V. 24. – P. 684-703.
14. Guerin P.J., Olliaro P., Sundar S. et al. Visceral leishmaniasis: current status of control, diagnosis, and treatment, and a proposed research and development agenda // Lancet Infect. Dis. – 2002. – V. 2, N 8. – P. 494-501.
15. Sundar S., Agrawal S., Pai K., et al. Detection of leishmanial antigen in the urine of patients with visceral leishmaniasis by a latex agglutination test // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – V. 73, N 2. – P. 269-271.
16. Abelcet // http://www.drugs.com/pdr/ambisome_for_injection.html, 12.10.2006.
17. Ambisome // http://www.drugs.com/pdr/Abelcet_Injection.html, 12.10.2006.
18. Impavido // <http://www.impavido.net>, 20.05.2006.
19. Paris C., Loiseau Ph.M., Bories Ch., Breard J. Miltefosine Induces Apoptosis-Like Death in Leishmania donovani Promastigotes // Antimicrob. Agents Chemother. – 2004. – V. 48, N 3. – P. 852-859.
20. Овчинников А.К., Кремнева В.Ф. Фармакология антипротозойных средств. М.: Изд-во Университета дружбы народов, 1990. – 163 с.
21. Pentostam Injection, SPC from the eMC // <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=2182,#PRODUCTINFO>, 20.05.2006.
22. Soto J., Soto P. Miltefosine: oral treatment of leishmaniasis // Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. – 2006. – V. 4, N 2. – P. 177-185.
23. Croft S.L., Sundar S., Fairlamb A.H. Drug resistance in leishmaniasis // Clin. Microbiol. Rev. – 2006. – V. 19, N 1. – P. 111-126.
24. Tara K.J., Sundar Sh., Thakur Ch.P. et al. A phase II dose-ranging study of sitamaquine for the treatment of visceral leishmaniasis in India // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2005. – V. 73, N 6. – P. 1005-1011.
25. GlaxoSmithKline CR Report 2004-Research & development // http://www.gla-xowellcome.com.ua/responsibility/cr_report_2004/am_dc_research_development.htm, 12.10.2006.
26. Leishmaniasis Product Research and Development – Paromomycin // http://www.who.int/tdr/research/progress/leish_prd/default.htm, 12.10.2006.
27. Seifert K., Croft S.L. In vitro and in vivo interactions between miltefosine and other antileishmanial drugs // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – V. 50, N 1. – P. 73-79.
28. Sundar S., Rai M. Treatment of visceral leishmaniasis // Expert Opin Pharmacother. – 2005. – V. 6, N 16. – P. 2821-2829.
29. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – М.: Боргес, 2002. – 384 с.
30. Закон України "Про лікарські засоби" № 783-XIV (783-14) від 30.06.99. Розділ V. Ввезення в Україну та вивезення з України лікарських засобів. ст.17. Порядок ввезення в Україну лікарських засобів.
31. Наказ МОЗ України № 434 від 03.07.2006 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Паразитологія".

МІКРОБІОДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ВІСЦЕРАЛЬНОЇ ЛЕЙШАМАНІАЗИ

А.М. Bondarenko

SUMMARY. *The data on clinical diagnostics and modern methods of laboratory diagnostics of visceral leishmaniasis (parasitological, immunological, including express-tests and genetic methods) are given. The modern antiparasitic therapy of visceral leishmaniasis is described in detail. The data on efficiency, doses, modes of introduction, side effects, features of assignment and selection of antiparasitic medications for treatment of visceral leishmaniasis are given.*

Key words: *visceral leishmaniasis, diagnostics, treatment.*