

Лейшманиозы

Группа протозойных трансмиссивных болезней человека и животных, характеризующаяся преимущественным поражением внутренних органов (**висцеральный лейшманиоз**) или кожи и слизистых оболочек (**кожный лейшманиоз**).

Выделяют лейшманиозы Старого и Нового Света. Различные формы лейшманиоза регистрируются почти в 80 странах мира и ежегодно ими заболевают примерно около 400 000 человек и около 40 – 60 млн. больных людей проживает в этих же странах.

Возбудители относятся к роду *Leishmania*. Жизненный цикл протекает в виде 2-х стадий со сменой хозяина: **безжгутиковой (амастиготной)** в организме позвоночных животных и человека и **жгутиковой (промастиготной)** – в организме переносчика

Неподвижные, овальной формы **амастиготы** длиной 3 – 5 мкм и шириной - 3 мкм

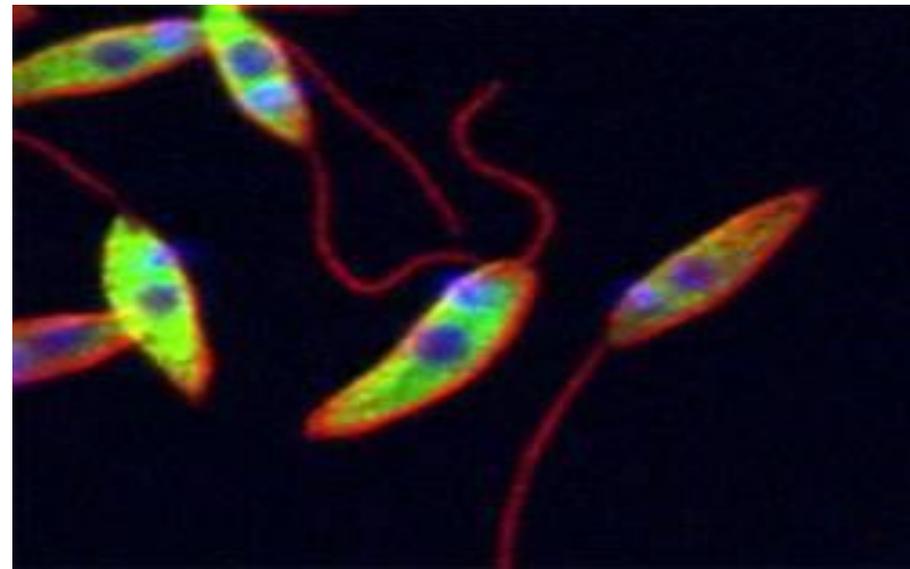
При окраске по Лейшману или Гимзе их цитоплазма окрашивается в **голубой цвет** , а ядро и кинетопласт – в **рубиново-красный** цвет

Веретенообразные **промастиготы** , достигая в длину 10 – 20 мкм и ширину 4- 6 мкм , имеют жгутик на переднем конце, что позволяет им активно передвигаться. Культивируются на среде NNN

Амастиготы лейшманий в крови человека



Промастиготы лейшманий



Виды лейшманий и болезни которые они вызывают

1. Кожный лейшманиоз

L. tropica complex

Старый Свет

L. tropica

L. aethiopica

L. major

L. mexicana complex

Новый Свет

L. mexicana

L. pifanoi

L. amasonensis

L. garnhami

L. venezuelensis

L. braziliensis complex

Новый Свет

L. peruviana

L. guyanensis

L. panamensis

L. lainsoni

L. colombiensis

L. infantum

Старый Свет

L. chagasi

Новый Свет

2. Кожно-слизистый лейшманиоз

L. braziliensis complex

L. braziliensis

L. guyanensis

L. panamensis

L. mexicana

L. tropica

L. major

Новый Свет

Новый Свет

Старый Свет

Старый Свет

3. Висцеральный лейшманиоз

L. donovani complex

L. donovani

L. infantum

L. chagasi

L. tropica

L. amasonensis

Старый Свет

Старый Свет

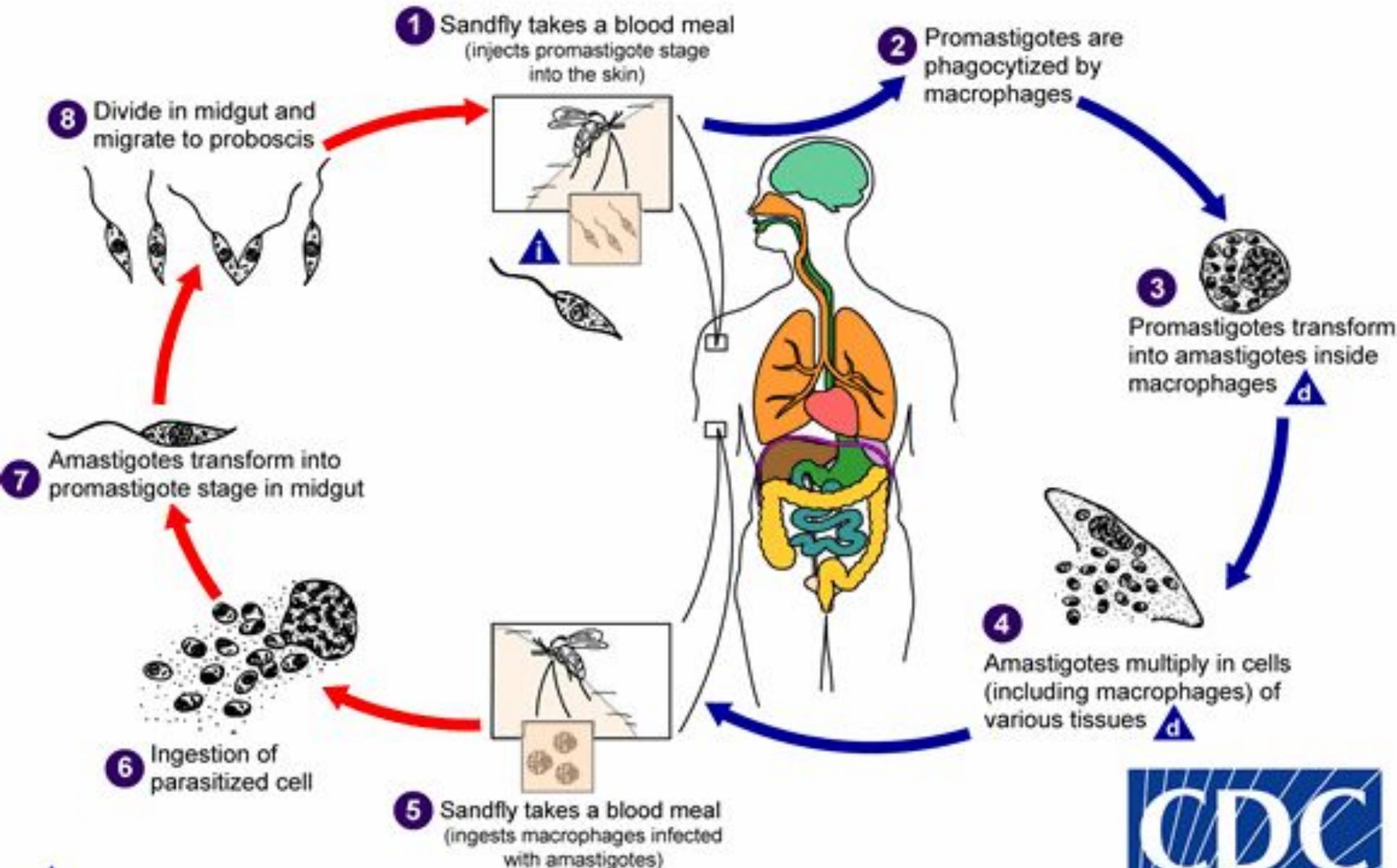
Новый Свет

Старый Свет

Новый Свет

Sandfly Stages

Human Stages



i = Infective Stage

d = Diagnostic Stage

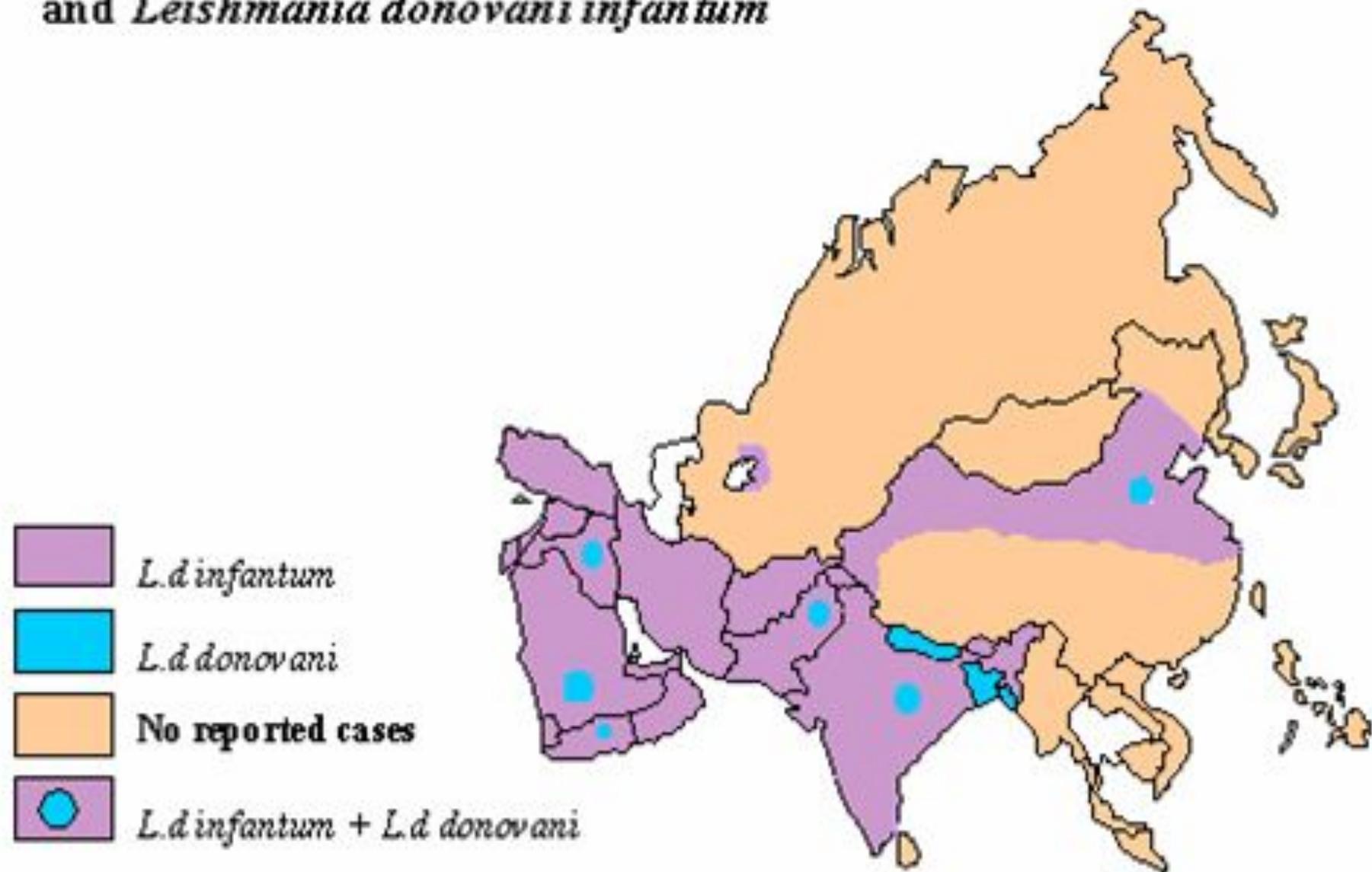


- Передаются лейшмании **самками** кровососущих насекомых - москитами отряда **Diptera**, семейства **Psychodidae** подсемейства **Phlebotomine**, которые становятся заразными спустя 6 – 8 дней после кровососания
- **Лейшманиозы** распространены в странах с субтропическим и тропическим климатом.

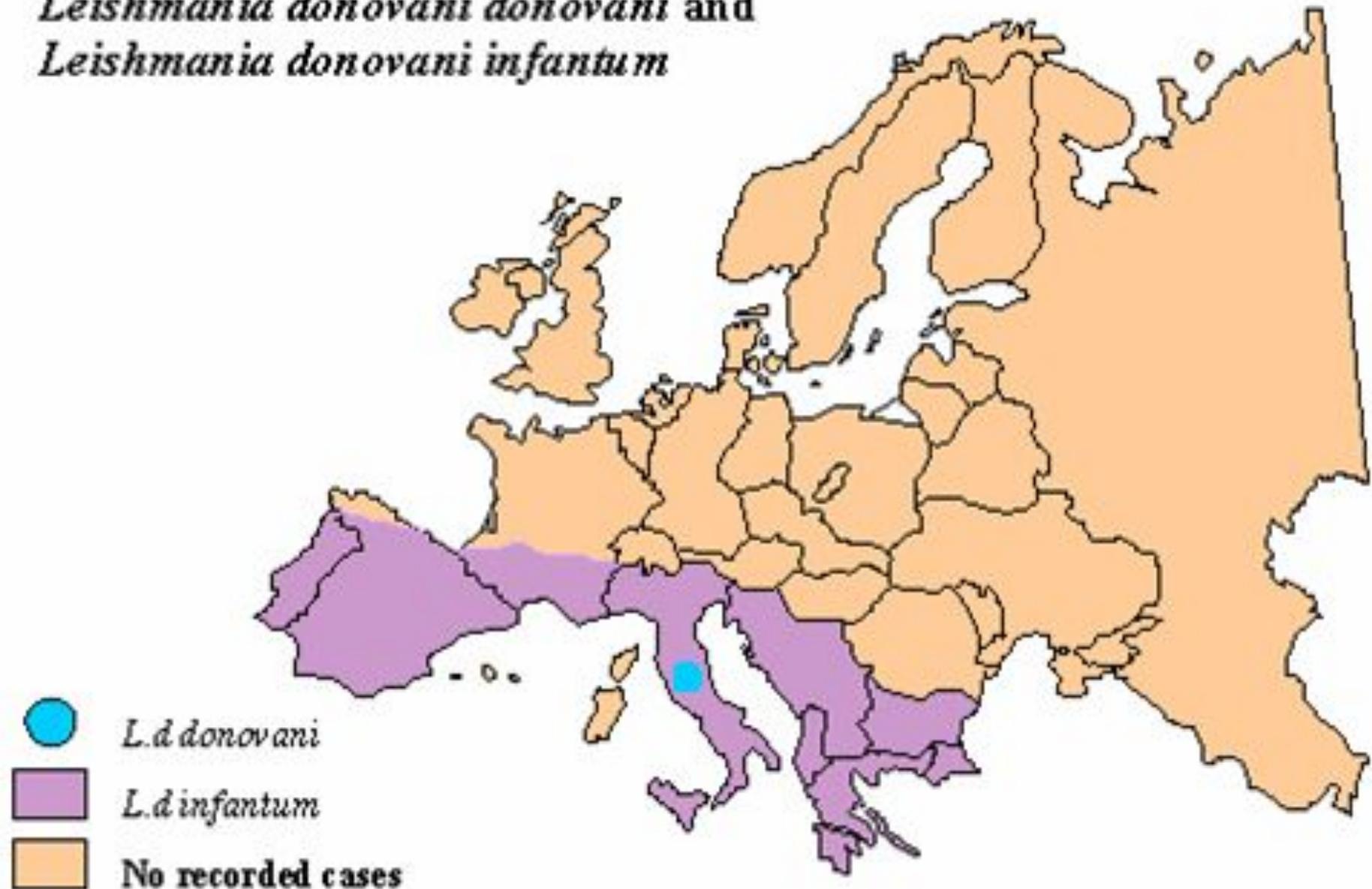
Индийский висцеральный лейшманиоз : кала-азар

- **возбудитель** - *L. donovani*
- **источник** – больной человек
- **переносчик** - *Phlebotomus argentipes*
- **Восприимчивы** люди всех возрастов, но чаще болеют **сельские жители от 10 до 30 лет**
- **Эндемичные районы** – **восток Индии, Пакистан, Бангладеш, Непал, суверо-восток Китая, страны Индокитая**
- **заболеваемость** – спорадическая , но могут возникать **эпидемические вспышки**

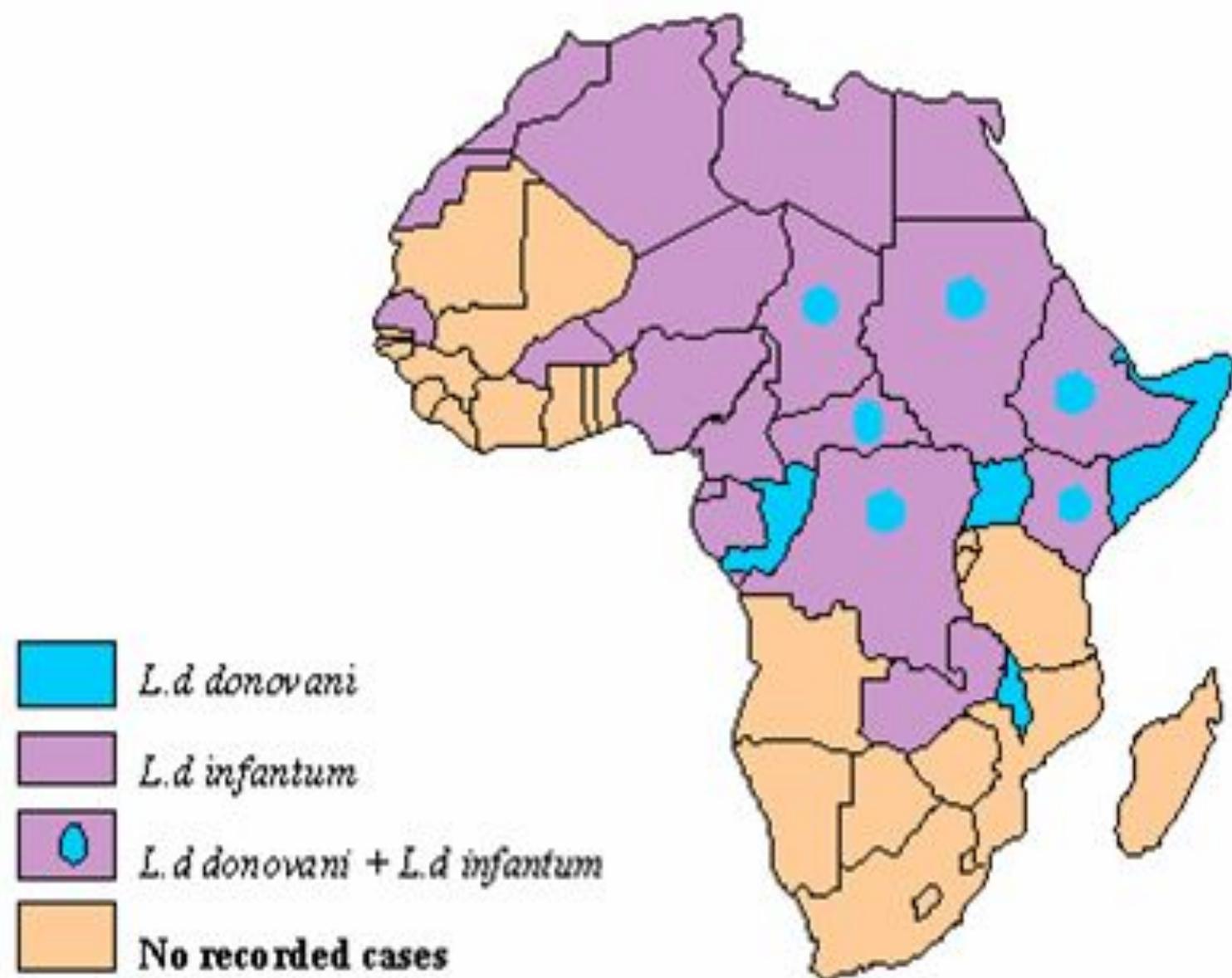
Distribution of visceral leishmaniasis in Asia and the Mediterranean due to *Leishmania donovani donovani* and *Leishmania donovani infantum*



Distribution of visceral leishmaniasis in Europe due to *Leishmania donovani donovani* and *Leishmania donovani infantum*



Distribution of visceral leishmaniasis in Africa due to *Leishmania donovani donovani* and *Leishmania donovani infantum*



**Distribution of Visceral leishmaniasis
in South and Central America due to
*Leishmania donovani chagasi***



Visceral Leishmaniasis
Highly Endemic Countries (90% of cases)



Патогенез

- внедрение при укусе со слюной переносчика. На месте укуса **первичный аффект** не **формируется** и региональные **лимфоузлы не увеличиваются** !
- активное поглощение лейшманий клетками СМФ, размножение в них, поступление в кровоток с концентрацией в органах СМФ: печени, селезенки, лимфатических узлах, костном мозге, ЖКТ
- продукты метаболизма лейшманий и их разрушение приводят к появлению интоксикации
- длительное нахождение лейшманий в организме приводит к развитию аутоиммунных процессов, что утяжеляет течение заболевания
- специфические антитела накапливаются медленно сразу **Ig M** а затем **IgG**. У выживших развивается пожизненный иммунитет, но перекрестного иммунитета к кожному лейшманиозу не формируется

Клиника

Инкубация – в среднем 6 - 8 месяцев

Начальный период – слабость, снижение аппетита, адинамия, небольшое увеличение селезенки

Разгар заболевания - начинается с появлением лихорадки.

- **лихорадка** волнообразного типа с подъемами температуры до 39 – 40 гр.С от нескольких дней до несколько месяцев с последующими ремиссиями от нескольких дней до 1- 2 месяцев
- **увеличение** печени и селезенки (максимально на 3 – 6 месяцы болезни) при пальпации плотные, но безболезненные
- **кожные покровы** постепенно приобретают темный или черный цвет (« **черная болезнь**») - гипoadренокортицизм ?, волосы теряют блеск, сухие, ломкие
- **постепенное ухудшение** состояния, похудание, истощение





- постепенное нарастание **анемии** на фоне угнетения функции костного мозга
- **гранулоцитопения** или **агранулоцитоз** приводят к некрозу миндалин, слизистых полости рта, десен
- **геморрагический синдром** проявляется кровотечениями из носа, ЖКТ
- **гепатоспленомегалия** и **гипоальбуминемия** приводят к **портальной гипертензии** с появлением **асцита** и **отеков**
- сердце смещается вправо, тоны глухие, постоянная **тахикардия** и **гипотензия**
- может быть диарея, олиго или аминорея у женщин
- **гемограмма** – **снижение эритроцитов** до $1-2 \times 10^{12}$ ст/л
Ц.П. до 0,6-0,8. **гемоглобина** до 40-50 г/л, пойкилоцитоз, анизоцитоз, анизохромия
- **лейкопения** до $2-2,5 \times 10^9$ ст/л и ниже, **нейтропения** (иногда до 10%) относительный **лимфоцитоз**, возможен агранулоцитоз, **тромбоцитопения** и всегда **анэозинофилия**, снижение свертываемости крови и резистентности эритроцитов. **СОЭ резко ускорена** – до **90 мм/час**

- у **5 – 10% больных** спустя 1 – 2 года после окончания успешного лечения развивается кожный лейшманоид – узелковые или пятнистые высыпания на коже, внутри которых лейшмании могут сохраняться живыми годами
- **Терминальная стадия**- кахексия, миастения, истончение кожи, четкое определяются увеличенная печень и селезенка, При тяжелых формах без антипаразитарного лечения прогноз всегда неблагоприятный

Средиземноморско-среднеазиатский висцеральный лейшманиоз (детский лейшманиоз , детский кара-азал)

Возбудитель – L. Infantum

Зооноз . Выделяют 3 типа очагов циркуляции возбудителя

- природные: шакалы, лисицы, грызуны
- сельские: **собаки** и дикие животные
- городские: **собаки** и синантропные крысы





переносчики: Ph. ariasi, Ph. smirnovi, Ph. perniciosus и др.

Болеют- чаще дети в возрасте от 1 года до 5 лет и визитеры,
Заболееваемость спорадическая, но возможны небольшие
эпидемические вспышки (в городах)

Сезон заражения **лето**, **сезон** заболеваемости **осень** этого же года
или **весна** следующего

Патогенез не отличается от индийского, но у ряда больных
образуется первичный аффект на месте укуса (дети 1-1,5 лет)

Клиника – инкубация от 20 дней до 3-5 месяцев

После завершения инкубации развивается клиническая
картина системного ретикулоэндотелиоза

Отличие от индийского:

- отсутствие кожного лейшманоида
- **вовлечение в процесс всех лимфоузлов**
- **кожные покровы не темнеют** – они бледные «фарфоровые»,
восковидные или землистые
- может протекать **остро** у младших детей, **подостро** (5 – 6 мес)
- **затяжная** форма самая частая и с лучшим исходом (подростки)

Восточно- африканский висцеральный лейшманиоз

Возбудитель - *L. archibaldi*

Регистрируется- в Судане, Сомали, Эфиопии, Кении, Уганде, Чаде

Источники инвазии – человек, грызуны, хищники

Переносчики – *Ph. orientalis* *Ph. martini*- восприимчивы все, но чаще болеют молодые, проживающие в селах и кочевники. Заболеваемость спорадическая, но могут быть и крупные вспышки

Патогенез и клиника мало отличается от средиземноморского, но есть и отличия:

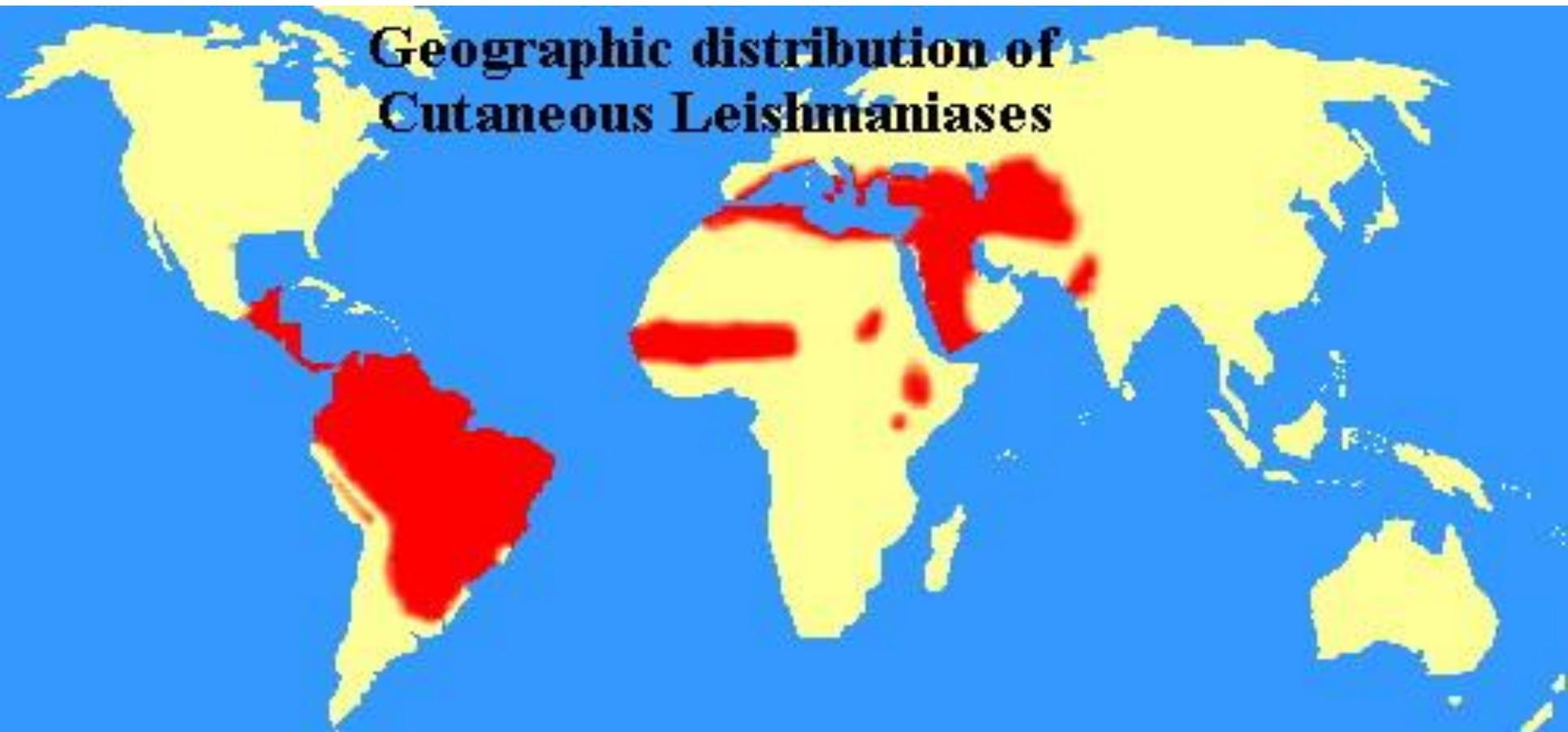
- более **частое развитие первичного аффекта** в виде папулы до 0,5 см и даже язвы
- частое возникновение кожного лейшманоида после клинического выздоровления
- тенденция к рецидивам заболевания

Выделяют также висцеральный лейшманиоз Нового

Света, вызываемый *L. chagasi* (имеет сходство с *L. infantum*)

L. amazonensis. Заболеваемость спорадическая

Geographic distribution of Cutaneous Leishmaniases



Антропонозный кожный лейшманиоз

Возбудитель - *L. tropica* (Ближний Восток, Северная и
Западная Африка, Западная Индия, Средняя Азия, Закавказье

Источник – больной человек и собаки (Иран, Афганистан)

Переносчик – Ph. Sergenti

Максимум заражаемости – самые теплые месяцы среди горожан
чаще, реже болеют сельские жители Восприимчивость всеобщая.
Заболеваемость спорадическая. После выздоровления –
пожизненный иммунитет (редко повторные заболевания)

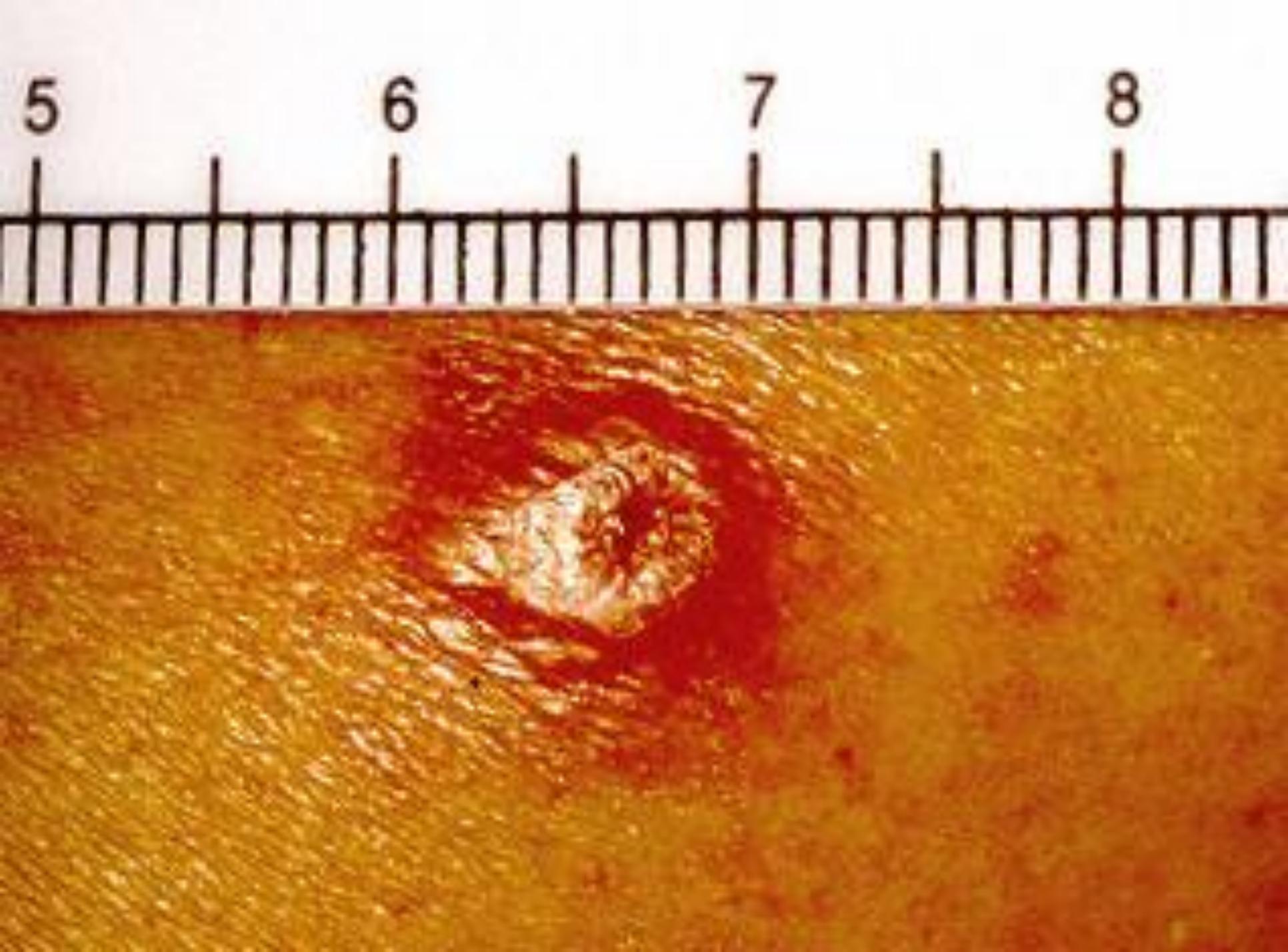
Патогенез- в месте внедрения *Л.* размножаются, вызывая
продуктивное воспаление, приводящее к образованию гранулемы
(лейшманиомы). Могут рассеиваться лимфогенно, образуя
бугорки обсеменения, лимфангиты, лимфадениты. Общая реакция
организма на внедрение возбудителя – слабая

Клиника - инкубация от 2-8 месяцев до 1,5 лет и более

Выделяют следующие клинические формы:

- первичная лейшманиома (бугорок – изъязвление – рубцевание)
- последовательная лейшманиома
- диффузно-инфильтрирующая лейшманиома
- туберкулоидный кожный лейшманиоз

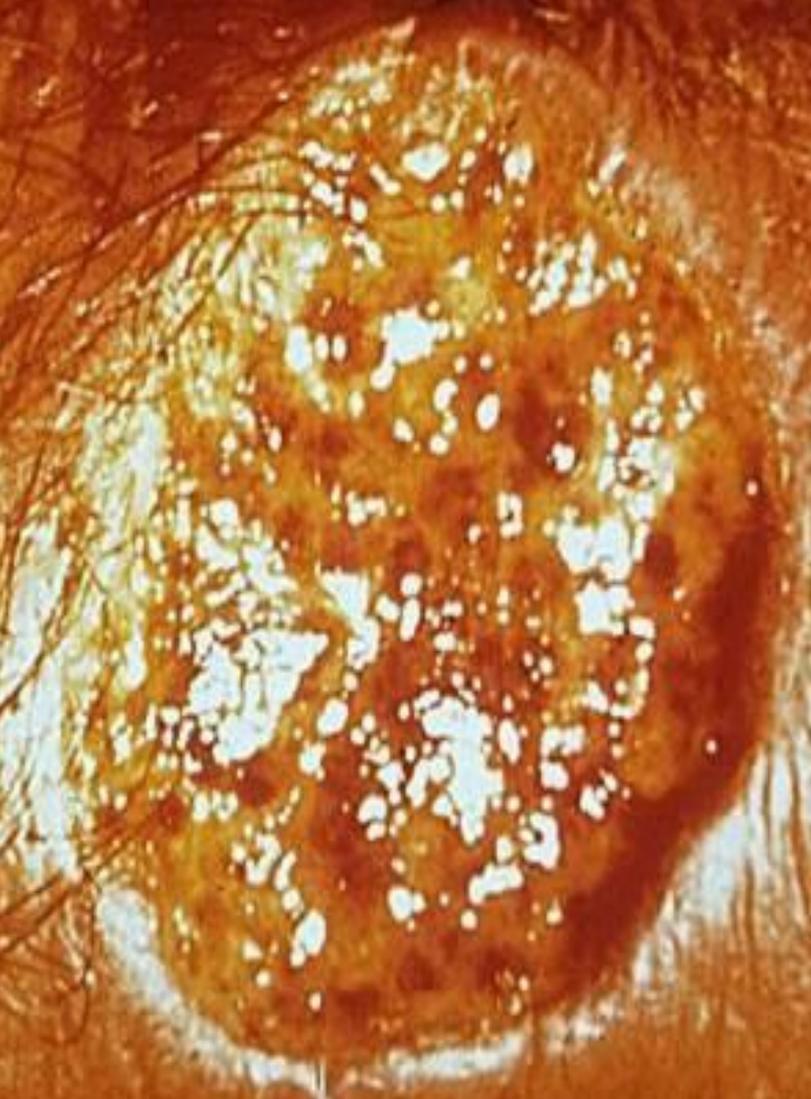
- В местах внедрения **Л.** появляется гладкая **папула** розового цвета диаметром 2-3 мм, медленно увеличивается до 1 – 2 см через 3-6 месяцев и покрывается **коркой**.
- Через 6 – 10 мес. корка отпадает обнажая поверхностную овальную **язву** с неровными краями с зернистым дном и гнойным налетом на нем.
- Вокруг язвы и под ней пальпаторно определяется **плотный инфильтрат**. К 8 – 12-му месяцу она может достигать 4 - 6 см.
- **Спустя несколько месяцев происходит рубцевание.** рубец сразу розовый, затем **бледный, атрофичный**.
- язвы чаще **безболезненные** с локализацией на лице или верхних конечностях, число **1-3**, редко **8 - 10**
- от появления папулы до рубца проходит **1 год и более**







PIE 60.091





- **ВОЗМОЖНО ПОЯВЛЕНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ЛЕЙШМАНИОМ**
- **ранних** – развиваются параллельно и аналогично первичным лейшманиомам
- **ПОЗДНИХ** – вследствие формирования иммунитета – протекают абортивно и без изъязвлений

Диффузно-инфильтративный Л.

- **(у старых и ослабленных людей)** - значительная инфильтрация и утолщение кожи на значительном протяжении без склонности к изъязвлению, но если язвы и возникают , то они неглубокие и после заживления остаются едва заметные рубцы. Инфильтрат рассасывается через 5 – 7 месяцев

Туберкулоидный кожный Л.

Чаще у детей или юношей вокруг рубцов или на рубцах появляются мрожественные бугорки 1-3 мм, которые не изъязвляются. Но могут увеличиваться и сливаться

Процесс продолжается 5 – 20 лет и разрешается рубцеванием



Зоонозный кожный Л.

- **Возбудитель** – *L. major*
- **Основной резервуар в природе** – песчанки, ежи, суслики и их хищники (ласка)

Переносчик - *Ph. papatasi*

Клинические особенности

- **короткая инкубация** – 10- 20 дней (от 1 до 6 недель)
- **быстрое увеличение** размеров первичных лейшманиом, выраженная воспалительная реакция окружающих тканей малая болезненность инфильтрата
- **центральный некроз** через 1-2 недели и формирование язв (обычно диаметром от 10 до 15 см.
- язвы имеют подрывные края с **обильным серозно-гнойным** отделяемым болезненные при пальпации
- часто вокруг язвы появляются множественные мелкие узелки, которые изъязвляясь сливаются образуя **язвенные поля**
- может проявиться туберкулоидной формой – протекает годами
- диффузно-инфильтрирующая практически не встречается











Суданский кожный лейшманиоз напоминает зоонозный кожный Л. по клинике, но язвы превращаются в келоидоподобные узлы – сохраняются годами





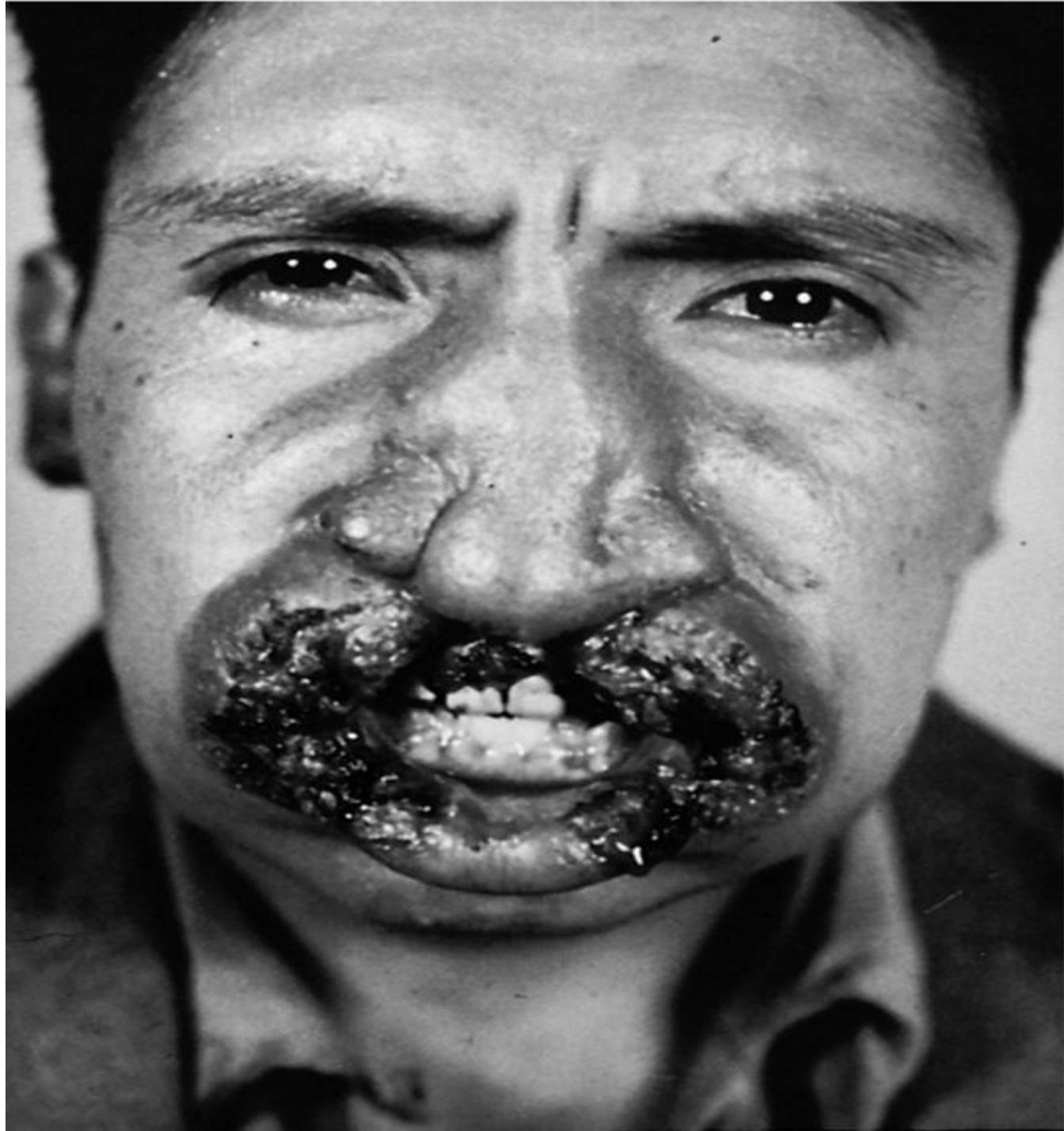
Кожный лейшманоз Нового Света

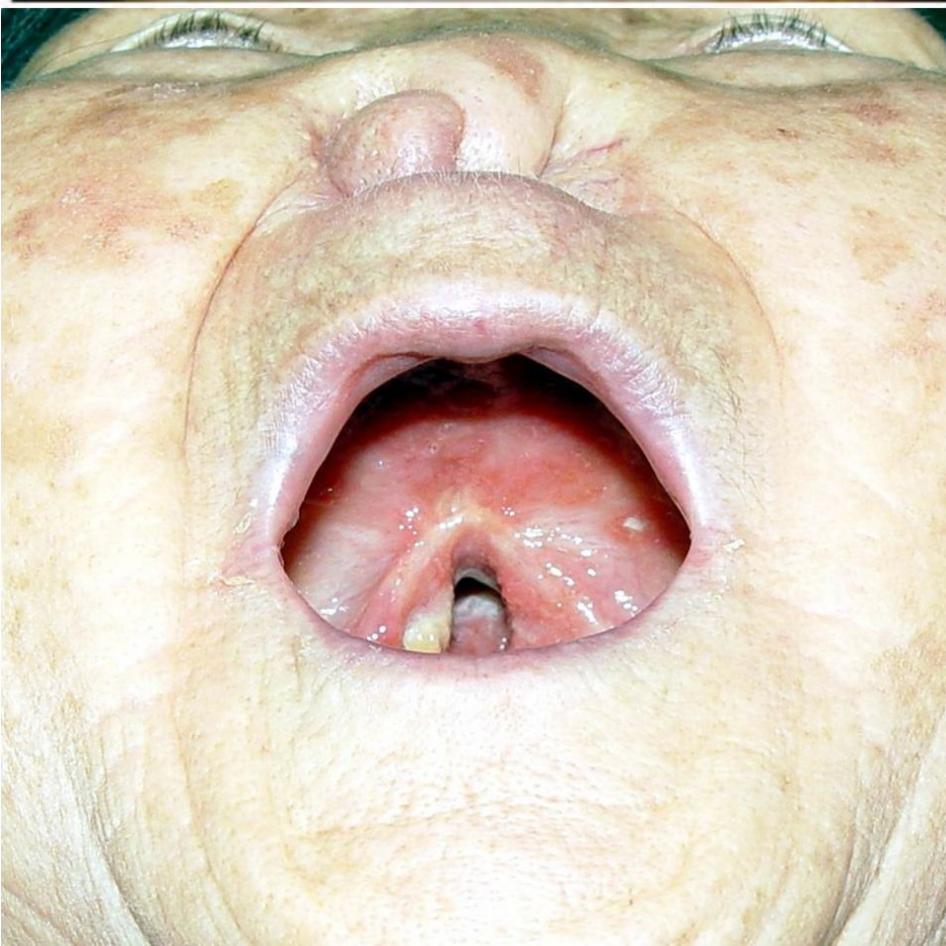
- природно-очаговые зоонозы, источниками и резервуаром являются дикие и домашние животные. А переносчиком москиты родов *Lutzomyia*, *Psychodopyrus*

Патогез отличается от предшествующих **Л.** более глубоким поражением кожи (вплоть гиподермы) и сравнительно частым переходом процесса на слизистые носа, рта глотки. Гортани , половых органов (реже)

Мексиканский К.Л. –характерно доброкачественное течение. Локализация язвы на ушной раковине (60%)- **язва чиклеров**

- **Перуанский (ута), Венесуельский, Гвианский К.Л.** имеет относительно доброкачественное течение.
- **Панамский К.Л.**- самый частый и самый тяжелый из всех **К.Л.** Нового Света:
 - спонтанного заживления язв не наблюдается
 - часто лимфогенная **диссеминация** лейшманий
 - поверхность язв влажная, мокнущая , легко инфицируется
 - язвы болезненные, особенно при локализации вокруг рта
 - **Кожно-слизистый Л.** протекает наиболее тяжело и кожные проявления напоминают поражения как при
 - Панамском К.Л. , при этом процесс перебрасывается на слизистые носа, мягкого неба, глотки , гортани, трахеи половых органов. При лечении выздоровление возможно, но тогда остаются тяжелые последствия разрушения носовой перегородки **« нос тапира»**, **голосовых связок**



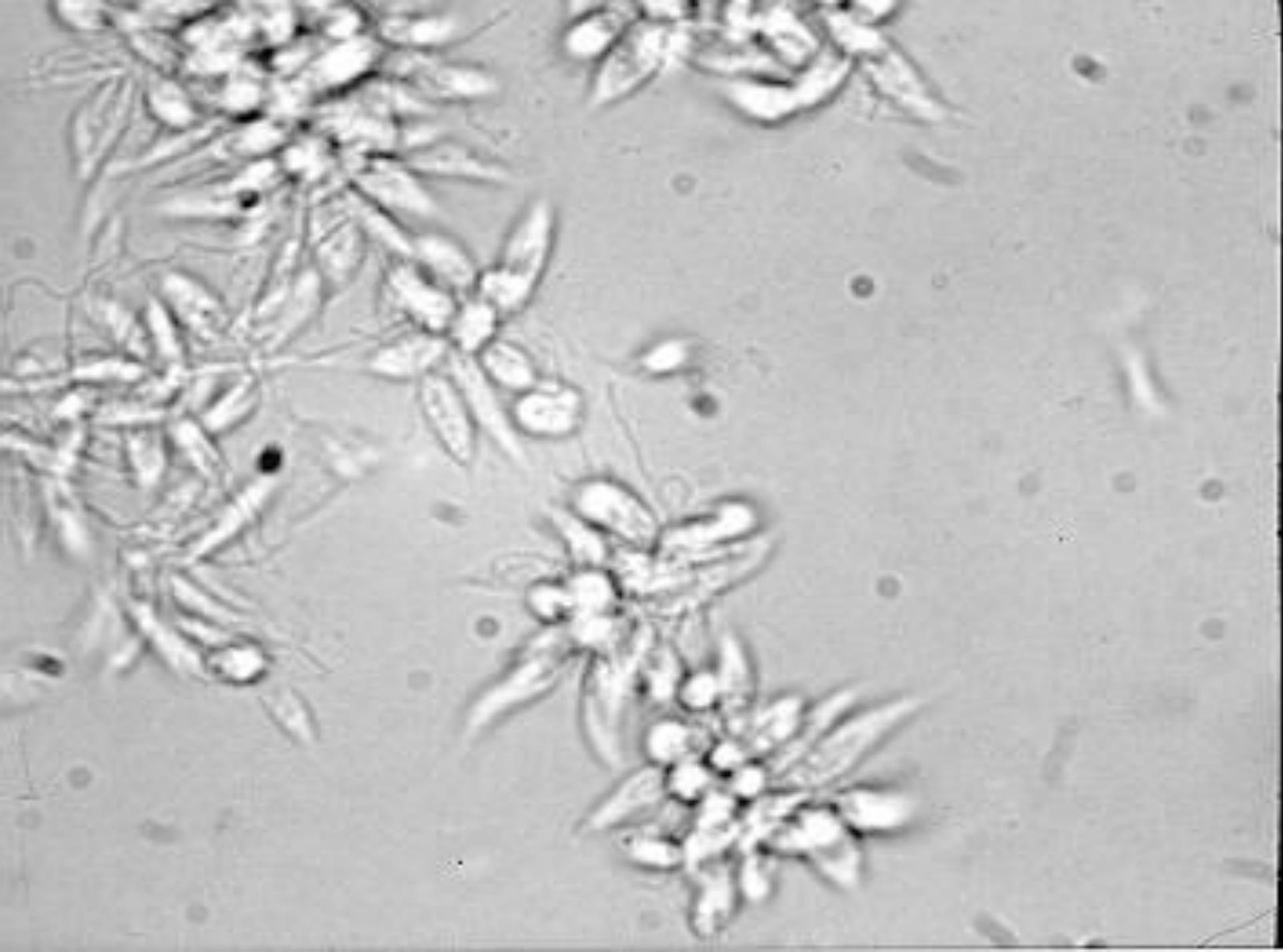


Диф. диагноз

- **висцеральный** (малярия, тифы, сепсис, лейкозы, лимфогрануломатоз, бруцеллез и т.д.
- **кожный** – эпителиомы, лепра, сифилис, тропические язвы, сап

Лабораторная диагностика

1. Микроскопический- поиск **амастигот** в аспирационном или биопсийном материале язв, костного мозга, лимф. узлов , крови, СМЖ.
2. Получение **промастигот** при посевах этого же материала на среды **NNN**, **Scneider's Drosophila**.
3. Проба с лейшманином (Монтенегро)
4. Непрямой иммунофлюоресцентный тест, ИФА, ПЦР иммуноблот, РСК, и т.д.



Лечение лейшманиозов

Антипаразитарные препараты, их дозы и длительность лечения основываются на клинических симптомах, состоянии иммунитета, вида возбудителя и части света где инфицировался больной

Препараты выбора при лечении висцерального Л. (L. donovani complex) американского кожного Л. (L. mexicana complex , L. braziliensis complex) и кожно-слизистого Л. (L. braziliensis complex):

1. Стибоглюконат натрия (100 мг сурьмы в 1 мл) по 20 мг/кг/сутки в 2 приема в/м, в/в – 20 дней
2. Меглумин-антимониат (85 мг сурьмы в 1 мл)- по 20 мг/кг/сутки в 2 приема в/м, в/в – 20 дней
3. В Индии - много устойчивых к сурьме- используется амфотерицин В в общей дозе 0,65 – 1,5 г.
4. При тяжелом рефрактерном висцеральном Л.– гамма-интерферон по 100 мкг/ сутки + стибоглюконат 20 мг/кг/сутки 10 – 20 дней

Альтернативное лечение

- L. donovani** - **пентамидин** 4 мг/кг/сут в/м 3 раза/нед 4 мес +
дополнительно аллопуринол 20 мг\сут
- L. Mexicana** – **аллопуринол** 20 мг/кг 4 раза/сут внутрь+
пробеницин 500 мг 4 раза/сут внутрь 28 суток
- L. braziliensis L. mexicana** – **кетоконазол** 600 мг\сут внутрь
28 дней или **амфотерицин В-** в общей дозе 2,5 г.

Кожный лейшманиоз Старого Света (*L. tropica*)

- 1 Стибоглюконат натрия** (100 мг сурьмы в 1 мл)
по 10 мг/кг/сутки в 2 приема в/м, в/в – 10 дней
- 2 Меглумин-антимониат** (85 мг сурьмы в 1 мл)-
по 10 мг/кг/сутки в 2 приема в/м, в/в – 10 дней
- 3 Интраконазол** 200 мг/сут внутрь 28 дн



Pentostam*

**Sodium Stibogluconate
Injection BP**

100ml

Containing the equivalent
of 100mg of pentavalent
antimony per ml

Wellcome

POM



FUNGIZON

50 mg

Mylan Pharmaceuticals Inc.

Columbus, OH

Лечение протозойных инфекций

1. Amebiasis	adult	pediatric
(asymptomatic)		
- Iodoquinol -	650 mg tid x 20d	30-40mg/kg/d in 3 doses 20d
- Paromomycin –	both 25-35 mg/kg/d in 3 doses 7d	
-Diloxanide furoate -	500 mg tid 10d	20 mg/kg/d in 3 doses 20d
(MILD AND MODERATE INTESTINAL DISEASE)		
-Metronidazole-	500-750 mg tid 7-10d	35-50 mg/kg/d in 3 doses 7-10d
- Tinidazole -	650 mg tid 3d	50 mg/kg(max 2g) qd 3d