

**Г О У «Т А Д Ж И К С К И Й Г О С У Д А Р С Т В Е Н Н Ы Й М Е Д И Ц И Н С К И Й
У Н И В Е Р С И Т Е Т И М . А Б У А Л И И Б Н И С И Н О »**

УДК-616.993.161.

На правах рукописи

М А В И А Н А Д Ж Е М Е Л Д И Н С А И Д А Х М Е Д Х А Р И

**ИЗУЧЕНИЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ,
КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИСЦЕРАЛЬНОГО
АНТРОПОНОЗНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА (КАЛА-АЗАР) В
СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ СЕВЕРНОГО СУДАНА**

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.09 – Инфекционные болезни

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Рахманов Э.Р.**

ДУШАНБЕ – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	4
Введение.....	5
Общая характеристика работы	7
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Этиология, эпидемиология, патогенез висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар)	24
1.2. Клиника и диагностика висцерального лейшманиоза.....	24
1.3. Лечение висцерального лейшманиоза.....	38
Глава 2. Материал и методы исследования.....	42
2.1. Общая характеристика обследованных больных.....	42
2.2. Методы исследования.....	45
2.3. Принципы лечения	49
Глава 3. Эпидемиология висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) в Северном Судане.....	52
3.1. Географические и климатические условия Северного Судана.....	52
3.2. Висцеральный антропонозный лейшманиоз в структуре инфекционных заболеваний в Северном Судане.....	58
3.3. Особенности эпидемиологии кала-азара в северном Судане.....	61
3.4. Виды флеботомусов, обитающих в Северном Судане.....	68
Глава 4. Клиника и течение висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) у детей и взрослых в северном Судане.....	71
4.1. Клиника и течение висцерального лейшманиоза (кала-азар) у детей.....	71
4.2. Клиника и течение висцерального лейшманиоза (кала-азара) у взрослых	79

4.3. Лабораторная диагностика висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар).....	90
4.4. Специфическое лечение больных висцеральным лейшманиозом (кала-азар) в Северном Судане	93
4.5. Сравнительный анализ некоторых клинико-эпидемиологических показателей висцерального лейшманиоза в северном Судане и в Таджикистане.....	97
4.6. Профилактика лейшманиозов в условиях Северного Судана.....	101
Глава 5. Обсуждение результатов исследования.....	115
Выводы.....	124
Рекомендации по практическому использованию результатов	125
Список литературы.....	126
Публикации по теме диссертации	148

Перечень сокращений, условных обозначений

ВАЛ	- висцеральный антропонозный лейшманиоз (кала-азар)
РТ	- Республика Таджикистан
АЛАТ	- аланинаминотрансфераза
АсАТ	- аспартатаминотрансфераза
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
А/Д	- артериальное давление
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
КИЗ	- кабинет инфекционных заболеваний
ГКИБ	- городская клиническая инфекционная больница
МЗ и СЗН РТ	- Министерство здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан
ПККЛ	- посткала-азарный кожный лейшманиоз.
СНГ	- Содружество независимых государств
ДДТ	- дихлордифенилтрихлорэтан
ИФА	- иммуноферментный анализ
ГИС	- географическая информационная система
ТГМУ	- Таджикский государственный медицинский университет

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в мире остаётся крайне напряжённой. Крупнейший и наиболее устойчивый природный очаг заболевания локализуется на африканском континенте, охватывая такие страны, как Судан, Эфиопия, Демократическая Республика Конго, Уганда и другие. По оценкам, ежегодно более 500 миллионов человек в мире инфицируются различными формами лейшманиоза, среди которых около 300 миллионов приходится на кожную форму заболевания, а более 200 миллионов - на висцеральную. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) продолжает активно поддерживать эндемичные по лейшманиозам регионы, особенно на территории стран Африки, в их усилиях по борьбе с данным заболеванием [Ломтадзе М.И. и др., 2005; Рахманов Э.Р. и др., 2017; Hassan M.M. et al., 2009; Yared S. et al., 2019; Alvar J. et al., 2021; Makau-Barasa L.K. et al., 2022].

В последние годы эпидемиологическая ситуация по лейшманиозам в мире продолжает ухудшаться, что связано с рядом неблагоприятных факторов, включая усиление миграционных процессов, появление резистентности лейшманий к специфическим препаратам, а также возникновение эпидемических вспышек не только в традиционно эндемичных регионах, но и в странах, где ранее лейшманиоз был ликвидирован, таких как Таджикистан, Грузия, Армения и др. Кроме того, висцеральная форма лейшманиоза в последние годы распространилась на новые географические территории, включая Китай и Пакистан, а также стала актуальной проблемой для стран Европы в связи с массовой миграцией населения из Восточной Африки, обусловленной военными конфликтами последних лет [Jiménez M. et al., 2013; Lemma W. et al., 2021; González E. et al., 2021].

Лейшманиозы представляют собой группу трансмиссивных заболеваний, вызываемых простейшими рода *Leishmania*, передающихся

человеку при укусах заражённых mosкитов. После проникновения в организм человека паразиты локализуются преимущественно в гистиоцитах и других клетках ретикулоэндотелиальной системы, таких как костный мозг, печень, селезёнка и лимфатические узлы. В этих клетках возбудитель переходит в амастиготную (безжгутиковую) форму, представленную округлыми или овальными телами, иногда с заострёнными концами. В организме переносчика — москита рода *Phlebotomus* — развивается жгутиковая (промастиготная) форма паразита. Основными резервуарами инфекции являются шакалы, лисицы, собаки и грызуны. Вместе с тем, висцеральный лейшманиоз (кала-азар) в отличие от зоонозного средиземноморского лейшманиоза является антропонозной формой заболевания, поскольку основным источником инфекции является человек. Наиболее значимым переносчиком при этом является *Phlebotomus argentipes*. Заболевание нередко поражает целые семьи и может вызывать эпидемические вспышки [Mutero C.M. et al., 1992; Marlet M.V.L. et al., 1993; Chappuis F. et al., 2000].

Диагностика висцерального лейшманиоза на ранних стадиях затруднена из-за неспецифичности клинических проявлений, а также отсутствия выраженной симптоматики в начальной фазе заболевания. К дополнительным трудностям относятся низкая доступность и чувствительность лабораторных методов, а также недостаточная клиническая настороженность медицинских работников в отношении данной патологии, что приводит к задержке в постановке диагноза и назначении адекватной терапии.

Особую озабоченность вызывает рост числа зарегистрированных случаев висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азара) на территории Северного Судана. В отличие от средиземноморской формы заболевания, кала-азар характеризуется антропонозным типом передачи, при котором источником инфекции выступает человек [Mutero C.M. et al., 1992; Collin S.M. et al., 2006].

В связи с этим, остаются нерешёнными многие вопросы, касающиеся эпидемиологии, клинической картины, диагностики и лечения больных висцеральным антропонозным лейшманиозом в условиях жаркого и тропического климата Северного Судана.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Актуальность изучения висцерального лейшманиоза обусловлена значительным увеличением числа случаев заболевания в последние годы, что во многом связано с продолжающимся гражданским конфликтом в Судане. По последним наблюдениям, клиническое течение инфекции всё чаще отклоняется от классического описания, представленного в литературе. Заболевание нередко проявляется в атипичной, полиморфной форме, что существенно затрудняет своевременную диагностику и назначение адекватной терапии. В связи с этим возрастает необходимость проведения углублённых исследований, направленных на изучение патогенеза, клинических особенностей и разработку комплексных подходов к диагностике и лечению висцерального лейшманиоза.

Связь исследования с научными программами (проектами), темами. Тема исследования данной работы включена в перечень приоритетных направлений научно-технических исследований в Республике Северный Судан на период 2007-2014 гг.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучить значение висцерального лейшманиоза человека (кала-азара) в структуре инфекционной патологии Северного Судана, охарактеризовать эпидемиологические особенности, клиническое течение, диагностические подходы, а также современные принципы терапии данного заболевания в условиях региона.

Задачи исследования.

1. Проанализировать структуру инфекционной заболеваемости и уровень распространённости висцерального лейшманиоза в Северном Судане за период 2007–2014 гг.
2. Определить эпидемиологические характеристики кала-азара в условиях Северного Судана, включая источники инфекции, пути передачи, сезонные колебания, возрастной, половой и профессиональный состав заболевших, а также распространённость заболевания среди городского и сельского населения.
3. Изучить особенности клинического течения, диагностики и лечения висцерального лейшманиоза у детей и взрослых в регионе с целью последующей разработки эффективных лечебно-диагностических алгоритмов.
4. Оценить существующие профилактические меры и разработать рекомендации по улучшению профилактики кала-азара в современных условиях Северного Судана.

Объект исследования. Объектом исследования стали 132 пациента, проходивших лечение по поводу висцерального лейшманиоза (кала-азара). Исследование проводилось с целью изучения эпидемиологических характеристик, клинической картины, особенностей течения и подходов к лечению заболевания в условиях Северного Судана. Клинические наблюдения и сбор данных осуществлялись на базе стационарных медицинских учреждений: центра кала-азара Таберкалла, центра в Сафаве, а также Тропического центра г. Омдурман в течение семилетнего периода — с 2007 по 2014 годы.

Предмет исследования. Предметом исследования стало изучение особенностей клинического течения, диагностики и эффективности терапии висцерального лейшманиоза (кала-азара) с применением препаратов Пентостам (натрия стибоглюконат) и Амбизом (липосомальный амфотерицин В) в условиях Северного Судана.

Научная новизна исследования

Впервые проведён комплексный анализ эпидемиологических особенностей висцерального лейшманиоза (кала-азара) в Северном Судане. Выявлены ключевые характеристики эпидемического процесса, включая спорадический характер ежегодной заболеваемости с выраженной пространственной гетерогенностью, преимущественно затрагивающей сельские территории. Установлено, что основными резервуарами инфекции являются инфицированные люди и переносчики — москиты, при этом пик заболеваемости приходится на летне-осенний период с максимальной регистрацией случаев в июле – августе. Определена возрастная структура заболеваемости: основными группами риска являются дети 1–15 лет (56,8 %) и молодые взрослые в возрасте 16–40 лет (40,9 %).

Выявлены клинические особенности течения кала-азара у взрослых, а также его ассоциация с ВИЧ-инфекцией. Впервые продемонстрирована эффективность применения Пентостама (натрия стибоглюконата) и Амбизома (липосомального амфотерицина В) в лечении висцерального лейшманиоза у детей и взрослых.

При анализе клинического течения заболевания у детей в Северном Судане установлено преобладание лёгких форм (50,7 %), тогда как среднетяжёлое и тяжёлое течение наблюдалось в 24 % и 25,3 % случаев соответственно. Тяжёлые формы характеризовались развитием системного токсикоза с персистирующей гипертермией, гепатоспленомегалией, кахексией (25 %) и ДВС-синдромом (4,5 %), что коррелировало с поздней диагностикой заболевания. Сочетание лейшманиоза с ВИЧ-инфекцией отличается тяжёлым течением и высокой летальностью.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы. Теоретическая ценность исследования заключается в том, что теоретические и методологические положения, выводы и рекомендации по лечению и профилактике, представленные в диссертационной работе, могут

быть использованы в образовательном процессе медицинских вузов, а также в практической деятельности врачей общей практики.

На основании проведённых исследований изучены распространённость висцерального лейшманиоза, его место в структуре инфекционных заболеваний, сезонная динамика, социальная структура заболеваемости, а также особенности клинического течения кала-азара у населения Северного Судана за период 2007–2014 гг. Разработаны эффективные схемы терапии и предложены меры профилактики заболевания. Подтверждена эффективность препаратов специфической терапии - Пентастама и Амфотерицина В - при лечении пациентов с висцеральным лейшманиозом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) в Северном Судане является широко распространённым заболеванием, с выраженным преобладанием случаев в двух регионах — Аль-Гадараф и Синнар. В период с 2007 года по лето–осень 2014 года отмечено увеличение числа зарегистрированных случаев заболевания: с 3790 случаев в 2007 году до 5550 случаев в 2014 году. Наиболее уязвимыми группами населения являются дети в возрасте 5–15 лет (72 %) и взрослые 20–50 лет (78,9 %).

2. Висцеральный лейшманиоз в Судане характеризуется типичной эпидемиологической и клинической картиной, с устойчивыми природными очагами среди населения, привлекающего кровососущих насекомых — москитов рода *Phlebotomus*, распространённых преимущественно во влажных, богатых водой районах. Отсутствие значимого прогресса в ликвидации очагов свидетельствует о сохраняющемся эпидемиологическом процессе.

3. Создание кадастра эпидемиологических очагов в Северном Судане стало основой для внедрения масштабной системы эпидемиологического надзора за висцеральным лейшманиозом. Это позволило полевым санитарно-эпидемиологическим службам эффективно разрывать трансмиссивную цепь

передачи возбудителя, что способствовало улучшению контроля над распространением заболевания в регионе.

4. Клиническими особенностями течения висцерального лейшманиоза у детей в Северном Судане является преобладание лёгких форм в 50,7 % случаев, среднетяжёлых — в 24 % и тяжёлых — в 25,3 %. Тяжёлое течение сопровождается выраженной гипертермией, гепатоспленомегалией, кахексией и развитием системной интоксикации, что подтверждается наличием ДВС-синдрома.

5. Наиболее эффективным средством лечения висцерального лейшманиоза у детей и взрослых является амфотерицин В (Амбизом), обеспечивающий 100 % эффективность. Применение пентостама — одного из двух этиотропных препаратов — продемонстрировало эффективность в 96,2 % случаев у детей и 93,8 % — у взрослых.

Степень и достоверность результатов. Достоверность полученных данных подтверждается достаточным объёмом исследуемого материала, корректной статистической обработкой результатов и их публикацией в научных изданиях. Выводы и рекомендации обоснованы результатами научного анализа, основанными на репрезентативной выборке, достаточном объёме первичных данных, их всестороннем качественном и количественном анализе, а также на систематизированных лабораторных и клинико-эпидемиологических исследованиях с применением современных методов статистической обработки.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Данная диссертационная работа соответствует паспорту «ВАК при Президенте Республики Таджикистан», утвержденного решением Президиума Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан от 28 сентября 2017 г. № 4/1 работа соответствует специальности «Медицинские науки», шифру специальности 14.01.09 - Инфекционные болезни, область исследования соответствует подпункту 3.1 –

Изучение свойств возбудителей (бактерий, вирусов, простейших), механизмов взаимодействия возбудителей и организма больного; методы выявления возбудителей; патогенез инфекционных болезней; иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе развития болезни; дисбактериоз и суперинфекция в патогенезе инфекционных заболеваний;

3.2. Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию (вакцинотерапию, серотерапию), иммунорегулирующую терапию (иммуностимуляция, иммунодепрессия), интерферонотерапию, интерфероностимулирующую терапию вирусных инфекций, оценка показаний, противопоказаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения и осложнений терапии; показания к проведению превентивного (профилактического) лечения; возможности немедикаментозного лечения, включая санитарно-курортное лечение и психотерапию; лечение последствий перенесенных инфекционных заболеваний (резидуальные формы); принципы реабилитационной терапии; организация экстренной специализированной помощи инфекционным больным при неотложных состояниях.

3.3. Профилактика, выявление инфекционных заболеваний; диспансерное наблюдение за контингентом переболевших детей и взрослых.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты проведённого исследования, а также подготовленные на их основе научные публикации и методические материалы внедрены в деятельность специализированных лечебных учреждений Северного Судана и Саудовской Аравии. Кроме того, они используются в образовательном процессе на кафедрах инфекционных болезней, детских инфекционных болезней и эпидемиологии ТГМУ им. Абуали ибни Сино

Личный вклад соискателя учёной степени. Автором самостоятельно и в полном объёме выполнены все этапы клинико-эпидемиологического исследования, включая его организацию, сбор и обобщение первичных данных, статистическую обработку и последующий анализ с формированием научных выводов. При непосредственном участии автора разработан дизайн исследования, подготовлены и апробированы аналитические таблицы, систематизированы и обобщены результаты лабораторных исследований. На основании полученных данных автором лично подготовлены научные публикации, доклады для конференций, нормативно-методические документы и обучающие материалы.

Апробация работы и информация о результатах её применения. Результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях:

- Годичная научная конференция молодых учёных и студентов с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (апрель, 2009);
- Годичная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (ноябрь, 2009);
- Международный семинар по инфекционным болезням с участием специалистов из Ирана, Афганистана и Таджикистана (май, 2010);
- Годичная научная конференция молодых учёных и студентов с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (апрель, 2010);
- Годичная научная конференция молодых учёных и студентов с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (апрель, 2011);
- Годичная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (ноябрь, 2012);

- Годичная научно-практическая конференция ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе (ноябрь, 2013);
- На заседании межкафедральной проблемной комиссии по гигиене, эпидемиологии, инфекционным болезням, общественному здоровью и здравоохранению ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», г. Душанбе (2024).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 12х научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рецензируемых ВАК при Президенте РТ.

Структура и объём диссертации. Диссертация включает: введение, обзор литературы, раздел «Материалы и методы исследования», три главы, содержащие результаты собственных исследований, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы. Работа изложена на 150 страницах машинописного текста, содержит 9 таблиц и 21 рисунок. Список литературы включает 183 источника, из них 117 — на русском языке (страны СНГ) и 66 — на иностранных языках (страны дальнего зарубежья).

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Этиология, эпидемиология, патогенез висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар)

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар), в отличие от средиземноморского лейшманиоза, относится к антропонозным инфекциям, поскольку источником заражения является больной человек. Переносчиком возбудителя служат москиты. Заболевание нередко поражает целые семьи и может вызывать значительные эпидемические вспышки. Это трансмиссивная инфекция тропических и субтропических регионов, характеризующаяся хроническим течением с периодической лихорадкой различной продолжительности, прогрессирующей анемией, панцитопенией, гепатоспленомегалией и выраженным истощением организма [2, 10, 16, 26, 37, 117].

На протяжении последних ста лет изучены различные аспекты лейшманиозов и разработаны многочисленные методы профилактики данной инфекции. Однако, несмотря на достигнутый прогресс, лейшманиоз продолжает регистрироваться в виде спорадических случаев, преимущественно среди детей младше 5 лет. В связи с этим он остаётся актуальной проблемой для лечебно-профилактических учреждений многих стран мира [10, 13, 26, 45, 75].

Существует четыре подтипа лейшманий, вызывающих висцеральный лейшманиоз: *Leishmania donovani* (индийский вариант), *Leishmania infantum* (средиземноморско-азиатский вариант), *Leishmania archibaldi* (восточноафриканский вариант) и *Leishmania chagasi* (южноамериканский вариант). Несмотря на морфологическое сходство, указанные подтипы отличаются антигенной структурой и биохимическими показателями в крови инфицированных лиц. Индийский висцеральный лейшманиоз (кала-азар), вызываемый *L. donovani*, является антропонозной инфекцией. Заболевание

чаще всего регистрируется среди подростков и молодых людей, преимущественно проживающих в сельской местности [80, 81].

Очаги заболевания, как правило, локализуются в местах обитания переносчиков инфекции. Кроме того, наблюдается высокая природная очаговость среди хищных млекопитающих семейства псовых. Для африканского континента характерны длительные сезоны дождей и жаркий климат, что создаёт благоприятные условия для жизнедеятельности mosquitos рода *Phlebotomus* — основных переносчиков лейшманиозов [9, 19, 83, 114, 138].

Москиты являются основными переносчиками висцерального лейшманиоза. Представители данного вида относятся к дегенеративным паразитам, то есть организмам, чередующим паразитирование у двух хозяев — позвоночного животного и беспозвоночного членистоногого. Ядро паразита имеет округлую форму, окрашивается по Романовскому в красный цвет; рядом располагается более тёмное, палочковидное образование — блефаробласт. Протоплазма лейшманий при окраске по Романовскому приобретает голубой оттенок. Подвижные формы паразита (лептомонадная стадия) имеют удлинённую, ланцетовидную форму и достигают длины 25 мкм и более. В этой стадии лейшмании паразитируют в пищеварительном тракте членистоногих переносчиков. В организме позвоночных простейшие встречаются преимущественно в виде неподвижных лейшманиальных форм [43, 54, 59, 106, 114, 127].

На территории государств бывшего СССР обитает более 50 видов mosquitos, большинство из которых встречается в странах Средней Азии и на Кавказе. Переносчиками заболевания являются двукрылые кровососущие насекомые рода *Phlebotomus* (mosкиты). Также имеются данные о возможной роли клещей в распространении висцерального лейшманиоза (кала-азара).

Москиты размножаются преимущественно в тёмных, влажных и труднодоступных местах — погребках, склепах глинобитных жилых построек,

мусорных ямах и стоячих водоёмах. В странах с жарким климатом, особенно на территории Ближнего Востока и Африки, наибольшая численность moskitov наблюдается в логовах хищных животных и местах массового скопления птиц. Заражение человека или животного происходит при укусе инфицированного москита [5, 21, 22, 51].

После проникновения *Leishmania* в организм москита неподвижная форма без жгутика, связанная с тканями (амастигота), трансформируется в подвижную жгутиковую форму — промастиготу. Промастиготы имеют веретеновидное тело длиной 10–20 мкм. В случае контакта москита с теплокровным животным или человеком в период заболевания возможно инфицирование насекомого [69, 96, 101, 103, 116].

Лейшмании обитают, как правило, в кишечнике флеботомусов. В организме человека или животного паразиты могут локализоваться в дерме, слизистых оболочках, а также во внутренних органах. При патологоанатомическом исследовании наиболее выраженные изменения выявляются в печени, селезёнке и костном мозге. В селезёнке лейшмании заполняют клетки пульпы, в печени — купферовские клетки; в стенке кишечника, коже, лимфатических узлах и других органах паразиты обнаруживаются в соответствующих клеточных структурах, преимущественно в эндотелии синусоидов.

Leishmania успешно культивируется, как правило, на питательных средах, таких как кровяной агар и среда NNN (Николь – Нови – Мак-Нил). Уже спустя двое суток в конденсационной жидкости можно выявить лептомонадные формы паразита; к седьмому дню и позднее рост становится визуально различимым на поверхности агара в виде мелких, округлых, прозрачных колоний, способных к слиянию [37, 66, 81, 123]. На искусственных средах, содержащих дефибрированную кровь кролика, возбудители хорошо развиваются. Для микроскопической верификации применяется окрашивание по Романовскому–Гимзе [39, 77].

У всех теплокровных животных, инфицированных *Leishmania*, клиническая картина может варьировать от выраженных симптомов до полного отсутствия клинических проявлений. Прямая корреляция между числом амастигот в организме человека и выраженностью симптомов заболевания не установлена [145, 147, 159].

В 1977 году по инициативе ВОЗ в Саудовской Аравии были собраны образцы moskitov в различных регионах страны — Ар-Рияд, Аль-Харж, Таиф, Мекка, Хафуф и Беша — с целью установления видовой принадлежности переносчиков. Всего было отобрано 920 образцов в местах их естественного обитания. Согласно результатам, собранные экземпляры принадлежали к пяти видам рода *Phlebotomus* и семи подвидам рода *Sergentomyia* [155].

Следует отметить, что приостановление программы борьбы с малярией, реализуемой в 1960-х годах в Саудовской Аравии, в отдельных регионах привело к росту численности moskitov и расширению ареала их распространения. Особенно отчётливо это наблюдается в восточных провинциях страны.

Основными природными резервуарами *Leishmania* на Африканском континенте являются тушканчики, грызуны, птицы и другие животные, которые первоначально рассматривались как основной источник инфекции [139].

Заболевание поражает как взрослых, так и детей. Повышенному риску инфицирования подвергаются лица, проживающие в хижинах и ветхих, обветшавших домах. Значительная часть населения африканских стран живёт под открытым небом, что способствует частым укусам moskitov. Пик заболеваемости, как правило, приходится на зимний период. Длительность инкубационного периода зависит от вида паразита и может варьировать от нескольких месяцев до нескольких лет.

Авторы Морси и Шоура исследовали 45 собак, 15 кошек, 187 грызунов, а также ряд других животных, обитающих в районе Аль-Хардж вблизи Эр-

Рияда. По данным исследователей, амастиготы *Leishmania* были обнаружены у одной собаки — в носовой полости, а также у двух песчанок — в ушных раковинах. В свою очередь, Буткер и Левис проводили исследования в городе Хафуф и установили, что лейшмании наиболее распространены среди песчанок (*Psammomys obesus*), у которых паразиты активно обитают в кожных покровах, что делает этих грызунов важным природным резервуаром инфекции [127].

Лейшманиоз остаётся серьёзной проблемой общественного здравоохранения во многих странах, включая Индию, Китай, Месопотамию, ряд государств Средиземноморского бассейна — Испанию, Италию, Грецию. Отдельные данные указывают на возможность передачи инфекции через собачьего клеща, широко распространённого в странах Средиземноморья и на территории России.

В странах СНГ случаи лейшманиоза регистрируются преимущественно в регионах Средней Азии — Таджикистане, Узбекистане и Туркменистане, а также в Закавказье — в Грузии (Тбилиси, Гори и др.), Армении, Азербайджане и ряде других населённых пунктов.

Единичные случаи висцерального лейшманиоза были зарегистрированы в Крыму и Краснодаре. Основным резервуаром *Leishmania* в Средиземноморском бассейне, Средней Азии и на Кавказе, по данным многочисленных исследований, является собака.

Согласно сведениям авторов [45, 160, 161], в 1970-х годах в Индии наблюдалось стремительное распространение висцерального лейшманиоза, число заболевших за короткий промежуток времени достигло 100 тысяч человек. В те же годы вспышка кала-азара была зафиксирована в Юго-Восточной Азии, на севере Индии, в районах, где не проводилась обработка инсектицидами против комаров и москитов [129, 155, 159, 162].

До начала реализации программы по ликвидации малярии кала-азар также являлся эндемичным заболеванием в Бангладеш. В настоящее время его

распространённость существенно снизилась. Согласно последним данным, за последнее десятилетие в стране было зарегистрировано лишь 59 подтверждённых случаев кала-азара [126].

Географическое распространение висцерального лейшманиоза (кала-азар) демонстрирует значительную динамику: масштабная эпидемическая вспышка была зафиксирована в регионе Восточной Африки в период Второй мировой войны на фоне сложной военно-политической обстановки. В последние десятилетия ареал заболевания расширился, охватив новые территории, включая северные районы Судана, расположенные севернее Хартума. Более того, случаи висцерального антропонозного лейшманиоза были документированы на Аравийском полуострове, в частности в таких странах, как Саудовская Аравия, Оман и Йемен, что свидетельствует о расширении географии данной патологии.

В Европе заболевание наиболее часто регистрируется у населения Испании и Франции. Так, во Франции ежегодно отмечается от 50 до 100 случаев висцерального лейшманиоза. Распространение и циркуляция инфекции в этих регионах обусловлены особенностями средиземноморского климата, а также значительным миграционным потоком беженцев из стран Африки [66, 93].

Лейшманиоз как паразитарное заболевание также широко распространён в горных районах Северного Алжира. Случаи заболевания отмечаются и в Марокко, преимущественно на северных склонах Атласских гор, хотя уровень заболеваемости в этом регионе значительно ниже. На указанных территориях кала-азар чаще поражает детей младшего возраста, а основными природными резервуарами инфекции, как и в других эндемичных зонах, являются собаки [45, 156, 161, 173].

Эпидемиологическая ситуация по висцеральному лейшманиозу характеризуется высокой эндемичностью в Бразилии, где основные очаги заболевания сконцентрированы в штатах Сеара и Баия, при этом

спорадические случаи регистрируются в северо-восточном регионе страны [13,45,162]. Эпидемиологический анализ возрастной структуры заболеваемости демонстрирует универсальную восприимчивость населения к данной инфекции, однако в регионах Средиземноморья, Юго-Западной Азии, Китая и Латинской Америки отмечается преимущественное поражение детской популяции возрастной группы 1-4 года [125,143,144,152].

Эпидемиологический анализ возрастной структуры заболеваемости висцеральным лейшманиозом (кала-азар) в регионах Восточной Африки и Индийского субконтинента выявляет преимущественное поражение детей возрастной группы 5-9 лет, с регистрацией случаев заболевания также среди подростковой популяции. Примечательной особенностью является выраженная гендерная диспропорция: риск инфицирования у лиц мужского пола превышает таковой у женщин в два раза [106,114,127].

При отсутствии лечения висцеральный лейшманиоз в большинстве случаев заканчивается летальным исходом. Даже у пациентов, получивших терапию, несвоевременная диагностика может привести к длительной госпитализации и гибели. Кроме того, заболеванию свойственны частые рецидивы [80, 97, 103, 122].

Висцеральный лейшманиоз, как паразитарное заболевание, остаётся одной из ведущих и до настоящего времени нерешённых проблем общественного здравоохранения в Северном и Южном Судане.

Висцеральный лейшманиоз продолжает регистрироваться в Европейском регионе от Турции до Португалии, однако точная оценка его распространенности затруднена из-за отсутствия единой системы регистрации. На данный момент обязательный учет случаев введен лишь в некоторых странах, включая Италию и Испанию [150, 153, 163].

Во Франции ежегодно регистрируется около 100 случаев заболевания лейшманиозом. Распространение и циркуляция инфекции в регионе обусловлены средиземноморским климатом [154, 160, 161].

Одним из основных источников заражения человека лейшманиозом являются собаки. Этот факт был подтверждён в ходе исследований, проведённых в Италии и Франции, где уровень инфицированности собак достигал 40 %. Перемещение домашних собак вместе с владельцами в период отпусков вызывает обеспокоенность органов здравоохранения этих регионов в связи с возможным распространением инфекции.

По данным литературы, в странах Западно-Тихоокеанского региона, характеризующихся тропическим климатом и высокой влажностью, лейшманиоз является крайне редким заболеванием. Это связано с отсутствием на данных территориях специфических переносчиков — москитов, способствующих заражению людей. В связи с этим на данных территориях необходимо на постоянной основе проводить профилактические мероприятия, включающие уничтожение москитов и комаров, обезвреживание мест их выплода, использование средств индивидуальной защиты от насекомых, а также установку сеток на окна и дверные проёмы. При этом сохраняется необходимость тщательного расследования каждого нового случая заболевания для уточнения его происхождения [147, 160].

По результатам исследований, проведённых в Китае в 1951 году, было выявлено значительное число случаев инфицирования лейшманиозом в ряде китайских провинций, что представляло угрозу для здоровья и жизни примерно 4 миллионов человек. На основании расследования этих случаев было установлено, что висцеральный лейшманиоз протекал в двух вариантах. Первый вариант чаще встречался на равнинах восточного и северного Китая и клинически напоминал индийский висцеральный лейшманиоз, поражая преимущественно подростков и молодых взрослых, тогда как собачий лейшманиоз в этих провинциях наблюдался спорадически. Во втором варианте, характерном для северо-западных регионов Китая, особенно в провинции Ганьсу, заболевание напоминало средиземноморскую и центральноазиатскую формы висцерального лейшманиоза, поскольку

основными группами риска являлись младенцы и дети раннего возраста [81, 162, 180].

После распада Советского Союза в 1990-х годах висцеральный лейшманиоз получил широкое распространение среди детей, что стало серьёзной проблемой для ряда стран СНГ, включая Азербайджан, Армению, Грузию, Туркменистан, Таджикистан и Казахстан [178, 179].

В России регистрируются завозные случаи заболевания, что связано с активным перемещением населения внутри страны. Так, случаи лейшманиоза были отмечены в Москве (Т.А. Ерина и соавт., 1995), Санкт-Петербурге и Казани (Х.С. Хартынов и соавт., 2000). Лейшманиоз может встречаться и в регионах, где ранее данная инфекция не была эндемичной.

Согласно данным, представленным В.И. Покровским и соавторами в 2013 году, в последнее время наблюдается тенденция к распространению коинфекции ВИЧ и лейшманиоза, что привело к значительным изменениям в клинической картине заболевания. На фоне ВИЧ-инфекции увеличивается количество лейшманий в крови и коже больных. Такие пациенты, заменяя инфицированных собак, начинают играть роль источника инвазии для переносчиков [162, 164].

У людей, инфицированных ВИЧ, риск развития висцерального лейшманиоза значительно выше, поскольку происходит активация дремлющей инфекции, что проявляется атипичной клинической картиной. У таких пациентов отмечается высокая степень паразитемии.

Висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне приёма антиретровирусной терапии протекает тяжело, особенно у больных с уровнем CD4-клеток ниже 200 клеток/мкл, что обуславливает частые рецидивы заболевания.

Анализ ранее проведённых исследований, как отечественных, так и зарубежных авторов, показал, что висцеральный лейшманиоз средиземноморского типа чаще встречается у детей, особенно в возрасте до 5

лет. Следует отметить, что у детей грудного возраста заболевание в большинстве случаев протекает на фоне развития ДВС-синдрома, сопровождаясь выраженной интоксикацией и дегидратацией, что нередко приводит к летальному исходу [33].

При висцеральном лейшманиозе, как и при многих других инфекционных заболеваниях, передаваемых трансмиссивным путём, важную роль играет изучение сезонности заболеваемости. Сезонность определяется временем передачи возбудителя и длительностью инкубационного периода. При инфекциях с длительным инкубационным периодом и медленным развитием заболевания сезон начала клинических проявлений может существенно отличаться от сезона передачи возбудителя. Кроме того, при трансмиссивных инфекциях сезонность выражена менее чётко вследствие вариабельности длительности инкубационного периода, степени вирулентности паразита, инфицирующей дозы простейших, уровня резистентности организма и других факторов.

1.2. Клиника и диагностика висцерального лейшманиоза

После инфицирования висцеральным лейшманиозом, инкубационный период вариабельный и может длиться от нескольких недель до 10-12 месяцев, однако по данным немногочисленных авторов данный период может составлять в среднем 5 месяца. Однако первые клинические симптомы заболевания появляются уже через три недели, с появлением на теле папул. Данные высыпания обычно образуются на коже в местах укусов инфицированных москитов. болезни можно наблюдать через 2 недели после инфицирования. В течение короткого времени на папулах образуются корочки темного цвета, а при расчесывании возникают поверхностные язвы, которые в последующем заживают без рубцов. Однако по данным анамнеза болезни со слов больных первые симптомы заболевания обычно остаются незамеченными [80, 178].

В большинстве случаев висцеральный лейшманиоз (кала-азар) имеет острое начало и характеризуется ознобом, высокой температурой тела, которая может иметь два пика за один день, обильным потоотделением и быстрой потерей веса. Чаще всего температурная кривая имеет волнообразный характер. У больных в начале заболевания редко отмечаются случаи осложнений, которые включают в себя тяжелую острую гемолитическую анемию, пневмонию, почечную недостаточность и кровотечения из слизистых оболочек [81].

В регионах, которые находятся в Восточной Африке и Индии, наблюдается самая высокая заболеваемость лейшманиозом среди молодого населения этих стран. Результаты исследований, полученных в разных странах мира выявили, что мужчины болеют чаще, чем женщины. Патологический процесс характеризуется вариабельной продолжительностью, преимущественно от 20 суток до 12 месяцев, причем скрытый период развития заболевания варьирует в диапазоне от 2,5 до 4 недель. Клиническая картина манифестирует комплексом симптомов, среди которых доминируют общая слабость и фебрильная температура, нередко сопровождающиеся ознобом. Примечательно, что ведущими клиническими проявлениями кала-азара выступают анорексия в сочетании с болевым синдромом в области левого подреберья. К патогномоничным признакам относятся: латентная спленомегалия, не верифицируемая пальпаторно, увеличение размеров печени, а также анемический синдром, проявляющийся бледностью слизистых оболочек и генерализованной лимфаденопатией [19,57,91,124].

Население Индии славится тем, что ее жители имеют склонность к смуглому цвету кожи. С древних времен лейшманиоз, в Индии называли на языке хинди, kala-azar, означает "черная лихорадка" или "смертельная лихорадка". В связи с чем, у пациентов могут наблюдаться различные проявления на коже, такие как узелки, язвы, экземы. Кожа у пациентов бледная, «цвета фарфора», имеет землистый оттенок. В связи с чем у больных

в большинстве случаев при данной инфекции развивается анемия, также бледность кожных покровов нарастает быстрыми темпами. Нужно отметить, что при поздней постановки правильного диагноза, особенно у больных тяжелым течением кала-азара при недостаточной поступления белков в организм особенно ребенка появляются отеки, асцит, ломкость волос, изменения цвета волос, которые свидетельствуют о том, что организм начинает испытывать дефицит питательных веществ [33,85,122].

Висцеральный лейшманиоз протекает в острой форме, имеет внезапное начало, больных беспокоит слабость, плохой аппетит, повышение температуры тела, озноб. Заболевание характеризуется специфическим температурным паттерном с бифазной лихорадкой, проявляющейся двукратным подъемом температуры в течение суток. Клиническая картина демонстрирует характерную триаду симптомов: профузную гипергидрозную реакцию, прогрессирующую потерю массы тела и выраженный астенический синдром. В процессе развития патологического процесса существует значительная вероятность развития серьезных осложнений, включающих синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, острый гемолиз эритроцитов с развитием анемии, почечную дисфункцию, геморрагический синдром (манифестирующий эпистаксисом и кровоизлияниями в слизистые оболочки), а также пневмонический процесс. У детей грудного и раннего возрастов. Нужно отметить, что уровень летальности от лейшманиоза у данных категории пациентов остается высоким [77,131,145].

Патогномоничная симптоматика включает фебрильную лихорадку в сочетании с выраженной гепатоспленомегалией, которая ассоциирована с побледнением визуализируемых слизистых оболочек и генерализованной лимфаденопатией. L.Donovanі, реализуя свой жизненный цикл в макроорганизме, индуцирует каскад патологических изменений в различных органах и системах: происходит пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток в лимфоидной ткани, развивается дисфункция гемопоэза, нарушается

структурно-функциональная целостность интестинального эпителия, а также отмечается существенное вовлечение в патологический процесс гепатолиенального комплекса. Путём микроскопического исследования в клетках вышеназванных органов, можно обнаружить содержание большого количества лейшманий. Сами лимфоциты незначительно инфильтрированы, а в селезёнке и некоторых лимфоидных железах видна «белая пульпа» (паракортикальная атрофия), которой сопутствует стабильное количество самих плазматических клеток. В большинстве случаев эти клетки содержат в себе большое количество паразитов. При нормальном течении процесса гемопоэз постепенно угасает, а затем и вовсе прекращается. В результате того, что продолжительность жизни белых и красных кровяных телец сокращается, развиваются анемия и гранулоцитопения [55,78,102,133].

На начальном этапе функция печени не нарушается из-за малого количества гепатоцитов, но затем происходит угнетение протромбинообразования. Одномоментная тромбоцитопения и угнетение уровня протромбина, грозит кровотечением из слизистых оболочек. Наряду с этими изменениями у больного появляются отёки вследствие гипоальбуминемии и ряд других признаков дефицита питания [45]. Из-за нарушения целостности слизистой оболочки тонкого кишечника паразитами и вторичного энтерита, у больных появляется диарея. В дальнейшем, на фоне перечисленных нарушений, присоединяется вторичная инфекция, что проявляется как пневмония, дизентерия, туберкулез и другие инфекции, которые часто приводят к летальному исходу.

В течение висцерального лейшманиоза (кала-азар) выделяют три периода:

1. Ранняя стадия, которая характеризуется недомоганием, слабостью, анорексией и бледностью. Постепенно появляются спленомегалия, повышенная СОЭ и лихорадка.

2. Пик болезни или анемии – спленомегалии, характеризующиеся главным образом лихорадкой, которая обычно проходит или носит нерегулярный характер, снижаясь в течение дня. Для больных лейшманиозом обычно характерно волнообразный тип лихорадки с периодами аперексии. Нужно, отметить, что температурная кривая может чередоваться с периодами нормализации температуры тела с различной длительностью от 5-7 дней до нескольких недель. В этом промежутки времени у пациентов довольно быстро можно наблюдать увеличение размеров печени, а чаще всего увеличивается размеры селезенки, а порой он может доходит до малого таза.

В данный период у пациентов развивается гипохромная анемия, которая характеризуется уменьшением в крови общего количества гемоглобина, падает и уровень эритроцитов в крови. При тяжелых случаях и выраженной анемии у больных отмечается бледность конъюнктив, кожи, отмечается сердцебиение, даже одышка особенно при физической нагрузке. А в очень тяжелых случаях и падение артериального давления. Также в гемограмме отмечают лейкопению, нейтропению, анэозинофилию, уменьшается количество тромбоцитов и значительно повышается скорость оседания эритроцитов до 30-60 мм.час. На фоне этого отмечается у больных снижение альбумина и повышение глобулинов за счет α - и β -глобулинов. В клинической картине висцерального лейшманиоза отмечается характерное повышение уровня глобулинов в сыворотке крови, преимущественно за счет поликлональных иммуноглобулинов класса G, однако данный феномен не оказывает значимого влияния на прогрессирование заболевания. Патогенетические механизмы включают активацию комплементарной системы, потенциально участвующей в развитии анемического синдрома, а также формирование циркулирующих иммунных комплексов, которые в редких случаях могут индуцировать развитие цирротических изменений в печени [111,115,120].

3. Фаза кахексии. Проявляется комплексом патологических изменений: прогрессирующей потерей массы тела, генерализованной мышечной гипотонией, отечным синдромом, а также специфическими абдоминальными симптомами в виде истончения передней брюшной стенки и увеличения периметра живота [54, 36, 99].

По характеру прогрессирования патологического процесса различают три клинические формы течения заболевания: острую, подострую и хроническую. Острый лейшманиоз характеризуется высокой лихорадкой, длящейся 3-4 недели, интенсивной генерализованной болезнью, развивается бурно, быстро развивается анемия, данная форма без лечения быстро заканчивается летальным исходом. Длительность заболевания может составлять до 1,5-3 месяца. Данная форма чаще возникает у детей в возрасте от 1 до 2 лет [17, 61].

Подострая форма болезни встречается наиболее часто, также может протекать тяжело, с выраженными клиническими проявлениями болезни, высокой температурой и фарфоровой бледностью кожных покровов, спленомегалией. Она встречается у 30 % пациентов. Длительность болезни может составлять 5-6 месяцев [47,74,93].

Хроническая форма лейшманиозов также наблюдается у людей довольно часто, может протекать малозаметно, субклинический, а порой латентно и имеет более благоприятный исход болезни. Продолжительность заболевания может длиться до 6-12 месяцев.

Р.С. Гершеневич (1959) предложил клинико-эпидемиологическую классификацию детского (средиземноморского) лейшманиоза, основанную на особенностях течения заболевания. Согласно данной классификации, выделяют следующие клинические варианты: геморрагическую форму, пневмоническую форму, афебрильный вариант течения, нормальную селезеночную форму, истерическую форму (характеризующуюся гемолитической желтухой), а также отечный вариант заболевания.

Длительное отсутствие адекватной диагностики и терапевтических мероприятий при лейшманиозе сопряжено с развитием ряда серьезных осложнений, включающих пульмональные нарушения, воспалительные процессы в кишечнике и почках, геморрагический синдром, агранулоцитарные состояния, ларингеальный отек, гнойно-воспалительные поражения кожи в виде фурункулеза и абсцедирования.

Согласно исследованиям Шуренковой А.И. (1962), высокая частота осложнений при висцеральном лейшманиозе у педиатрических пациентов детерминирована иммунологической недостаточностью, обуславливающей повышенную восприимчивость к интеркуррентным инфекциям. Наиболее значимую клиническую проблему представляют коморбидные состояния со стороны респираторного тракта и пищеварительной системы. При этом автор акцентирует внимание на том, что ДВС-синдром является наиболее прогностически неблагоприятным осложнением данного заболевания.

Непосредственными причинами смерти при висцеральном лейшманиозе являются пневмония, язвенный колит, энтерит, кровоизлияние в мозговые оболочки и другие органы, а также разрыв селезенки. Патологическая анатомия при лейшманиозе на вскрытии умерших больных дает картину резкого истощения, нередко отмечаются отеки нижних конечностей и асцит. Кожа атрофична, на ней встречаются инфильтраты и язвы. Кожа приобретает своеобразный темный цвет. Темное окрашивание кожи многие авторы объясняют гиперфункцией надпочечников, что связано с поражением и нахождением лейшманий в макрофагах корковой части железы. У большинства больных кожа и слизистые, как правило бледны. Воспалительные состояния и язвы у больных могут обнаруживаться и в кишечнике, в особенности в нижнем отделе тонких кишок и в толстых кишках. Селезёнка увеличена и может достигать до 3кг весом. При висцеральном лейшманиозе ткань селезёнки плотная и капсула утолщена, на разрезе имеет красноватый оттенок. Встречаются инфаркты селезенки. Печень увеличена в

меньшей степени, чем селезенка. В селезенке лейшмании переполняют клетки пульпы, в печени - купферовские клетки [14,54,55, 180].

В верификации висцерального лейшманиоза ключевая роль принадлежит паразитологическим методам диагностики, базирующимся на детекции возбудителя в биологическом материале, полученном из костномозговой ткани, лимфоидных органов и селезенки. Дефинитивная верификация диагноза осуществляется посредством микроскопического исследования аспирата костного мозга, экстрагированного путем стерильной пункции или забора материала из передневерхней части подвздошного гребня. В отдельных клинических случаях диагностическая ценность может быть повышена за счет исследования биоптатов селезенки, печеночной ткани и лимфатических узлов.

В качестве вспомогательного диагностического инструментария при верификации висцерального лейшманиоза применяются серологические методы исследования. Диагностическая панель включает различные иммунологические тесты: реакцию связывания комплемента (РСК) с использованием гомологичных антигенов (бацилла Кедровского, БЦЖ), реакцию иммунофлюоресценции (РИФ) с применением антигенов предшественников или амастигот *L. donovani*, а также РЭМА *Donovani* и SEMA, где используются растворимые антигены дезинтегрированных промастигот. Данные серологические тесты демонстрируют диагностическую ценность уже в начальном периоде заболевания (первый месяц), когда прямая детекция паразитов затруднена. Диагностически значимым для РИФ является титр 1:100, при этом следует учитывать возможность перекрестных реакций с трипаносомозом и сифилисом при более низких титрах. Исторически применявшиеся методики, включая формоловую реакцию Neupira, характеризуются недостаточной чувствительностью и специфичностью [47,63,179].

Серологические исследования при висцеральном лейшманиозе демонстрируют переменную эффективность в детекции антител: РА - 70,5%, РИФ - 80,3%, ИФА - 83,6%. При этом диагностические характеристики методов различаются: РА обладает чувствительностью 70,5% при 100% специфичности, тогда как РИФ и ИФА показывают чувствительность 80,3% и 83,6% при специфичности 90,5% соответственно. Титова И.В. и Грачева Л.И. (1982) установили приоритетную роль РИФ в диагностике лейшманиозов при применении лиофилизированных диагностикумов, что подтверждается более ранними наблюдениями Шуйкиной Е.Е. и Горбуновой Л.А. (1977) о высокой диагностической эффективности данного метода.

Применяемые серологические методы не позволяют достоверно дифференцировать антигенные различия между паразитами ввиду наличия перекрестно-реагирующих антител в сыворотке пациентов с лейшманиозом. Данный феномен подтверждается положительными результатами ИФА на *Trypanosoma cruzi* и *L. Vrazilensis* у больных кала-азаром, а также позитивными реакциями РИФ на антигены *T. Cruzi* и *L. Shagasi* у пациентов с кожно-слизистой формой лейшманиоза.

Молекулярно-биологические методы, в частности ПЦР, приобрели широкое распространение в диагностике патогенов. В исследовании когорты из 30 пациентов с висцеральным лейшманиозом верификация диагноза методом ПЦР в образцах мочи продемонстрировала высокую чувствительность (96,8%), с положительным результатом у 29 обследованных. Диагностическая эффективность ПЦР подтверждается параллельными исследованиями, где метод показал максимальную чувствительность и специфичность (100%), с дополнительной валидацией результатов посредством теста Монтенегро, а также гистопатологического и культурального методов.

Диагностическая эффективность ПЦР при висцеральном лейшманиозе характеризуется высокой чувствительностью (92,3%) и специфичностью

(97,5%). При негативных результатах микроскопии костномозговых мазков, окрашенных по Giemsa (19 случаев), ПЦР верифицировала диагноз в 84,2% наблюдений (16 случаев). Исследования биоматериала (лимфоузлы, селезенка, костный мозг) домашних собак из эндемичных регионов Бразилии продемонстрировали 100% чувствительность метода. При манифестных формах заболевания чувствительность ПЦР достигала 96%, при субклинических - 95,65% [14,178].

В диагностике лейшманиоза ведущая роль принадлежит микроскопическим, молекулярно-биологическим и культуральным методам исследования, обладающим наибольшей специфичностью. При этом микроскопия, несмотря на низкую чувствительность, остается методом выбора в эндемичных регионах, тогда как ПЦР-диагностика, ввиду высокой стоимости, применяется преимущественно для типирования паразитов. Иммунологические тесты сохраняют значимость в диагностике висцеральной формы заболевания. Современные методы микрокультуры, сочетающие высокую чувствительность и специфичность с экономической доступностью, демонстрируют эффективность в различных эндемичных зонах.

Исследования [13,55,80] по сравнительному анализу содержания эозинофилов в периферической крови и костномозговом пунктате у детей с висцеральным лейшманиозом установили диагностическую значимость как повышенных, так и пониженных показателей эозинофилов в периферической крови. Согласно наблюдениям Шуренковой А.И. (1962), высокоэффективным методом верификации *L. donovani* является культивирование крови на специализированных средах, причем предварительное хранение материала с цитратом в условиях низких температур в течение 12 часов существенно повышает результативность метода. Критическим условием применения данной методики является соблюдение абсолютной стерильности. Это связано с тем, что даже один попавший в ловушку микроорганизм будет подавлять рост *Leishmania*. Лейшмани Доновани, или антропонозный лейшманиоз,

является одним из самых распространенных видов лейшманиозов в бассейне Ганга и Брахмапутры в Индии [162,178,180]. В период осуществления программы по борьбе с малярией в 1950-х годах он исчез. Но в 70-х годах прошлого века снова возник.

По данным исследований, лейшманиоз сегодня является одной из самых опасных инфекций среди больных СПИДом в эндемичных регионах. Висцеральный лейшманиоз является основной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных. Увеличение распространения ВИЧ и лейшманиоза во всем мире за последние 30 лет, особенно в Африке, а также увеличение туристического потока, который охватывает наиболее благоприятные для висцерального лейшманиоза районы, приводят к тому, что микст инфекция распространяется повсеместно во всем мире.

Во время пандемии ВИЧ-инфекции проблема развития лейшманиоза становится еще более актуальной, так как риск заражения инфекцией возрастает в сотни раз при наличии ВИЧ-положительного. Если учитывать рост числа зараженных ВИЧ, следует рассматривать кожный лейшманиоз и ВЛ как оппортунистическую инфекцию. В настоящий момент проблема ВЛ имеет большую актуальность, так как в 2-12% случаев она сопровождается ВИЧ-инфекцией [141]. Количество случаев, когда возникают подобные осложнения, может достигать 40% в некоторых регионах.

Наибольшая распространенность висцерального лейшманиоза (ВЛ) отмечается среди ВИЧ-инфицированных пациентов на продвинутых стадиях заболевания в странах Южной Европы - Италии, Испании и Франции. Ретроспективные данные 1990-х годов свидетельствуют о том, что риску заражения ВЛ подвергались 2-7% пациентов с начальными стадиями ВИЧ-инфекции. В Европе 95% случаев этой микст-инфекции, которая на сегодняшний день является наиболее распространенной, связаны с висцеральным лейшманиозом. Так, в Мадриде около 34-52% людей употребляющих инъекционные наркотики имеют ВЛ. Показатель

смертельной опасности для ВИЧ-инфицированных пациентов с ВЛ в Африке в четыре раза выше, чем у пациентов с иммунитетом к этой инфекции [89,114,133]. На юго-востоке Бразилии, являющегося самым распространенным местом по ВЛ в стране, доля этой инфекции составляет около 2%, а кожный лейшманиоз - всего 0,1% от общего количества инфекций [99,108, 133].

Лейшманиоз при ВИЧ-инфекции, как и другие оппортунистические инфекции, характеризуется атипичным течением с нарушением органотропности возбудителя: висцеротропные штаммы *Leishmania* обнаруживаются в кожных покровах и внутренних органах, а дерматотропные - способны к диссеминации во внутренние органы. При коинфекции ВИЧ и висцерального лейшманиоза наблюдается значительное повышение паразитемии и интенсификация инвазии, что создает потенциальный риск парентеральной передачи *Leishmania* среди ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков. Здесь лейкозные клетки, которые несут амастиготы паразита, будут передавать свои свойства от пациента к окружающим. Патогенетическое взаимодействие *Leishmania* и ВИЧ реализуется через синергический механизм в общих клетках-мишенях - макрофагах и дендритных клетках, ключевых компонентах иммунной системы. Коинфекция висцерального лейшманиоза и ВИЧ индуцирует хроническую активацию иммунной системы, приводящую к увеличению вирусной нагрузки и ускоренному прогрессированию до стадии СПИДа. Выраженная иммуносупрессия при терминальной стадии ВИЧ-инфекции способствует интенсификации размножения лейшманий и манифестации клинической симптоматики. Клиническая картина коинфекции определяется комплексом факторов: видовой принадлежностью лейшманий, состоянием иммунитета и генетическими особенностями макроорганизма.

В отличие от того, что происходит на фоне клинической картины у ВИЧ-положительных пациентов, прогноз для них отличается. Существуют

некоторые особенности коинфекции, которые отличают ее от других инфекционных заболеваний: низкий процент выздоровления, высокая лекарственная токсичность и высокий уровень смертности. Возможно, это является следствием того, что у людей с ослабленным иммунитетом происходит активация латентной инфекции, а также наблюдается стремительный рост инвазивности при появлении большого количества лейшманий в крови пациента.

Лечение ВЛ в последние 70 лет проводилось с помощью препаратов, которые содержат пятивалентную сурьму. Список второй группы препаратов дополнили амфотерицин В и пентамидин []. При лечении воспалительных заболеваний, которые связаны с тканями организма, в последние 15 лет были зарегистрированы такие препараты как липосомальный амфотерицин В, милтефозин и паломомицин. По данным исследований, отсутствие рецидивов в течении 6-ти месяцев является наиболее эффективным способом достижения полного излечения.

В Европе и Африке, после того как в медицинских учреждениях начали использовать АРТ, около половины ВИЧ-инфицированных пациентов, переживших первый эпизод ВЛ, полностью выздоровели. За последние годы АРТ была внедрена в практику лечения ВИЧ-инфицированных. Однако, ее влияние на процесс выздоровления до конца не изучено. Сравнительное исследование терапевтической эффективности амфотерицина В и меглума антимоноата (глюкантима) продемонстрировало сопоставимый уровень достижения ремиссии, с идентичным клиническим ответом у двух третей пациентов. Однако применение обоих препаратов сопровождалось развитием серьезных нежелательных явлений у половины пациентов, включая нефротоксические эффекты, кардиоваскулярные осложнения и панкреатическую дисфункцию.

По результатам исследования, проведенного с целью выявления эффективности препаратов, которые содержат пятивалентную сурьму, у 56%

пациентов были обнаружены побочные эффекты. Во время курса лечения, которое должно было продолжаться достаточно долго и не давать нежелательных последствий для здоровья пациента, у 28% пациентов были выявлены серьезные осложнения. В результате 12% пациентов впоследствии умерли из-за тяжелого панкреатита, непосредственно связанного с лечением. По результатам исследования выяснилось, что аналогичная информация была получена в Индии и Африке.

У пациентов с ВИЧ-инфекцией, без АРТ, возрастает риск рецидива лейшманиоза на 60-90% после 6-12 месяцев с момента начала терапии лейшманиоза, а продолжительность стадии восстановления удлиняется. По данным исследований частота повторного развития лейшманиоза была 56,6% после лечения висцерального лейшманиоза в течение 3 месяцев.

Применение АРТ значительно увеличивает межрецидивный интервал, при этом вероятность повторного рецидива выше у пациентов с предшествующими ремиссиями по сравнению с больными без таковых. Несмотря на эффективную супрессию вирусной нагрузки ВИЧ, у пациентов с рецидивирующим течением заболевания наблюдается замедленное восстановление популяции CD4-лимфоцитов в сравнении с группой без рецидивов.

Коинфекция ВИЧ и висцерального лейшманиоза (ВЛ) характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Годичная летальность при сочетанной инфекции ВЛ/ВИЧ достигает 53,7%, что существенно превышает показатели при моноинфекции ВЛ, где летальность составляет лишь 7,5%, что подчеркивает значимость своевременной диагностики и терапии коинфекции. Данный факт является положительным фактором в случае наличия инфекций, которые перекрываются. У пациентов, которые имеют такие инфекции, риск смерти во время лечения ВЛ в 4 раза выше.

При этом отмечается, что пациенты с низким уровнем CD4+-лимфоцитов имеют меньше промежутков между повторными обострениями и

не реагируют на препараты, которые используют. Они перестают реагировать на любые лекарства, в результате болезни. Больные с высокой степенью иммунодефицита, у которых такая инфекция вызывает летальный исход, чаще всего страдают от бактериальной пневмонии и туберкулеза [].

1.3. Лечение висцерального лейшманиоза

Лекарства, которые используются при висцеральном лейшманиозе включают в себя препаратов с пятивалентной сурьмой - меглумин антимиант глюкантим, а также пентостам (натрий стибоглюканат), солюсурмин и неостибозан. Данные препараты имеют ряд недостатков. Они обладают высокой токсичностью, что затрудняет коррекцию лечения с целью снижения дозы токсичных агентов.

В Южной Америке, а именно в Бразилии в 1912 году для изучения кожно-слизистого варианта лейшманиоза в первые использовались сурьма трёх валентная. В дальнейшем в Италии данный препарат был апробирован для купирования висцерального лейшманиоза.

Оптимальной лечение стало возможным только после синтеза комплекса сурьмы пятивалентной, одним из представителей данных соединений является солюсурмин. Глюконовая кислота объединяясь с сурьмой образует натриевую соль и этот комплекс носит имя Солстибозан. Сурьма в соединении в виде металлической формы составляет от 21 до 23%. Лекарственная форма препарата состоит из непрозрачного водного 20% раствора в ампулах, готового к применению. Препарат нельзя применять если отмечается помутнение, так как в данной случае увеличивается риск развития токсического эффекта. Для того чтобы получить суточный 20% раствор солюслимина, его вводят внутривенно или подкожно в виде инъекций. Дозировка солюслимина для детей составляет 1 раз в день, а для детей старше 12 лет и взрослых доза увеличивается до 2-х раз в день. При использовании

дозы, предложенной Н.А. Мирзояном, необходимо провести курс лечения в течение 10-12 дней.

Клиническое лечение пациентов, страдающих висцеральным лейшманиозом, должно начинаться как можно раньше. При развитии бактериальных осложнений следует применять антибиотики широкого спектра действия, при развитии анемии необходимо назначить аскорбиновую кислоту в максимально допустимой дозе, а также целесообразно использовать компоненты крови. В ситуациях, когда после 8 инъекции при отсутствии улучшения состояния пациента, после 7-8 инъекций препарата пентавалентной сурьмы фиксируется исчезновение симптомов заболевания, необходимо применять солуслюмин в дозировке 0,15 г/кг для детей и 0,12 г/кг для взрослых.

Солюстибазон, противопаразитарный препарат с антилейшманиозной активностью, представляет собой водный раствор с концентрацией сурьмы 20 мг/мл в ампульной форме выпуска. Препарат допускает как внутримышечное, так и внутривенное введение с возможностью ежедневного или альтернирующего режима дозирования. Первая инъекция препарата должна быть в объеме 6 мл, в дальнейшем в течение дня объем препарата увеличивается до 12 мл. На курс лечения минимально используется 120 мл препарата.

Препарат пентостат содержит стибидоглюконат натрия, вводят его парентерально в объеме 6 мл. Пентостам изготавливают в Англии, лекарственная форма состоит из стабильного раствора включающая 100 мг сурьмы пентавалентной в 1 мл стерильного раствора. Продолжительность применения препарата составляет в среднем 6-10 дней, объем 6 мл каждый день для пациентов старше 18 лет.

Франция выпускает глюкантим, в данном препарате в 5 мл раствора содержится 1,5 г меглума антимолибдатов, который имеет форму кристаллов. Это средство вводится в мышцу ежедневно. Лечение может длиться от 12 до

15 раз. При необходимости повторить лечение через 4 или 6 недель, следует принять дозу в размере 60-100 мг/кг.

Пентамид является препаратом второй линии и применяется при развитии резистентности к сурьме. Данный химиопрепарат также выпускается в виде раствора 10%. Препарат необходимо растворять водой для инъекций, а вводит в мышцу. Первичная доза вводимого специфического препарата составляет 0,004 г/кг массы тела длительность терапии составляет 10 до 15 инъекций, которые можно делать каждый 24 часа.

Для лечения висцерального лейшманиоза применяется комплексный подход, назначается как симптоматическая, так и патогенетическая терапия, что в тандеме представляет собой комплексную химиотерапию. Когда болезнь проходит в тяжелой форме и лечение проводится систематически, рецидивы практически исключены. Наблюдать за больным нужно в течение 4-6 месяцев, при этом регулярно проводя консультации и сдавать анализы крови.

В середине 20 века для лечения всех лейшманиозов, применялась сурьма. Камень, который использовали для внутривенного введения, был приготовлен из свежего 2% раствора. С учетом токсического действия рвотного камня, появления побочных эффектов в виде рвоты и поноса, а также резкого обострения лихорадки и усиления отёков, он не был широко распространен.

С целью лечения ВЛ, в последующем стали использовать препараты, которые содержат ароматические соединения сурьмы и стибазона. Применялись препараты, которые были созданы в СССР. Это слово означает «сурьму». В течение дня препарат вводили в 1-5 растворах внутривенно по 0,2-0,3 мл. В течение курса лечения проводится около 20 процедур. Использовались также другие препараты, которые были лучше стибазона. Например, неостибазон. Как правило, в последние годы на фармакологических рынках появляются новые лекарственные препараты с

более высокой эффективностью. К ним относятся глукантим, амбизом и пентостат ().

Сочетанная патогенетической и симптоматической терапии при висцеральном лейшманиозе можно назвать химиотерапией, систематическое применение данного подхода в лечение приводит к снижению количества рецидивов. После завершения курса лечения очень важно установить систематический контроль за состоянием бывшего пациента, у которого необходимо исследования крови в течении 4-6 месяцев после выписки.

ГЛАВА 2. Материал и методов исследования

2.1. Общая характеристика обследованных больных.

Диагностика лейшманиозов основывается на данных эпидемиологического и географического анализа, клинических проявлений болезни и результатах лабораторного исследования крови. Данные анамнеза и результаты клинического обследования лихорадящего больного а также результаты паразитологического исследования позволяют поставить окончательный диагноз лейшманиозной инфекции. Постановка диагноза висцерального лейшманиоза осуществляется в основном такими лабораторными методами исследования, как паразитологический и иммунологический.

Исходя из цели и задач, было проведено динамическое наблюдение и обследование 132 больных кала-азаром в возрасте от 1,5 лет до 50 лет. Для изучения клинико-эпидемиологических особенностей течения и лечения висцерального антрапонозного лейшманиоза (кала-азара) в Северном Судане в течение последних 7 лет (2007-2014гг.) в стационаре Таберкаллах кала-азар центре, Сафава и тропическом центре Омдурман нами было проведено обследование и лечение 132 больных. Пациенты поступали в данные центры из штатов Ал-Гедараф, Таберкаллах, Доук, Сафава, Ундурман, Сеннар, Голубой Нил. Клиническая картина, особенности течения и лечение висцерального лейшманиоза (кала-азара) в Северном Судане за последние семь лет мы изучили по данным эпидемиологии, клиники, течения заболевания и лечения пациентов.

Диагноз висцерального лейшманиоза во всех случаях нами был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и подтверждён лабораторно нахождением лейшманий Доновани в пунктате костного мозга у 39(29,5%) больных, у 41(31,1%) при исследовании паховых лимфатических узлов, на основании методов серологической диагностики (реакция прямой

гемагглютинации) диагноз был подтвержден у 32(24,2%) пациентов, экспресс тестом у 46(34,8%) больных и кожным тестом в 6(3,7%) случаях. У 32 больных диагноз подтверждался параллельно, как из пунктата костного мозга, так и серологическими методами исследования.

Клинические исследования общего анализа крови, мочи и кала производили стандартными методами на базе Таберкаллах кала-азар центре, в стационаре Аль-Гедараф и тропическом центре Омудурман. Наиболее полное представление о состоянии кроветворной системы при висцеральном лейшманиозе даёт изучение пунктата костного мозга и трепан-биопсия.

Из общего количества обследуемых больных детей в возрасте от 1,5 до 15 лет было 75(56,8%), из них мальчиков – 47(35,6%), девочек – 28(21,2%). Взрослых было 57(43,2%), из них – женщин 16(28,1%), мужчина 41(71,9%).

Материалы, которые были использованы в ходе исследования:

- список отчетов, предоставлены штатами Северного Судана за прошедший годы;
- медицинские карты пациентов, находящиеся на стационарном обследовании и лечении висцеральным антропонозным лейшманиозом (кала-азар).
- результаты лабораторного и паразитологического обследования больных.
- сведения и отчеты заболеваемости инфекционными болезнями в Северном Судане за последние годы.

В таблице 1 приведены данные обследованных нами больных по возрасту и полу пациентов висцеральным антропонозным лейшманиозом (кала-азар).

Таблица 1

**Возраст и пол больных висцеральным лейшманиозом (кала-азар) по
Северному Судану.**

Возраст и пол	1-5 лет	6-15 лет	16-20 лет	21-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	Всего
Мужчины	14	33	14	19	6	2	88
Женщины	7	21	4	5	6	1	44
Всего:	21	54	18	24	12	3	132
%	15,9	40,9	13,6	18,2	9,1	2,3	100

По результатам исследования, проведенного в условиях Северного Судана в 2007-2014 годах, было установлено, что 75 детей имели висцеральный антропонозный лейшманиоз (кала-азар). 47(62,7%) детей из общего количества составили мальчики, а 28(37,3%) - девочки. Установлено, что средний возраст детей варьировал от 1 месяца до 15 лет; 21% были в возрасте от 1 месяца до 5 лет, а 54% - от 5 до 15 лет. В целом, средний возраст составил $8,6 \pm 0,7$ лет. По степени тяжести у 19(25,3%) детей заболевание имело тяжелое течение, у 18(24%) –среднетяжелое и у 38(50,7%) легкое течение болезни.

Из общего количества взрослых (57) пациентов женщины составили 16(28,1%), а мужчины 41(71,9%). По степени тяжести были распределены следующим образом: 29(50,8%) имели тяжелую форму заболевания, 16(28,1%) – среднетяжелую и 12(21,1%) легкую.

При проведении исследования были применены клинические, эпидемиологические, паразитологические, серологические, климато-географические методы анализа, включающие в себя сбор и анализ данных о заболеваемости висцеральным лейшманиозом на территории Северного Судана с 2007 по 2014 год.

2.2. Паразитологические методы исследований

Для подтверждения диагноза висцерального лейшманиоза нами проведены следующие методы паразитологического исследования: Экспрес-тест с антигеном гK39. Для ранней диагностики висцерального лейшманиоза может быть использован тест на основе гK39, который является простым, быстрым и недорогим. Техника проведения такова. Извлекали полоску из пакета и ставили на плоскую поверхность. У больного из пальца брали каплю крови и капали на нижнюю часть полоски. Добавляли буферный раствор. Через 15-20 минут оценивали результат теста. Положительный результат считался, когда появляются 2 линии в образцах (тесте) и в контроле. Это говорит, что у больного в сыворотке крови присутствуют антитела против рекомбинантного антигена гK39 лейшманий.

Если будет видна едва заметная линия, это можно оценить, как положительный результат. Если линии появляются только в контроле, это говорит о том, что у больного в сыворотке нет никаких антител против рекомбинантного антигена гK39. Однако надо учесть, что тест не может определить различия между острыми случаями болезни и рецидивами ранее лечившихся больных лейшманиозом. Поэтому интерпретация результатов необходимо подтверждать с клинической и эпидемиологической идентификацией каждого случая болезни. Если у больного с ВИЧ-инфекцией не зависимо от клинической стадии отрицательный результат теста данный факт не исключает диагноз висцерального лейшманиоза.

Пункционная биопсия. При микроскопическом исследовании биоптатов тканей, визуализация паразитов типа амастигот является одним из наиболее достоверных и часто используемых тестов для висцерального лейшманиоза. Это является подтвержденным тестом для висцерального лейшманиоза, который идентифицируется при помощи микроскопии. Отличия на чувствительности микроскопа незначительны: Аспирация селезенки (93-99%)

важнее, нежели аспирация костного мозга или лимфатических узлов (53-86%) равно костного мозга (63-65%). Однако при пункции селезенки возможно кровотечение, которое может угрожать жизни больного. Она составляет около 0,1%, целью предотвращения этого следует принимать меры предосторожности, обучать персонал, обращая внимание на технические знания, наблюдать за медсестрами, которые занимаются переливанием крови, когда имеется в наличии необходимое медицинское оборудование, инструменты для проведения хирургического вмешательства. Благодаря культуре аспиратов выделенных из органов возможно повысить уровень чувствительности диагностики с помощью метода ПЦР можно обнаружить ДНК паразитов из аспиратов крови костного мозга. У пациентов, которые имеют лихорадку и не имеют висцеральный лейшманиоз, а также другие заболевания.

Проведение диагностики, основанной на результатах серологических исследований. Данные, полученные в ходе исследований, подтвердили точность и информативность серологических тестов на основе IFAT, ELISA и Вестерн-блоттинга. Однако, при этом, для их использования необходимо специальное оборудование, которое не подходит для использования в полевых условиях. Также в полевых условиях, тест на гелеобразование формалином (или альдегидный тест) больше не применяется и на данный момент, это исследование является устаревшим и его использование нецелесообразно в целях диагностики при лейшманиозах. Тесты, которые включают в себя серологические реакции, это тест на антигенность rK39 и реакцию прямой агглютинации. Многие эндемичные районы продемонстрировали высокую диагностическую точность благодаря тестам на основе rK39. Для ранней диагностики висцерального лейшманиоза может быть использован тест на основе rK39, который является простым, быстрым и недорогим. Для ранней диагностики висцерального лейшманиоза, его можно использовать. Это стало возможным благодаря тому, что он помог в ранней диагностике заболевания.

В сельских районах, где проживает основная часть больных висцеральным лейшманиозом, данный метод стал более доступным для диагностики.

При проведении серологических тестов существуют ограничения: антитела к специфическим антигенам обнаруживаются в течение нескольких лет после выздоровления. У них положительный результат на антитела к антилейшманиальным антителам, так словно они не имеют симптомов заболевания.

Реакция латексной агглютинации (тест на фиксацию латекса) - полезный тест при выявлении условно низкомолекулярных термостабильных углеводных антигенов в моче пациентов с вирусными заболеваниями показал относительно высокую специфичность мочи пациентов с висцеральным лейшманиозом в Восточной Африке, на Индийском субконтиненте. Нам нужны дальнейшие исследования, которые будут направлены на повышение чувствительности и воспроизводимости данного теста и его практического применения. Понимая важность наличия современного лабораторного оборудования для диагностики и лечения, полезно иметь представление о том, что уровень системы здравоохранения напрямую зависит от уровня медицинских услуг. Поэтому диагностическая политика должна находиться ориентирована на конкретные медицинские услуги.

Для проведения диагностики, в целях предотвращения распространения заболеваний, в центрах оказания медицинской помощи, расположенных в городах и сельских больницах, используются также иммунохроматографические тесты на основе антигена K39. В связи с чем, пациенты должны пройти медицинское обследование даже при подозрении на наличие заболевания по клиническим признакам. В том случае, когда у пациента положительный результат теста на гK39 и не имеет висцерального лейшманиоза в анамнезе, ему следует пройти курс лечения. Если уровень чувствительности теста гK39 больше 90%, то для подтверждения диагноза

могут потребоваться дополнительные серологические (например метод прямой агглютинации и паразитологический тест) и серологические исследования. Чтобы выполнить эти исследования необходимо провести ряд дополнительных исследований.

Также необходимо проведение паразитологической диагностики пациентам для выявления рецидивов висцерального лейшманиоза. Проведение ее должно быть осуществлено на уровне системы здравоохранения или выше района проживания пациента. Для примера: эпидемия в средиземноморских регионах протекает менее активно, чем на аналогичных территориях в других странах системы здравоохранения. Как пример можно привести использование более сложных диагностических алгоритмов в районе побережья Средиземного моря. К ним относятся анализ на паразитов в крови и костного мозга, а также ПЦР.

Ретроспективный эпидемиологический анализ был направлен на то, чтобы оценить уровень заболеваемости людей висцеральным антропонозным лейшманиозом по годам. Показатели и динамика развития эпидемии, выявление территорий с повышенным риском и факторы риска также уточнялись. На основе анализа изучались возрастные характеристики, социальный статус, профессиональная принадлежность и обстоятельства заражения. Также анализировались особенности местности, в которой проживают больные, их отношение к профилактике болезни и факторы риска заражения (включая ландшафтные особенности).

Во всех случаях диагноз висцерального лейшманиоза нами был поставлен на основании клинических и эпидемиологических данных и подтвержден следующими результатами исследования *Leishmania donovani* при пункции костного мозга у 39(23,8%) больных, у 41(25%) при исследовании паховых лимфатических узлов, на основании методов серологической диагностики (реакция прямой гемагглютинации) диагноз был подтвержден у 32(19,5%)

пациентов, экспресс - тестом у 46(28%) больных и кожным тестом в 6(3,7%) случаях. У 32 больных диагноз был подтвержден в одно и то же время, как с помощью пункции костного мозга, так и серологическими методами исследования.

В целях диагностики лейшманиоза, когда имеются явные клинические проявления, применяют экспресс тест, основанный на результатах иммунохроматографии. Если сравнивать данный тест с клиническими проявлениями болезни и его сочетанием с другими симптомами, можно сделать вывод о том, что он достаточно информативен для постановки диагноза висцерального лейшманиоза уже при первых его проявлениях.

В Центре Кала-азар Таберкалла, больнице Аль-Гедараф и Тропическом центре Омудурман были проведены стандартные исследования общего анализа крови, мочи и кала. С помощью пункции костного мозга и трепанобиопсии, которые широко используются в гематологических клиниках, можно получить наиболее полную картину состояния кроветворной системы при висцеральном лейшманиозе. С целью определения значения висцерального лейшманиоза в общей структуре инфекционной патологии в условиях Северного Судана использовали данные по эпидрасследованию инфекционных болезней в целом по стране за период 2007-2014 гг., при обобщении этих материалов применяли статистическо-географический метод с построением графических моделей и составлением таблиц.

2.3. Принципы лечения

При лечении использовали препарат, который называется: Натрий stibogluconate (Pentostam-Glaxo-Wellcom): 100 мг/мл, флакон 1-100 мл. Антимониат Stibogluconate, который является натриевой или меглуминовой добавкой, применялся в суточной дозе 20 мг / кг. В качестве однократного приема использовался внутривенно или внутримышечно (в течение 5 минут)

в течение 30 дней. В случае, когда объем инъекции превышает 10 мл, необходимо разделить его на две части. Первую часть следует сделать в ягодицы и бедро, а вторую - в каждую из них. Препарат, следует ввести внутривенно медленно в течение 5 минут.

У пациентов с тяжелой формой асцита или выраженным отеком, доза пентостама была уменьшена путем вычитания 5 кг (если вес пациента составляет 40-50 кг) или 2 кг (если вес пациента от 25 до 40 кг). Также можно было уменьшить количество принимаемого препарата до 1 килограмма (если масса тела пациента составляет 10-25 кг). Данная доза составляет 2 мл (200мг), что является минимальной дозой для детей с массой тела менее 10 кг.

Лечение лейшманиоза проводилось следующим образом: 1 мг/кг липосомального амфотерицина В (Амбизом) растворяли в 5% растворе глюкозы, который был подобран пациентом индивидуально, и затем внутривенно вводили в течение 10 дней. Всего было проведено лечение 23 детям и 9 взрослым больным лейшманиозом.

Показатели эффективности лечения были распределены между всеми группами пациентов. В первую очередь это стойкое падение температуры, улучшения общего состояния, сокращение размеров селезенки и печени до нормы, улучшение состава крови с появлением в ней эозинофилов, падение глобулинового индекса до нормы, исчезновение анемии и лейкопении, исчезновение лейшманий в костном мозге, появление аппетита, хорошее состояние ребенка и нарастание веса. Нужно отметить, что наиболее важным критерием безрецидивного излечения от висцерального лейшманиоза также следует считать нормализацию лейкоцитарной картины крови, стойкий подъем абсолютного числа нейтрофилов до нормальных показателей. С целью профилактики заболевания на местах большое значение имеет санитарная обработка территорий. Ограничивающая возможность выплода москитов. Выявление больных необходимо проводить с использованием всех доступных

приемов (во время амбулаторных приемов пациентов, профилактических осмотров, подворных обходов и т.д.). Эти мероприятия имеют особое большое значение в антропонозных очагах висцерального лейшманиоза.

Полученные результаты в цифровом виде были обработаны стандартными методами вариационной статистики, включая корреляционный анализ, с помощью статистических пакетов программ Statistic 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение величины, m – ее стандартные отклонения. Статистическая значимость полученных результатов была исследована с помощью t-критерия Вилкоксона.

ГЛАВА 3.

Эпидемиология висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) в Северном Судане.

3.1. Географические и климатические условия в Северном Судане

Республика Судан – независимое государство на Африканском континенте, по территориальной площади находящееся на третьем месте после Демократической Республики Конго и Алжирской Народной Демократической Республикой. Столица страны-город Хартум, расположенный на Севере страны, в месте слияния Белого и Голубого Нила. Государство граничит с Египтом, Центральноафриканской республикой, Чадом, Эфиопией, Ливией, Южным Суданом, Эритреей. На северо-западе омывается водами Красного моря (рисунок 1).



Рис.1. Карта Судана

Климатические условия в этой стране достаточно сложные, особенно в условиях современного глобального потепления климата. С юга на север страны субэкваториальный климат переходит в жаркий тропический пустынный. Две африканские пустыни- Ливийская и Нубийская занимают значительную территорию страны. Ливийская пустыня находится на севере страны и является северо-восточной частью пустыни Сахары и имеет внушительную площадь равную 2 млн.км². В пустыне преобладает

тропический пустынный климат, на севере - пустыно-средиземноморский полупустынный. Средняя температура воздуха в январе +12-18 градусов, в июле +28-35 градусов по Цельсию. Наблюдаются ощутимые размахи в колебаниях суточной температуры в пределах 15-16 градусов. Осадки в этих местах не бывают годами, а если случаются, то не более 100 мм, местами до 25 мм. Испаряемость влаги вследствие парникового эффекта составляет до 4000 мм³ в год. В оазисах, которые образуются в месте выхода грунтовых вод, как правило, образуются поселения, жители которых выращивают финиковые пальмы, персиковые деревья, активно занимаются скотоводством.

Нубийская пустыня в свою очередь занимает территорию Судана и Египта, располагаясь между Нилом и горным хребтом Этбай, высота которого достигает до 1000 м, возвышаясь на западе над Нубийской и Аравийской пустынями, круто обрываясь на востоке к побережью Красного моря. На вершине хребта в зимние месяцы могут быть снегопады. На севере этого горного региона пустынный субтропический климат, на юге-тропический. Около 200 мм осадков в год может выпадать на восточных склонах гряды в зимние месяцы. Продвигаясь вглубь пустыня постепенно переходит в Аравийскую пустыню. Температура воздуха от +15 градусов по Цельсию в январе до +30 градусов в июле, достигая максимальных цифр до + 53 градусов. Однако зимой, при достаточно высокой температуре воздуха в дневное время, нередко наблюдаются очень холодные ночи.

Значительную часть территории страны занимает плато в виде равнины, окруженной со всех сторон крутыми уступами, отделяющими ее от территории, расположенной ниже. Высота плато - от 300 до 1000 м над уровнем моря. Плато Кордофан расположено к западу от Нила. Его высота - от 500 до 1000 м над уровнем моря. Высшая точка плато-гора Темадинга. В период сезона дождей временные водотоки Белого Нила разделяют самые низкие равнины Кордофана на долины. В год в этой местности выпадает

немного осадков-от 300 до 500 мм. Климат на плато субэкваториальный, что подразумевает наличие в одном году сухого и дождливого сезонов.

Таблица 2

Статистические показатели Судана (по состоянию на 2012 год)

Показатель	Значение
Площадь (тыс. кв. км)	1886.1
Население, млн. человек	34.2
Номинальный ВВП, млрд. долларов США	51.6
Уровень инфляции, %	31.5
Уровень безработицы, %	20.0

Растительность на плато представляет собой саванну, то есть эта местность покрыта травяной растительностью с крайне редко встречающимися деревьями и мелкими кустарниками. Растительность саванн приспособлена к сухому климату с продолжительной засухой и высокой плюсовой температурой окружающей среды. Саванны желтеют в сухое время года, там часто наблюдаются пожары, однако в сезон дождей саванна оживает, появляется свежая зелень, покрытая редкими мелкими цветами.

За время сухого сезона многие маленькие животные саванны впадают в спячку, в то время как крупные-такие как слоны, львы, леопарды в поисках воды преодолевают огромные расстояния до тех мест, где уже наступил сезон дождей.

Второе по величине плато – это плато Дарфур, высотой 1000 - 1500м над уровнем моря, расположенное на западе Судана в котловине Белого Нила. В высшей точке плато на уровне 3088м. над уровнем моря находится спящий вулкан Морре. На территории плато иногда встречаются мелкие речки. Осадки здесь редкие – 500 - 600 мм. в год. Растительность на плато также характерна

для саванн. Почвы в регионе имеют красновато-бурый цвет с явлениями эрозии.

Примечательна речная система страны. Большинство рек Судана, и постоянно текущих, и сезонных небольших речек, относятся к водосборному бассейну реки Нил.

Притоки Нила - это Голубой Нил и достаточно крупные реки - Атбара и Собат. Нил протекающий по территории Судана называют Белым Нилом. Он представляет собой средний участок Нила, протекающий по территории Судана с юга на север от впадения в реку левого притока реки Эль-Газаль до устья Голубого Нила.

Основной приток — Белого Нила-это река Собат, источник массы светлых взвешенных частиц, попадающих в реку во время паводка и придающих в конечном итоге воде Белого Нила белесый оттенок. Река Собат протекает по границе Эфиопии и Южного Судана.

Голубой Нил —это правый приток реки Нил, судоходный на 580 километров устья, берущий свое начало от озера Тан в Эфиопском нагорье. Бахр-эль-Азрак, то есть Голубое море-так дословно переводится название реки с арабского языка. На Голубом Ниле в Судане сооружено крупное водохранилище у города Росейрас. Белый и Голубой Нил сливаются у города Хартум, образуя по сути реку Нил на территории республики. Температура воздуха в апреле-мае в районах слияния Белого и Голубого Нила колеблется в пределах +35 - 40 градусов по Цельсию. Погода бывает неустойчивой, дождливой с грозами. По ходу течения Нила расположено большинство городов.

Река Атбара-правый приток реки Нил длиной 1120 км. Протекает по территории и Судана и Эфиопии. В отсутствии сезона дождей, как правило, пересыхает, однако в сезон дождей, длящийся с июня по ноябрь, достаточно хорошо наполняется водой, пополняет течение Нила и становится судоходной. По течению реки располагается город Атбара.

На некоторых территориях страны до настоящего времени наблюдается строгая природная сезонность выпадения осадков. Так, на востоке страны у границы с Эфиопией располагается штат Гедареф, с трех сторон окруженный горами, находящийся на высоте 600м над уровнем моря. Сезон дождей здесь продолжается до 4-х месяцев с уровнем осадков до 1000 мм.

Одной из экологических проблем в Судане является эрозия почвы и опустынивание, что прямо пропорционально количеству осадков в году и их природному распределению. На севере сезон дождей длится не более двух месяцев, годовое количество осадков крайне низкое. Это время года характеризуется повышенной влажностью, жаркой и в то же время сырой погодой, приводя к выраженному парниковому эффекту.

В бассейне Белого Нила в это время образуются водно-болотные территории, где болотная растительность вместе с остатками корней предыдущих растений образует толстый слой биомассы толщиной до трех метров. Впитавшаяся вода в дальнейшем является причиной испарений, приводящих к повышенной влажности окружающей среды.

В безосадковый период, длящийся большую часть календарного года, население близлежащих к саванне местностей, вследствие крайне низкого уровня жизни сжигают сухую траву, таким образом поджигая саванну, чтобы подготовить землю будущую пригодной к посеву в сезон дождей. Эта вынужденная мера имеет отрицательное значение для климата в целом, так как приводит к деградации почвы, что в долгосрочной перспективе приведет к еще большему росту уровня бедности в стране.

Опустынивание земель также угрожает ландшафту страны. В настоящее время республика входит в так называемую зону Сахеля, представляющую собой тропический саванный регион в Африке. В зону Сахеля входят пограничные с Суданом страны, а также Нигерия, Чад, Буркино-Фасо. Сахель – это переход между Сахарой на севере и достаточно плодородными землями на юге. Это самая жаркая территория на земном шаре.

По конвенции ООН опустынивание является “деградацией земель в засушливых, полузасушливых и сухих регионах мира в результате различных факторов, включая деятельность человека и климатические изменения”. Процесс опустынивания необходимо держать под контролем комплексными природно-охранными государственными мерами.

Население Судана в настоящее время составляет свыше 45 млн. человек. Обращает на себя внимание низкий уровень продолжительности жизни: у мужчин - 54,2 года, у женщин - 56,7 лет. Средний прирост населения - 2,15%. Суданские семьи многодетны. Количество детей в семье варьирует от 4 до 10. Преобладает сельское население - около 70 %, городское население составляет чуть выше 40%.

Уровень городского населения, особенно в крупных городах, ежегодно увеличивается вследствие внутренней миграции из-за перемещения лиц из пострадавших от засухи сельскохозяйственных районов. Преобладающее население составляют арабы-мусульмане (около 70%), остальные 30% - представители различных этносов, сохраняющих свои племенные верования и языки.

Система здравоохранения в стране организована в большинстве своем усилиями ООН, ВОЗ, Великобритании, Швейцарии, Франции. К сожалению, уровень жизни населения в Судане крайне низкий. Сложные климатические условия, непрекращающиеся кровавые конфликты ухудшают и без того сложную ситуацию с доступом населения к медицинской помощи.

Бедность, нищета, отсутствие полноценного питания, постоянная массовая внутренняя миграция населения из-за климатических условий и военных конфликтов, скученность людей в местах проживания, разлагающийся мусор на территории поселений, низкий уровень гигиены в жилищах, отсутствие надлежащего эпидемиологического контроля за популяцией бродячих животных, в том числе собак, являются благодатной почвой для размножения таких насекомых как комары и москиты, являющиеся

основными переносчиками таких трансмиссивных болезней как малярия и кала-азар.

Москиты рода *Флеботомус* являются основными векторами передачи *Leishmania Donovanі*, характеризуюсь преимущественным распространением в тропических и субтропических регионах, с особой адаптацией к влажному субтропическому климату. Ареал обитания данных переносчиков простирается до высоты 3300 метров над уровнем моря, причем их экологические ниши включают норы животных и грызунов, почвенные трещины, а также прибрежные зоны водотоков и урбанизированные территории. Трофическая специализация москитов включает растительные соки и падь тлей, однако созревание яиц у самок требует обязательного кровососания человека или животных.

Москиты являются переносчиками заболевания от человека человеку, или от животных человеку. Для выкладки яиц необходима определенная влажность, температура окружающей среды и наличие органических веществ. Личинки москитов могут развиваться во влажной почве.

В результате кровавого вооруженного конфликта, потрясшего страну в 2024 году система здравоохранения находится в критическом состоянии. Вследствие нападений на медицинские пункты и лечебные учреждения в зонах конфликта миллионы людей в стране лишены жизненноважной медицинской помощи. Наблюдается резкий рост инфекционных болезней, в том числе лейшманиоза, малярии, холеры. Для разрешения медико-санитарного и гуманитарного кризиса Совместными усилиями ООН и ВОЗ были приняты срочные меры, реализуемые в настоящее время.

3.2. Висцеральный антропонозный лейшманиоз в структуре инфекционных заболеваний в Северном Судане

В структуре инфекционной заболеваемости в Северном Судане первое место принадлежит малярии -58,7%. Второе место по числу регистрируемых случаев занимают острые кишечные заболевания - 38,9%, куда входят

практически все инфекции желудочно-кишечного тракта, включая острую дизентерию, брюшной тиф и др.

Значительное число в структуре инфекционных болезней принадлежит паразитарным инфекциям (шистосомозы, амелиаз), которые в сумме составляют 2%. Из детских воздушно-капельных инфекций регистрации подлежит лишь корь и коклюш, удельный вес которых составляет, соответственно 3,7% и 2,9% (рис.2).

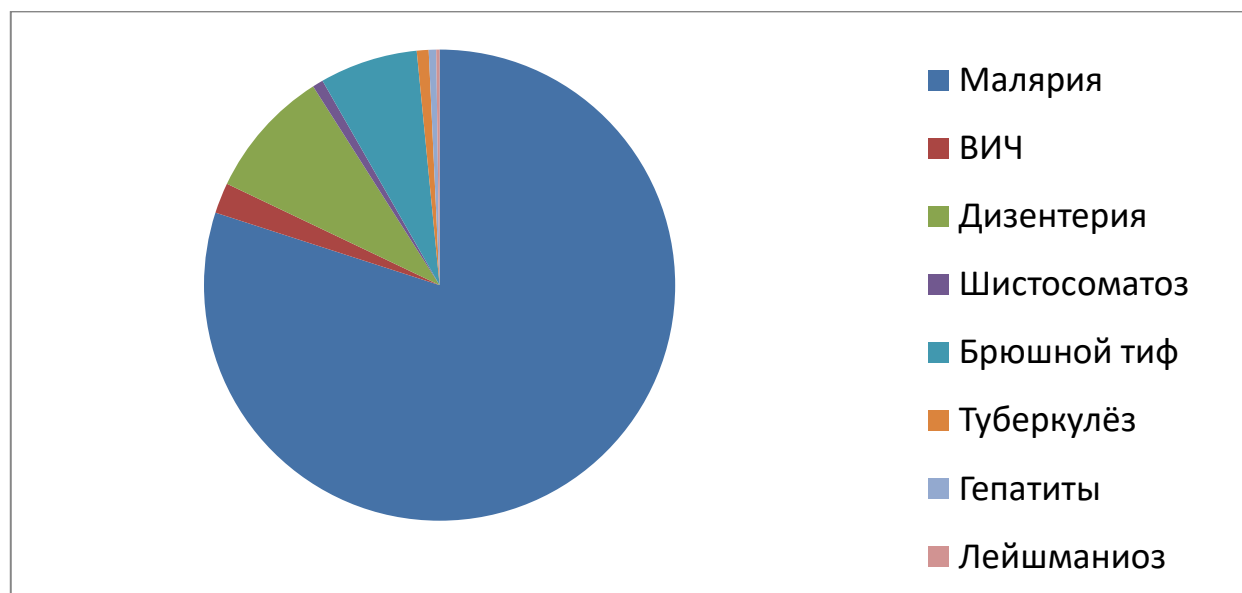


Рис.2. Структура инфекционных болезней в Судане

Висцерального антропонозный лейшманиоз (кала-азар) в общей структуре составляет от 0,1 до 0,3% в отдельные годы.

Однако число ежегодно регистрируемых случаев кала-азаром составляет в среднем от 500 до 900 случаев или 30 на 100 тыс. населения с неуклонной тенденцией к росту с 2007 по 2014 годы. Вместе с тем, в стране имеются районы, где заболеваемость висцеральным лейшманиозом достигает 100-200 случаев. Это районы Северный и Южный Дарфор. Об определённой взаимосвязи климатических факторов (температура, влажность, количество осадков) с уровнем заболеваемости висцеральным лейшманиозом свидетельствуют данные 2 районов Ал-Гедареф и Сфама, расположенных в

различных климатических зонах. Самая низкая заболеваемость висцеральным лейшманиозом отмечен в горной местности, где средняя температура воздуха колеблется от 10 до 35С, влажность от 15 до 90%, количество осадков составляет от 5 мм до 25 мм.

Эпидемиологический анализ заболеваемости висцеральным лейшманиозом в районах Ал-Гедареф и Сфама демонстрирует корреляцию с климатогеографическими особенностями региона: среднегодовой температурой 18-39°C, относительной влажностью 41-100% и сезонными осадками (15-25 мм) в августе-сентябре. Пик заболеваемости приходится на август-сентябрь и ноябрь, при этом ежегодная инцидентность варьирует от 4000 до 6883 случаев (112 на 100000 населения), с устойчивой тенденцией к росту в период 2007-2014 гг. Однако в стране есть районы, где заболеваемость висцеральным лейшманиозом достигает 100-200 случаев. Это районы Северного и Южного Дарфура.

Таблица 3

Структура заболеваемости инфекционными болезнями среди населения Северного Судана за период 2007-2014 гг.

Заболевание	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Малярия	30401181	3024664	2361188	1465496	1845212	1579844	1210396	820000
Смертность	1254	1125	1142	1033	986	812	801	704
ВИЧ	35800	36360	37450	39998	41500	56000	77000	79100
Смертность	510	538	477	616	445	392	376	384
Дизентерия	255093	229259	265394	235920	198799	235741	149865	137864
Смертность	37	24	19	196	43	78	22	18
Шистосоматоз	26455	13684	23297	26520	13968	13785	12564	10918
Смертность	5	7	0	2	1	3	0	1
Брюшной тиф	77480	89473	116396	147231	126124	78365	69128	586885
Смертность	66	37	93	64	48	39	34	29

Туберкулёз	19006	17590	30308	18163	17686	16918	18214	17263
Смертность	472	397	587	549	412	396	535	401
Гепатиты	19934	12951	22717	7676	11945	8747	6978	6391
Смертность	393	376	510	242	421	390	225	281
Лейшманиоз	4498	4204	5209	6883	6532	6242	6284	5016
Смертность	113	108	168	161	113	126	98	72
Всего:	3478447	3428185	2816959	1947887	2261766	1995642	1550429	663437
Смертность	2850	2612	2996	2863	2469	2236	2091	1890

3.3. Особенности эпидемиологии кала-азара в Северном Судане

Об определенной взаимосвязи между климатическими факторами (температура, влажность и количество осадков) и заболеваемостью висцеральным лейшманиозом свидетельствуют данные из Аль-Гедарефа и Синнара, двух районов, расположенных в разных климатических зонах.

Самая низкая заболеваемость висцеральным лейшманиозом была обнаружена в горных районах со средней температурой 10-35°C, влажностью 15-90% и количеством осадков 5-25 мм.

Самая высокая заболеваемость органным лейшманиозом была в районах Аль-Гедареф и Синнар, где среднегодовая температура колебалась в пределах 18-39°C, влажность - 41 - 100%, а количество осадков-15-25 мм только в августе и сентябре. Самыми высокими были. Заболеваемость висцеральным лейшманиозом наблюдается в августе, сентябре и ноябре.

Поданным, полученным из больниц, заболеваемость висцеральным лейшманиозом в зависимости от возраста неуклонно растет на протяжении многих лет, причем наиболее высока заболеваемость детей в возрасте от 5 до 15 лет (72%) и взрослых в возрасте от 18 до 30 лет. Доля мальчиков и мужчин в два раза превышает долю девочек и женщин. Такая разница в соотношении полов во многом объясняется тем, что женщины реже лечатся дома без

регистрации случая. Можно предположить, что в больницу попадают только тяжелые случаи.

Полученные данные показывают, что в период с 2007 по 2014 год в Северном Судане было зарегистрировано 44868 случаев висцерального лейшманиоза. Однако эта цифра не отражает текущее фактическое число. Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) в Северном Судане занимает седьмое место после малярии в структуре инфекционных заболеваний.

Следует отметить, что в связи с много численным и вспышками инфекционных заболеваний в Северном Судане, полученные нами данные свидетельствуют о распространенности различных смешанных инфекций с висцеральным лейшманиозом. Висцеральный лейшманиоз сочетался с малярией в 10 случаях (7,6%), туберкулезом - в 5 случаях (3,8%), вирусным гепатитом В - в 3 случаях (2,3%), вирусным гепатитом С - в 2 случаях (1,5%) и ВИЧ-инфекцией - в 2 случаях (1,5%); в 12 случаях (9,1%) имела место пневмония, что было подтверждено рентгенологическим исследованием. Это было подтверждено рентгенологическим исследованием.

Распространённость лейшманиоза (кала-азар) в штатах Северного Судана представлена в таблице 4.

Таблица 4

Заболеваемость висцеральным антропонозным лейшманиозом (кала-азар) по Северному Судану за период 2007 по 2014гг.

Штаты	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Итого
Аль-гедареф	3366	3020	3694	5050	4400	4660	4918	3790	32898
Голубой Нил	130	110	165	240	198	152	126	112	1233
Северный Дарфур	105	95	115	80	93	98	109	96	791
Южный Дарфур	75	90	105	180	115	112	84	83	844
Белый Нил	110	105	110	188	307	192	172	118	1302
Синнар	712	784	1020	1145	1419	1028	875	817	7800

Всего;	4498	4204	5209	6883	6532	6242	6284	5016	44868
---------------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------

Как видно из таблицы, самые высокие показатели заболеваемости и в этот период были отмечены в штате Аль-Гедареф - 32898 случаев и в штате Синнар - 7800 случаев.

В штатах Голубой Нил, Белый Нил и Южный Дарфур было зарегистрировано от 1200 до 1500 случаев, а в штате Северный Дарфур - менее 791 случая. Однако в стране есть районы с высоким уровнем заболеваемости - 100-200 случаев, а именно Северный и Южный Дарфур.

Индийский кала-азар, поражающий как детей, так и взрослых, встречается почти исключительно в Северном Судане.

Географическое распределение висцерального лейшманиоза характеризуется выраженной территориальной концентрацией: в штатах Аль-Гедараф и Синнвар за период 2007-2014 гг. зафиксировано 40698 случаев заболевания (90,7% от общего числа). В прочих административных единицах - Голубом Ниле, Северном Дарфуре, Южном Дарфуре и Белом Ниле - документировано 4170 случаев (9,3%).

Анализируемые территории располагаются в горно-пустынной местности, где горные массивы характеризуются высотными отметками 400-1000 метров над уровнем моря и развитой гидрографической сетью, включающей родники, реки и озера. Регион отличается высокой концентрацией сельскохозяйственных угодий, представленных рисовыми и хлопковыми плантациями, а также системой ирригационных сооружений. Повышенная влажность воздуха формирует оптимальные условия для репродукции переносчиков - комаров и москитов. В данных территориях из переносчиков болезни наибольшее эпидемиологическое значение здесь имеют флeboтoмyсы в конце их лёта, когда наблюдается больший процент зараженных особей с короткими формами лептомонад, с их хоботковым расположением. Обычно флeboтoмyсы становятся эпидемиологически

опасными через несколько дней после питания на зараженном человеке или животном.

По нашим данным, 98% случаев заражения людей происходит в сельских населенных пунктах. Городские жители составили лишь небольшую часть заболевших - всего в трех случаях. В выше упомянутых сельских поселениях много бродячих и домашних собак, которые легко заражаются в присутствии переносчиков и имеют хроническое течение, так что возбудитель постоянно циркулирует в цикле человек - флеботомус - человек (рисунок 3.).

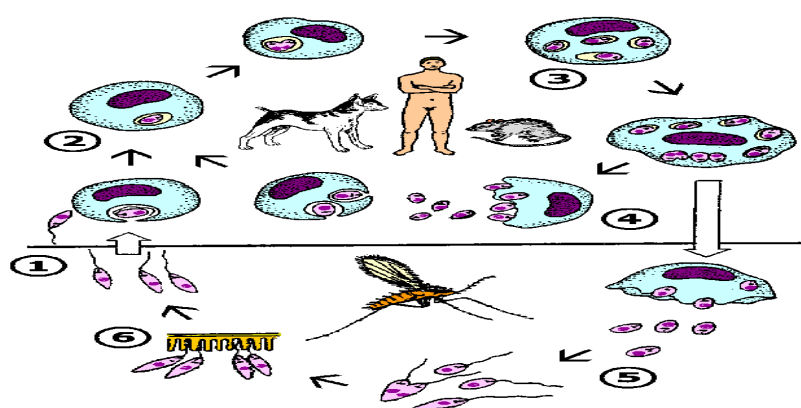


Рис. 3. Цикл развития лейшманий

Это связано с тем, что данные публикуются в основном по количеству пациентов, что также влияет на задержку в регистрации (время между началом заболевания и обращением в медицинское учреждение).

Анализ эпидемиологических данных 132 случаев висцерального лейшманиоза проводился по двум параметрам: дате манифестации заболевания и времени обращения за медицинской помощью. Распределение случаев характеризовалось круглогодичной регистрацией с преобладанием в первом полугодии (66,1% от общего числа) и умеренным повышением заболеваемости с января по июнь (рис.4). Сезонная динамика демонстрировала базовый уровень в зимний период, весенний подъем (18,2%),

постепенное нарастание с августа и выраженное увеличение с октября, достигая пиковых значений в августе.

Сопоставив динамику заболеваемости с сезоном заражения, можно было определить инкубационный период. Инкубационный период значительно варьировал: от трёх недель до двух-трёх месяцев, наиболее часто встречался период от трех до пяти недель (61%), в среднем 27,8 дня. У 75% пациентов инкубационный период был не очень длительным, а у 25% - самым продолжительным.

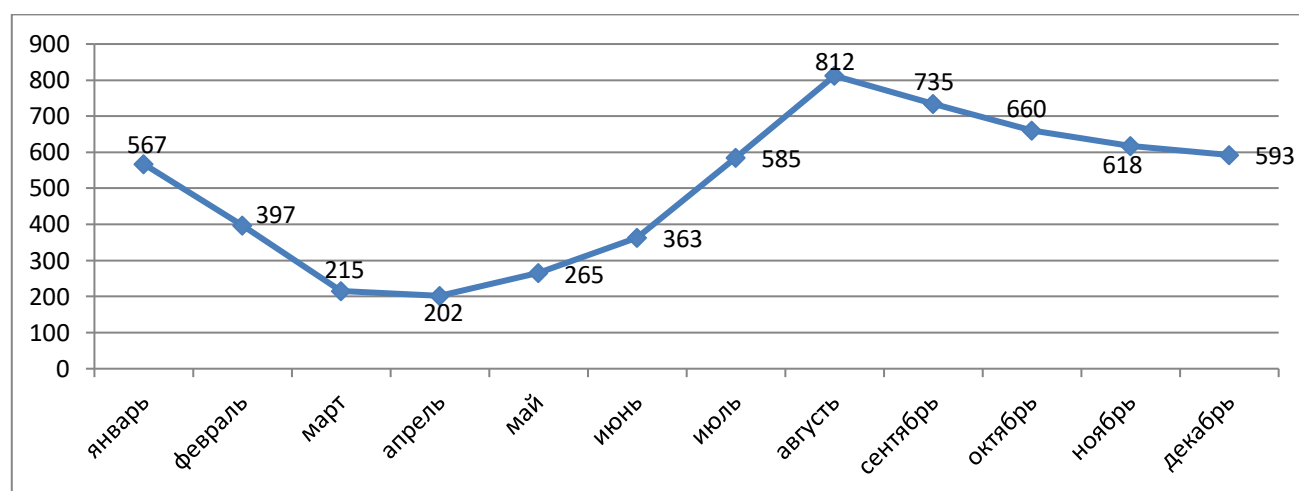


Рис. 4. Выявления больных висцеральным лейшманиозом в зависимости от времени года (по месяцам) в Северном Судане

Эпидемиологическая ситуация по висцеральному антропонозному лейшманиозу в Северном Судане характеризуется перманентной напряженностью, обусловленной как формированием новых, так и реактивацией существующих природных очагов инфекции. Постконфликтная дестабилизация социально-экономической обстановки в республике привела к деградации системы эпидемиологического и ветеринарного контроля, дефициту квалифицированных медицинских кадров, а также недостаточности материально-технического обеспечения противоэпидемических мероприятий и средств этиотропной терапии.

С целью оптимизации противоэпидемических мероприятий по элиминации векторов инфекции разработана стратифицированная карта

территорий республики, отражающая эпидемиологическую значимость очагов висцерального лейшманиоза. Пространственно-временной анализ распространения заболевания позволил идентифицировать приоритетные зоны для интенсификации эпидемиологического надзора за очагами инфекции и местами репродукции mosquitos-переносчиков (рисунок 5).



Рис. 5. Карта стратификации штатов Северного Судана по эпидемиологической значимости висцерального лейшманиоза

Картографическое представление эпидемиологического районирования территории республики по очагам висцерального лейшманиоза включает

1. Территории высокого риска. Регионы Аль-Гедареф и Синнар характеризуются устойчиво неблагоприятной эпидемиологической ситуацией, требующей реализации комплексных противоэпидемических мероприятий: активного выявления и этиотропной терапии больных, инсектицидной обработки помещений, водообработки и гидротехнических мероприятий.

2. Территории без местной трансмиссии. Районы, где в течение двух лет отсутствует регистрация автохтонных случаев. Противоэпидемические мероприятия включают: активный скрининг населения, санитарно-просветительскую работу, энтомологический мониторинг и гидротехнические мероприятия по регуляции водоемов.

3. Территории sporadической заболеваемости. Районы с единичными случаями заболевания и потенциальным риском распространения инфекции, в частности, Эль-Гедареф. Здесь, учитывая тот факт, что многие районы Сафавы граничат с Эфиопией, неблагоприятной для висцерального лейшманиоза, и что риск возобновления вспышки заболевания остается высоким по известным причинам, профилактические меры, такие как активное выявление и лечение больных, санитарное просвещение населения и меры по борьбе с комарами, включая ландшафтные зоны и очаги распространения комаров-переносчиков должны осуществляться в зависимости от ситуации.

Стратификация регионов в Северном Судане выявила районы с разным уровнем висцерального лейшманиоза. Анализ стратификации позволяет органам здравоохранения осуществлять меры по борьбе с лейшманиозом более дифференцированно, эффективно и экономично, учитывая текущую ситуацию с распространенностью органного лейшманиоза в стране.

Большинство пациентов с органным лейшманиозом составляли студенты (38,5%), чабаны (22,6%), дети (17,4%), домохозяйки (10,5%), военнослужащие (4,4%), водители, безработные и учителя (табл.5).

Таблица 5

Социальная структура больных висцеральным антропонозным лейшманиозом в Северном Судане

	Безработные	Военнослужащие	Преподаватели	Водители	Пастухи	Домохозяйки	Студенты	Дети	Итого
Аль-гедареф	-	4	1	-	12	3	20	8	48
Доука	-	-	-	1	6	2	7	1	17
Шфава	-	-	-	-	2	2	7	1	12
Гураеш	-	-	-	-	10	5	17	11	43
Визитер	3	2	1	2	-	2	-	2	12
Итого:	3	6	2	3	30	14	51	23	132
%	2,3	4,6	1,5	2,3	22,7	10,6	38,6	17,4	100

3.4. Виды флеботомусов, обитающих в Северном Судане

Средиземноморский лейшманиоз обычно носит спорадический характер и в основном поражает детей в возрасте до пяти лет. Однако зоонозный лейшманиоз органов (кала-азар), в отличие от средиземноморского лейшманиоза, является антропонозным, поскольку основным источником инфекции является больной человек. Кала-азар часто поражает целые семьи и даже может вызывать вспышки заболевания.

Чтобы определить распределение видов mosquitos, было исследовано 1560 образцов mosquitos-переносчиков. Результаты показали, что восемь видов mosquitos-переносчиков (*Plebotomus papatasi*, *P. ffallax*, *P. clydei*, *P. sintoni*, *P. sergenti*, *P. tiberiadis*, *P. christophersi* и *P. argentipes*) присутствуют в северном Судане обнаружены (Таблица 6).

Таблица 6

Основные виды mosquitos, передающий висцеральный лейшманиоз (кала-азар) в Северном Судане.

Phlebotomus species	%
Ph. papatasi	29.8
S. ffallax	28.1
S.clydei	17.5
S. sintoni	10.5
S. tiberiadis	8.8
S. christophersi	3.5
Ph. sergenti	0.9
Ph. argentipes	0.9

Он обитает на песчаных равнинах. Местные климатические условия удлиняют сезон передачи висцерального лейшманиоза.

Комары и mosquitos размножаются преимущественно на севере Судана вне больших мало проточных водоемов, образующихся в ответвлениях

канавах, болотах и бассейнах рек, в много численных хорошо прогреваемых озерах, озерцах, микро водоемах, ямах, ямках, борах, то есть водоемах с высоким содержанием солей кальция и низкой скоростью движения воды. *Phlebotomus* становится эпидемиологический опасным через несколько дней после употребления в пищу зараженного человека или животного.

Дикие грызуны, особенно (суслики, песчанки, ежи), также являются источником лейшманий. В Судане природными носителями паразитов являются также дикие животные (лисицы, шакалы, леопарды и др.).

На рисунке 6-7 показаны места обитания этих грызунов и их отлов.



Рис. 6. Отлов песчанок



Рис.7. Песчанка

Во-первых, в большинстве инвазий, особенно на равнинах, комары в основном паразитируют; во-вторых, число больных висцеральным лейшманиозом велико; в-третьих, количество собак и песчанок - основных источников инфекции, расположенных вблизи населенных пунктов. Это объясняется тем, что они гораздо более многочисленны (см. рис. 8-9).

Известно, что собачьи инфекции представляют собой хронические эпидемии, длящиеся несколько лет, но во многих случаях возбудителям удается пережить эпидемический период, поскольку о ныне сопровождаются заметными клиническими симптомами.



Рис 8. Больная собака



Рис 9. Больной леопард

Таким образом, в очагах, где заболевания людей возникают спорадически, эпидемический процесс не прекращается, и считается, что очаги сохраняют свою активность даже через промежутки времени от одного до четырех лет, а иногда и дольше. Эпидемиологическая ситуация по лейшманиозу в Северном Судане остается напряженной из-за длительной гражданской войны в стране, постоянного перемещения населения из одного района в другой, сложных социально-экономических условий, полного отсутствия санитарно-эпидемиологического и ветеринарного надзора на местах и средств борьбы с трансмиссивными заболеваниями

ГЛАВА 4.

4.1. Клиника и течение висцерального лейшманиоза (кала-азар) у детей

При изучении висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) у детей в условиях Северного Судана за период 2007-2014 гг. под нашим наблюдением находилось 75 детей. Из общего числа детей 47 (62,7%) были мальчиками и 28 (37,3%) - девочками. Их возраст варьировал от 1 месяца до 15 лет: 21(15,9 %) ребенок был в возрасте от 1 месяца до 5 лет 54 (72%) - в возрасте от 5 до 15 лет. Средний возраст составил $8,6 \pm 0,7$ года.

Следует отметить, что в нашем исследовании сроки поступления больных детей в стационар были достаточно поздними. Из общего числа наблюдаемых пациентов 6(8%) поступили на первой неделе болезни, 13 (17,3%) – на второй, 26 (34,7%) – на третьей, 21 (28%) - на четвертой и 9 (12%)- на пятой неделе (табл.7).

Таблица 7

День поступления больных по данным анамнеза заболевания

Длительности болезни	Количество больных	%
1 неделя болезни	6	8
2 неделя болезни	13	17,3
3 неделя болезни	26	34,7
4 неделя болезни	21	28
Более 4 недель	9	12
Итого	75	100

Эпидемиологический анализ географического распределения случаев детского лейшманиоза выявил преобладание сельских жителей (80%), при этом 20% пациентов проживали в горных районах на высоте 1500-2500 м над уровнем моря. Установлена пространственная корреляция между очагами детского лейшманиоза и эпизоотическими очагами среди собак. Факторами

риска для 35% заболевших являлась хозяйственная деятельность в эндемичных районах (сбор древесины, сенокос, выпас скота), сопряженная с экспозицией к укусам moskitov. По данным анамнеза, средняя продолжительность пребывания больных детей в стационаре составила $37,9 \pm 3,5$ дня.

По степени тяжести висцерального лейшманиоза из 75 наблюдаемых детей 19 (25,3%) были тяжело больны, 18 (24,0%) – умеренно и 38 (50,7%) – легко (рисунок 10).

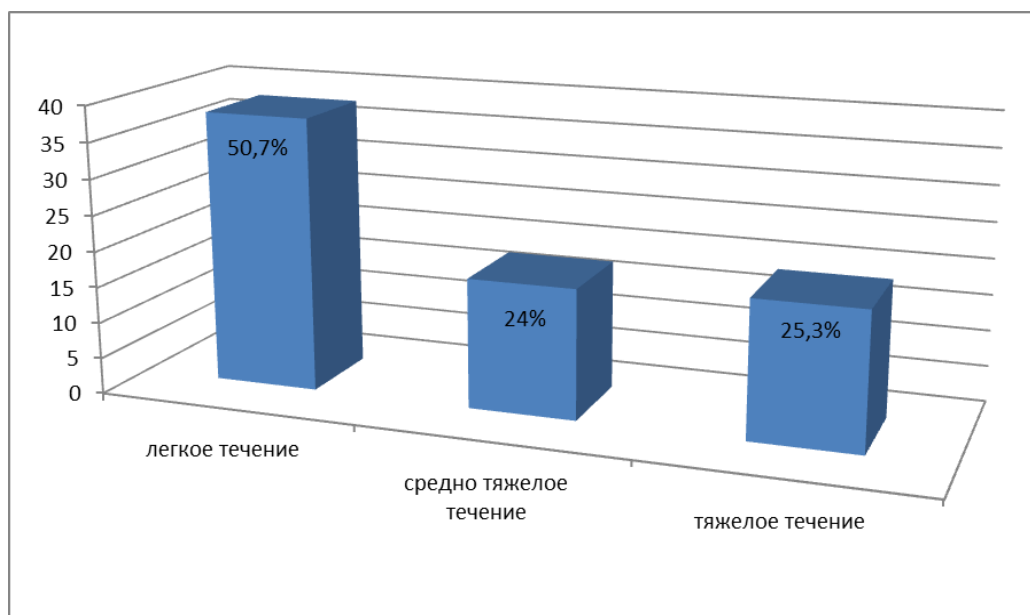


Рис.10. Распределение больных детей по степени тяжести болезни в Северном Судане

Обычно больные поступали в лечебные учреждения уже с выраженными симптомами ВЛ. Одним из ведущих симптомов является лихорадка. Со слов больных температура у них повышалась постепенно и очень редко внезапно после озноба. При поступлении в клинику все дети имели повышенную температуру тела. У 25 пациентов (33,3%) температура была субфебрильной, варьируя от 37,1 до 38 °С, тогда как у 37 детей (49,3%) она достигала высоких значений — от 38,5 до 39 °С и характерным двукратным подъемом температуры в течении суток с последующим снижением. В далеко зашедших случаях она носила гектический характер. Лихорадочные приступы у всех

больных сопровождалось обильным потоотделением, что свидетельствует о системной реакции организма на инфекцию.

Эпидемиологическое исследование выявило, что большинство заражённых детей, а именно 76%, жили в сельской местности, из которых 24% населяли горные области на высоте от 1500 до 2500 метров. Регулярные походы в эндемичные районы для занятий, таких как сбор лесного материала, кошение лугов и пастбищное животноводство, были характерны для двух третей пациентов, что повышало вероятность контакта с переносчиками заболеваний. При этом, 48% из них содержали в домашнем хозяйстве животных, включая собак, которые могут активно способствовать распространению инфекции.

В соответствии с анамнестическими данными, период от момента заражения до обращения за медицинской помощью в клинику составил в среднем $37,9 \pm 3,5$ дня. Эта задержка может усугублять прогрессирование заболевания до его тяжёлых форм вследствие позднего начала лечения.

По данным первичного осмотра в клинике, гепатомегалия и спленомегалия были обнаружены у всех пациентов, что является типичными проявлениями висцерального лейшманиоза. В 100% случаев наблюдались данные симптомы. В то же время, консистенция и размеры селезёнки варьировались: у 33 пациентов (44%) орган был мягким, у 18 (24%) отмечалась повышенная плотность, а у 28 (37,3%) пациентов селезёнка достигала уровня малого таза. У части пациентов при перисплените селезенка была болезненной. В этом периоде типичен вид ребенка: он слаб, вял, капризен, с восковидно-бледной кожей, плаксивым выражением лица. Больной имеет истощенный вид, у него огромный живот, большие отеки, явления ДВС-синдрома.

Изменения цвета кожи были заметны среди пациентов. Многие имели бледно-землистый оттенок кожи, в то время как у 32 (42,6%) детей

наблюдалась тёмная, почти чёрная пигментация. Это объясняется гиперфункцией надпочечников вследствие присутствия лейшманий в макрофагах коркового слоя железы. Выраженная желтушность склер и кожных покровов была отмечена у 9 (12%) пациентов.

У большинства пациентов, а именно у 65(86,6%), была обнаружена лимфаденопатия. Лимфатические узлы были увеличены, периаденит не отмечался. Клиническая картина кожных проявлений характеризовалась пигментацией у 11(14,6%) пациентов на фоне генерализованной бледности кожных покровов и слизистых оболочек. Геморрагический синдром, манифестирующий экхимозами и гематомами, документирован у 47(62,7%) больных. Усиленный венозный рисунок на передней грудной стенке визуализировался у двух пациентов. Геморрагический диатез, особенно при пролонгированном течении заболевания, проявлялся петехиальными элементами, локализованными преимущественно на нижних конечностях у 5(6,6%) больных, в ряде случаев сопровождаясь подкожными кровоизлияниями. При первичном осмотре у 41(54,7%) пациента диагностирован периферический отечный синдром с преимущественной локализацией в области нижних конечностей, а у 4(5,3%) больных отмечались спонтанные носовые кровотечения. Асцит диагностирован у 13(17,3%) пациентов. Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта проявлялись с разной частотой: тошнота у 13 (17,3%) больных, рвота у 9 (12%), диарея у 31 (41,3%) и обложенность языка у 55 (73,3%) пациентов.

Прогрессирующая потеря массы тела вплоть до кахексии выявлена у 45 (60%) наблюдаемых детей, что свидетельствует о тяжести заболевания. В период кахексии у 8 больных мы наблюдали ломкость волос, теряется их блеск, на голове были мелкоочаговые выпадение волос, на нижних конечностях увеличивалось волосистость на коже, особенно у детей.

При обращении в медицинское учреждение у 9 (12%) пациентов рентгенографически подтвердилась двусторонняя бронхопневмония. Симптомы кардиоваскулярных патологий у пациентов варьировались по характеру и тяжести проявлений. У 18 (24%) больных была отмечена тахикардия интоксикационного происхождения, что свидетельствует о системном влиянии инфекции на сердечный ритм. У 15(20%) пациентов наблюдались функциональные изменения, сопровождающиеся приглушением сердечных тонов, указывающие на временные нарушения в работе сердца. Признаки миокардита диагностированы у 13 пациентов, что подтверждалось кардиомегалией, нарушениями сердечного ритма и наличием систолического шума апикальной локализации на фоне общей бледности и астенического синдрома. (табл. 8).

Таблица 8

Частота симптомов висцерального лейшманиоза у детей в Северном Судане (n=75)

Симптомы	Абс. число	%
Температура	75	100
Усталость	68	90,7
Диарея	48	64
Нарушение сна	22	29,3
Боль в животе	14	18,7
Кашель	21	28
Носовые кровотечения	5	6,7
Бледность	15	20
Кахексия	45	60
Лимфаденопатия	65	86,7
Асцит	13	17,3
Желтуха	9	12

Увеличение печени	75	100
Увеличение селезёнки	75	100

Приводим свои наблюдения:

Пациент Эхлас Ибрагим Мохаммед, 14 лет, житель Гураеша, поступил в центр "Табаркалла Кала-азар" Альгедераф, 6 января 2011 года. Со слов родителей, ребенок болен в течение двух недель. Заболевание началась с постепенно с повышения температуры тела и очень редко после озноба. При измерении температуры каждый 2 часа замечали ее колебания в течении суток от 2 до 5 раз, также у ребенка была тошнота, потери аппетита и вздутия живота (см. рис. 11). При обращении местному врачу по месту жительства у ребенка была диагностирована малярия и было назначено противомаларийная терапия, в течении пяти дней. Несмотря на проводимую терапию лечение оказалось неэффективным. После короткой ремиссии высокая температура сохранялась. По мере прогрессирования болезни у ребенка усилилась бледность кожи, помимо бледности, кожа приобретала землистый оттенок и матовость. Ребенок терял в весе, постепенно увеличился объем живота за счет гепатоспленомегалии. В последующем пациент был направлен в центр кала-азара "Табаркалла". Лабораторное исследование гемограммы при госпитализации выявило панцитопенический синдром, характеризующийся анемией, лейкопенией с тенденцией к агранулоцитозу и тромбоцитопенией. Отмечалось значительное ускорение СОЭ до 40 мм/час. На фоне прогрессирующего анемического синдрома проведенный экспресс-тест Rk-39 показал выраженную серопозитивность в отношении лейшманиоза.

В стационаре пациенту был назначен Пентостам из расчета 20 мг/кг массы тела один раз в день в течение 28 дней. Предпосылкой к назначению специфического лечения послужила пятидневная лихорадка с повышением температуры тела до 39,0°C. Положительная динамика в состоянии пациента зафиксирована с шестого дня терапии: купирование лихорадки,

восстановление аппетита, регресс гепатоспленомегалии и нормализация гематологических показателей. При выписке 13 января 2011 года пальпаторно определялось выступание селезенки на 2 см из-под реберной дуги. Пациент в удовлетворительном состоянии передан под амбулаторное наблюдение инфекциониста по месту жительства.



Рис. 11. Больная Эхлас Ибрахим Мохаммед 14 лет Диагноз: висцеральный лейшманиоз, тяжелое течение. Анемия

Пациент Аль-Назир Мохамед Танай, 12 лет и 8 месяцев, проживающий в районе Аль-Тадомун, госпитализирован 7 января 2010 года с двухнедельным анамнезом заболевания. Инициальная симптоматика включала фебрильную лихорадку, астенический синдром, анорексию и абдоминальную дистензию. На амбулаторном этапе, основываясь на клинической картине, был установлен диагноз "малярия, двусторонняя пневмония" и назначена комплексная терапия антималярийными препаратами и антибиотиками широкого спектра. На фоне неэффективности проводимого лечения отмечалось прогрессирование анемического синдрома и постепенное снижение массы тела. Поскольку состояние больной ухудшалось, ее госпитализировали в Республиканскую больницу Аль-Гедерааф и продолжали лечение антимикробными препаратами в течение 15 дней, но безрезультатно. Сохранялась высокая температура, селезенка и печень постепенно увеличивались в размерах. Физикальное обследование выявило абдоминальную дистензию, обусловленную

гепатоспленомегалией, в сочетании с периферической атрофией мышечной ткани и бледностью кожных покровов.



**Рисунок 12. Пациент Аль-Назир Мохамед Танай, 12 лет. Диагноз
Внутренний лейшманиоз, средней тяжести.**

Лабораторные показатели гемограммы при поступлении: гемоглобин - 112,0 г/л, эритроциты - $4,15 \times 10^{12}/л$, лейкоциты - $9,4 \times 10^9/л$, СОЭ - 50 мм/час. Для верификации генеза анемического синдрома проведено морфологическое исследование стернального пунктата и аспирата костного мозга, выявившее нарушение созревания нейтрофильного ростка на уровне миелоцитов, редукцию гранулоцитарного и гиперплазию эритроидного ростков. Микроскопическое исследование мазков обнаружило наличие *L. donovani* в количестве 3-5-7 в поле зрения и в скоплениях, что явилось основанием для установления диагноза "висцеральный лейшманиоз" и начала специфической терапии.

Клиническая картина висцерального лейшманиоза в педиатрической практике характеризовалась тяжелым течением с фебрильной лихорадкой, значительной гепатоспленомегалией, панцитопеническим синдромом и

существенным ускорением СОЭ. Морфологическое исследование костного мозга выявило выраженную клеточную деструкцию в сочетании с умеренным увеличением бластных форм на фоне лимфоцитоза. Нарушения гемопоэза у обследованных пациентов обусловлены поздней диагностикой заболевания и, как следствие, отсроченным началом этиотропной терапии.

4.2. Клиника и течения висцерального лейшманиоза (кала-азара) у взрослых

В период с 2007 по 2014 гг. проведено клинико-эпидемиологическое обследование 57 взрослых пациентов в вышеуказанных штатах Северного Судана. Из общего числа пациентов 41(71,9%) были мужчины и 16(28,1%) - женщины. Возраст пациентов варьировал от 16 до 50 лет: 18 (31,6%) - были в возрасте 16-20 лет, 24 (42,1%) - в возрасте 21-30 лет и 15 (26,3%) - в возрасте 30-50 лет. Средний возраст составил $28,6 \pm 0,9$ года.

По степени тяжести из 57 взрослых пациентов 29 (50,8%) имели тяжелую форму заболевания, 16 (28,1%) - среднюю и 12 (21,1%) - легкую.

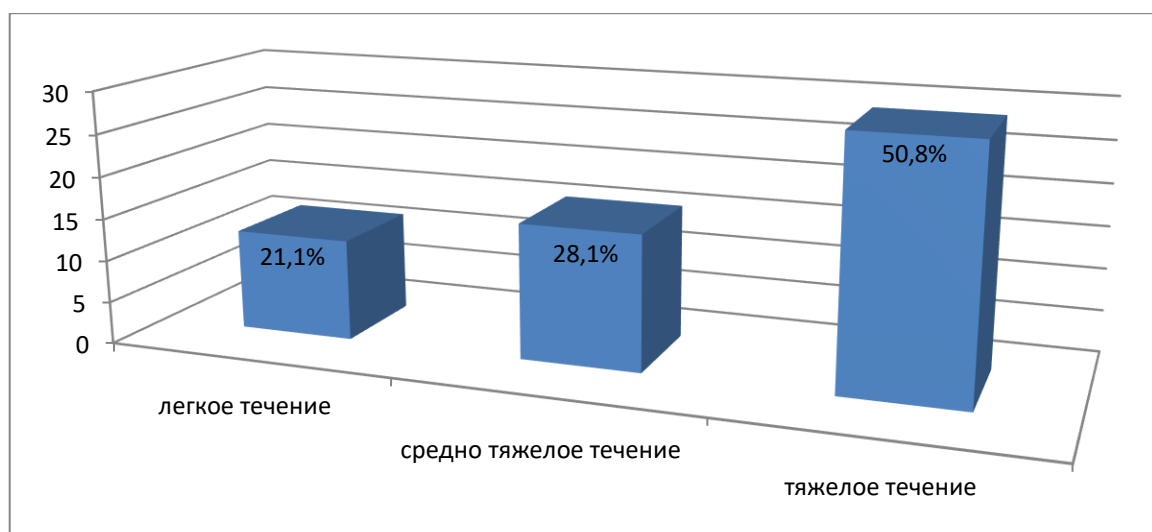


Рис.13. Распределение больных взрослых по степени тяжести болезни в Северном Судане

По данным анамнеза болезни, до начала острого периода жаловались на слабость, потеря аппетита, вялость и бледность кожи. В последствии температура тела повысилась у всех пациентов. Затем симптомы прогрессировали, и температура тела повышалась, нарастала, и температурная

кривая имела разнообразный характер (волнообразная, интермитирующая). Наиболее частым типом температурной кривой у 46(80,7%) больных являлся волнообразный тип с лихорадочными промежутками. Лихорадочные приступы у 19 больных сопровождались ознобом и обильным потоотделением. У больных с легким течением болезни лихорадка имела слабую степень выраженности, или имела субфебрильный характер.

На фоне длительной лихорадки прогрессирующее увеличение селезенки и печени наблюдалось у 100% пациентов. При поступлении селезенка занимала практически всю брюшную полость и достигала уровня лобковой кости у 9 (15,8%) пациентов. У 14(24,6%) больных, у которых диагноз был установлен на 2-3 недели болезни, селезенка имела мягкую консистенцию, а в далеко зашедших случаях через 5-7 недель у 5(8,8%) пациентов она имела плотную консистенцию. Нужно отметить, что увеличение размеров селезенки происходит быстрыми темпами, особенно первые 3 месяца болезни, затем она увеличивается медленно. При пальпации оба органа были плотными и безболезненными; болезненность наблюдается только при развитии периспленита и перигепатита. Однако на фоне специфической терапии размеры обоих органов уменьшаются нередко до нормальных. Увеличение печени у больных обычно менее значительное. У 35(61,4%) больных мы наблюдали лимфоаденопатию, в особенности были увеличены подмышечные и паховые лимфоузлы.

Со стороны желудочно-кишечного тракта у 17(29,8%) больных отмечались поносы, у 18(31,6%) больных была рвота.

Кожные покровы у 25(43,8%) больных были бледными, у 23 (40,3%) имели землистый темный оттенок, у 5(8,8%) больных мы наблюдали пигментацию кожи лица. У 4(7%) больных отмечалась желтушность склер и кожных покровов. Также у 17(29,8%) мы наблюдали кровоизлияния в кожу, изъязвления на участках кожи были отмечены у 17(29,8%). У 5(8,8%) больных была склонность к носовым кровотечениям.

В разгар заболевания у 15 (26,3%) пациентов наблюдались отеки нижних конечностей и асцит; у 11 (19,3%) пациентов - быстрая потеря веса, приводящая к кахексии; у этих пациентов отмечались снижение мышечного тонуса и истончение кожи.

Появление отёков и асцита у больных висцеральным лейшманиозом связано с фибриозными изменениями в печени, которые приводят к портальной гипертензии.

Периферическая лимфаденопатия диагностирована у 35(61,4%) пациентов. Гематологическая картина характеризовалась панцитопеническим синдромом с выраженными качественными и количественными изменениями: эритропенией, снижением уровня гемоглобина, пойкило- и анизоцитозом, лейкопенией с относительным лимфоцитозом, анэозинофилией, моноцитозом, тромбоцитопенией и ускорением СОЭ. Прогрессирование анемического синдрома и интоксикации сопровождалось развитием признаков сердечной недостаточности. Распределение частоты клинических симптомов висцерального лейшманиоза у взрослых пациентов в Северном Судане представлено в таблице 9.

Таблица 9

**Частота симптомов висцерального лейшманиоза у взрослых в
Северном Судане (n=57)**

Симптомы	Абс. число	%
Температура	57	100
Усталость	49	85,9
Диарея	17	29,8
Нарушение сна	24	42,1
Боль в животе	18	31,6
Кашель	23	40,4
Носовые кровотечения	5	8,8
Бледность	25	43,9

Кахексия	11	19,3
Лимфоаденопатия	35	61,4
Асцит	15	26,3
Желтуха	4	7,0
Увеличение печени	57	100
Увеличение селезенки	57	100

Заболевание у людей с нарушениями иммунной системы, в том числе у больных ВИЧ-инфекцией, протекает в очень тяжелой форме и в большинстве случаев приводит к фатальному исходу. Сочетанная инфекция ВИЧ и висцеральный лейшманиоз распространены в Южной Европе, с наибольшей распространенностью в Испании, Франции и Италии, где поражены 2-7% пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Согласно данным ВОЗ, в Южной Европе коинфекция ВИЧ выявляется в 25-70% случаев висцерального лейшманиоза у взрослых пациентов, при этом частота висцерального лейшманиоза (как первичного, так и реактивированного) среди пациентов со СПИДом составляет 2-9%. В рамках проведенного исследования документировано 9 случаев сочетанного течения висцерального лейшманиоза (кала-азар) и ВИЧ-инфекции, характеризовавшихся крайне тяжелым течением.

Приводим свои наблюдения.

Пациент С.Н.Ш., 36 лет, проживающий в Ренксом районе, госпитализирован в Омдурманский тропический центр 16.01.2011 года с четырехмесячным анамнезом заболевания, манифестировавшего во время пребывания в Алранке. При сборе анамнеза установлен факт ВИЧ-инфицирования (половой путь передачи) с годичной давностью верифицированного диагноза. При поступлении предъявлял жалобы на фебрильную лихорадку (39,0-39,5°C), астенический синдром, анорексию, абдоминальную дистензию и кашель. При поступлении состояние пациента

было тяжелым, истощенным (потеря веса на 10-15 кг за 4 месяца), герпетическая сыпь на губах, диарея, головная боль, тошнота и рвота, бледный цвет лица, печень выступала на 3 см от концов ребер, селезенка большая, плотная и достигала малого таза (см. рис. 14).



Рис. 14. Больной С. Н. Шан, 36 лет, Диагноз: ВИЧ-инфекция. 4 клиническая стадия. Висцеральный лейшманиоз (кала-азар), тяжелое форма. Диссеминированный туберкулёз легких.

В легких с обеих сторон выслушивается жёсткое дыхание и влажные хрипы. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум на верхушке. Пульс-108 уд. в одну минуту. А/Д- 100/60 мм.рт.ст. Диурез не выражен.

Результаты анализа периферической крови: гемоглобин 62 г/л, эритроциты $2,3 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $1,1 \times 10^9/л$, тромбоциты 114 000, СОЭ 60 мм/час. Рентгенография легких выявила диссеминированный туберкулез.

Для диагностики был проведен пункция костного мозга. Исследование мазка показало наличие только *L. donovani*, в поле зрения и в популяции.

Терапевтическая стратегия при поступлении включала назначение Амбизома в дозе 12,2 мл в комбинации с 5% раствором декстрозы 500,0 мл/сут. Комплексное лечение предусматривало использование патогенетических и симптоматических средств, включая витаминотерапию (группа В), ферротерапию и противотуберкулезные препараты. На фоне

специфического лечения состояние больного постепенно ухудшалось, температура оставалась высокой, начался геморрагический синдром и кровотечение из носа, а затем и кишечным кровотечением. Несмотря на интенсивное лечение, пациент умер. Таким образом, сочетанное течение висцерального лейшманиоза с ВИЧ-инфекцией всегда протекало тяжело, трудно поддающемся лечению. Заражение более вероятно при длительном пребывании в эпидемическом очаге, а наличие ВИЧ-инфекции этому способствует. В связи с чем висцеральный лейшманиоз относится к угрожающим жизни оппортунистическим инфекциями.

Приводим следующее наблюдение

Больная Хаят Аль-Нур Абдуллах, 20.12.1991 года рождения (20 лет). Находилась с 25.01.2011 г по 15.02.2011г на стационарном лечении в «Клиническом центре Кала-Азар», региона Гедареф, Северный Судан. Пациентка доставлена в экстренном порядке с комплексным диагнозом: "Висцеральный лейшманиоз средней степени тяжести, ВИЧ-инфекция в четвертой клинической стадии с ВИЧ-кахексией, туберкулез легких, тяжелая анемия". При госпитализации предъявляла жалобы на интермиттирующую лихорадку до 38,5-39°C с периодичностью 2-3 дня, малопродуктивный кашель с вязкой мокротой, диспноэ, торакалгию, генерализованный миартралгический синдром, цефалгию, значительное снижение массы тела (около 19 кг), профузную потливость, диспептический и абдоминальный болевой синдромы с метеоризмом. Больной себя считает в течении 60 дней. Заболевание началось с повышения температуры тела, головной боли, озноба, слабости и общего недомогания. Два месяца назад появился кашель с трудно-отделяемой слизистой мокротой. Самостоятельно дома были приняты следующие лекарственные препараты: Азитромицин 500 мг, Ацетоминофен per os. Однако состояние больной ухудшалось, особенно по ночам. Появились постоянные боли в животе, тошнота, метеоризм. Вес стремительно снижался. 25.01.2011г в 22:40 мин. больная была доставлена бригадой скорой помощи в

приёмное отделение в «Клинический центр Кала-Азар», региона Гедареф, после тщательного осмотра дежурного врача была госпитализирована с предварительным диагнозом «Висцеральный лейшманиоз? Пневмония». Социальный анамнез: замужем, является домохозяйкой, проживает в деревне Кассаб, в регионе Гедареф. Бытовые условия удовлетворительны, профессиональных вредностей нет. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, гастродуоденит, дизентерия. Венерические заболевания в анамнезе отрицает. На момент поступления отрицает наличие операций и гемотрансфузий. Сердечно-сосудистых заболеваний, хронических заболеваний легких и почек у себя отрицает. Аллергический анамнез отягощён. Курение, употребление алкоголя и наркотических препаратов отрицает. При объективном обследовании: Кожные покровы чистые, влажные, бледные, высыпаний на коже не отмечается. Видимые слизистые чистые, слегка гиперемированы. Инъекции сосудов конъюнктивы не отмечается. ПЖК истощена. Лимфатические узлы (шейные, подмышечные и паховые) увеличены до размеров фасоли, безболезненные при пальпации, не спаяны с окружающей тканью. Костно-мышечная система без патологических особенностей. Рост 173 см, вес 43 кг. Температура тела 38,9 °С. Психическое состояние: Сознание ясное, память и интеллект не снижены. Неврологический статус: Менингеальные знаки отрицательны, неврологических изменений не обнаружено. При аускультации в легких выслушиваются сухие и влажные хрипы преимущественно слева, жесткое дыхание проводится во все отделы. ЧДД 20 дв/мин. Сатурация легких 94%. У больной отмечается одышка. Кашель с трудно-отделяемой слизистой мокротой. Грудная клетка не деформирована.

Сердечные тоны ясные. Ритм без патологических особенностей. Пульс хорошего наполнения. АД: 90/70 мм.рт.ст., ЧСС 98 уд/мин. Язык влажный, покрыт тонким слоем беловатого налёта. Живот при пальпации болезненный. Перитонеальных симптомов нет. Стул правильной консистенции, без

патологических примесей. Печень пальпируется, плотная, увеличена +6 см, болезненна. Селезенка увеличена +8 см, при пальпации плотная и болезненная. Симптом поколачивания положительный с обеих сторон. Область почек при пальпации болезненна. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Цвет мочи желтый, соответствует норме. Результаты лабораторных и инструментальных исследований ОАК 25.01.2011: Hb 78г/л; hct 37.7%; RBC 3.12×10^6 ; WBC 2.9×10^9 /л ; PLT 130×10^9 /л; СОЭ 17 мм/ч. ОАК 12.02.2011: Hb 90г/л; hct 37.7%; RBC 3.58; WBC 3.0×10^9 /л ; PLT 143×10^9 /л; СОЭ 12 мм/ч. ОАМ: 25.01.2011: уд. вес 1.017; pH 6.0; белок 0,033‰; уробилиноген 0 мкмоль/л; лейкоциты 10-12 п/з; эритроциты 2-3 п/з. Биохимия крови 25.01.2011: общ. белок 58 г/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, билирубин общий 17,5 мкмоль/л , прямой билирубин 10,0 мкмоль/л, креатинин 135 мкмоль/л, мочевины 7,1, АЛТ 0,4 е/л, АСТ 0,2 е/л. Рентгенограмма грудной клетки: Отмечается инфильтрат и повышение плотности легочной ткани в верхней доле левого легкого. Кровь на малярийный плазмодий: отрицательный. Кровь на СРБ: ++ (96мг/л) Кровь на РФ: ++(64МЕ/мл) Кровь на реакцию Вассермана: отрицательный. Аспирационная биопсия ККМ: *L. Donovanii* ИФА на ВИЧ: положительный

Лечение: Амбизом 12,2 мл + Декстроза 5% 500мл в/в 12 дней. Рифампицин 450 мг 1 т 1 раз в день 20 дней. Стрептомицин 1гр 1 раз в день в/м 20 дней. Раствор Рингера лактат 500,0 мл в/в 1 раз в день 3 дня. Парацетамол 500 мг при повышении температуры. Фолиевая кислота 0.4мг в день перорально. Сульфат железа 60 мг в день перорально. Высококалорийная диета.

Таким образом, учитывая сопутствующие заболевания (ВИЧ-инфекция, легочной туберкулез) и осложнения, невозможность компенсации общего состояния, несмотря на интенсивную терапию пациент скончался на 20-й день госпитализации.

Приводим другое наблюдение больного с выраженной кахексией

Больной Хаммад Мухаммад Абдулрахим, возраст 40 лет, житель района Алхаттана, обращался 23 декабря 2010 года. По словам пациента, он болел в течение полутора месяцев. Манифестация заболевания характеризовалась развитием лихорадочного синдрома в сочетании с астенией, анорексией, абдоминальной дистензией, рвотой, болями в животе и эпистаксисом. Инициальная терапия ограничивалась применением средств народной медицины, на фоне которых отмечалось ухудшение состояния. При обращении в амбулаторно-поликлиническое учреждение установлен диагноз "малярия" и назначена комплексная терапия, включавшая противомалярийные препараты и антибактериальные средства широкого спектра действия. Однако лечение оказалось неэффективным. Он постепенно терял вес, у него развилась анемия. По мере ухудшения состояния больного госпитализировали в республиканскую больницу Омдурмана, где лечение противомикробными препаратами продолжалось в течение 30 дней, но оказалось неэффективным. У пациента сохранялась высокая температура, селезенка и печень постепенно увеличивались в размерах. При объективном осмотре отмечалось выраженное увеличение объема живота, истощение и бледность кожных покровов вследствие гепатоспленомегалии. На момент осмотра пациент весил 49 кг.



Figure 1: Abdomen of first child showing massive hepatosplenomegaly. Also evident are the cachectic upper extremities.

Рис.15. Больной Хаммад Мухаммад Абдулрахим. 40 лет Диагноз: лейшманиоз органов, тяжелая форма с наложением на вич-инфекцию. Клиническая стадия 4. Малярия. Анемия.

Общий анализ крови при поступлении: гемоглобин - 9,9 г/л, эритроциты - $3,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты - $2,6 \times 10^9/л$, СОЭ - 70 мм/час.

Пациенту был проведен экспресс-тест Rk-39 на лейшманиоз, который оказался положительным, после чего ему был выставлен диагноз "Висцеральный лейшманиоз и ВИЧ/СПИД", так как результат экспресс-теста был положительным в титре 1:12800, а серологические тесты на ВИЧ-инфекцию также были положительными.

Персонафицированная терапия включала назначение Пентостама в суточной дозе 20 мг/кг массы тела на протяжении 28 дней. Показанием к инициации специфического лечения явилась персистирующая гектическая лихорадка с подъемами температуры до $39,0^{\circ}\text{C}$ в течение шести дней. Положительная клиническая динамика зафиксирована с шестого дня терапии: нормализация температуры, восстановление аппетита, регресс гепатоспленомегалии. При выписке 8 января 2011 года пальпаторно определялось выступание селезенки на 2 см из-под реберной дуги. Пациент в удовлетворительном состоянии передан под наблюдение врача-резидента.

Таким образом, висцеральный лейшманиоз с наложением ВИЧ-инфекции протекал в тяжелой и прогрессирующей форме.

В одном случае мы у больного висцеральный антропонозный лейшманиоз (кала-азар) отмечали кожный лейшманоид. Кожный лейшманоид не следует смешивать с кожным лейшманиозом, представляющим самостоятельное заболевание. Кожный лейшманоид проявляется на весьма поздних стадиях болезни, по исчезновении всех прочих болезненных симптомов, у небольшой части лиц, спонтанно выздоравливающих от общего лейшманиоза или леченных медикаментозным путём. Примерно у 1% больных кожный лейшманоид проявляется в виде то более, то менее обильных папул на лице, мошонке и других участках кожи. Несколько чаще, примерно у 5-6% больных кожный лейшманоид проявляется в виде мелких, иногда точечных депигментированных участков. Эти кожные явления, наблюдающиеся в

большинстве случаев у лиц, практически выздоровевших, вызываются развитием в толще кожи возбудителей болезни, полностью сохраняющих свою вирулентность. Такие больные, несмотря на практическое здоровье, могут представлять опасность в эпидемиологическом отношении. По данным нашего исследования, мы в одном случае наблюдали у больного, перенесшего висцеральный лейшманиоз (кала-азар), кожный лейшманоид.

Приводим свои наблюдения

Больной Джафар Хасан Абубакр, 26 лет, живет в Табаркалле; поступил в центр «Табаркалла Кала Азар» 7 февраля 2011 года. Анамнез заболевания включает двухнедельный период ухудшения состояния с дебютом в виде цефалгии, фебрильной лихорадки ($39,0-39,5^{\circ}\text{C}$), прогрессирующей астении, анорексии и абдоминального болевого синдрома. При физикальном обследовании выявлены множественные папулезные высыпания на коже лица, расцененные как кожные лейшманоиды с сопутствующим зудом (см. рис.16). Из анамнеза установлено, что в сентябре 2009 года пациенту был верифицирован диагноз висцерального лейшманиоза с проведением специфической терапии глукантимом.

Микроскопическое исследование материала из вариолоидной ссадины выявило наличие единичных форм *L. donovani* (3-5-7 в поле зрения и в скоплениях). Клиническая картина при госпитализации характеризовалась гипертермией до 40°C , астеническим синдромом, анорексией, абдоминальной дистензией, прогрессирующей потерей массы тела и выраженной бледностью кожных покровов. Лабораторные показатели демонстрировали значительные отклонения: гемоглобин - 56,0 г/л, эритроциты - $2,32 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты - $3,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ - 65 мм/час.

Терапевтическая стратегия включала назначение Амбизома в дозе 12,2 мл в комбинации с 5% раствором глюкозы 500,0 мл/сутки, дополненное этиотропным и симптоматическим лечением, включая витаминотерапию группы В и ферропрепараты. С шестого дня специфической терапии отмечена

положительная клиническая динамика: купирование лихорадки с последующей нормализацией температуры, восстановление аппетита, регресс гепатоспленомегалии. К десятому дню лечения достигнут полный регресс экзантемы. На момент выписки документировано уменьшение размеров печени на 3-4 см, селезенка пальпировалась на 2 см ниже реберной дуги. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.



Рис. 16. Больной Джафар Хасан Абубакр 26 лет. Диагноз: Висцеральный лейшманиоз, осложненный кожным вариолоидом, тяжелая форма

4.3. Лабораторная диагностика висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар)

Снижение всех показателей крови со значительным анизацитозом, пойкилоцитозом в половине случаев было установлено при изучении общего анализа крови. В среднем уровень красных кровяных телец находился в диапазоне $2,75 \pm 0,45 \times 10^{12}/л$, уровень форменных элементов крови тромбоцитов был - $95,6 \pm 13,4$ тыс., в диапазоне - $70,5 \pm 5,3$ г/л составлял гемоглобин, у всех исследуемых больных цветовой показатель был на уровне меньше нормального значения. Также отмечалось уменьшение уровня лейкоцитов в 57,1 % случаев. Скорость оседания эритроцитов у больных висцеральным лейшманиозом составлял в среднем $42,5 \pm 4,1$ мм/час.

С целью прогноза и диагностического направления при инфекционных заболеваниях необходимо оценивать функциональное состояние печени.

Общеизвестно, что висцеральный лейшманиоз является тяжелым испытанием для человеческого организма. Учитывая особенности патологических механизмов при лейшманиозе, у больных закономерно наблюдается нарастание размеров, усиление плотности селезенки, печени и лимфатических узлов.

При данном заболевании под влиянием возбудителя в органах мишенях происходит разрастание тканевых клеток, их гибель, но соединительная ткань не затрагивается патологическим процессом.

Учитывая вышеизложенное, в своей работе мы проводили такие лабораторные тесты, как обмен пигментов, функциональные тесты печени, определение общего количества протеинов крови, ферментов печени.

При исследовании 31 больного было выявлено повышение размеров печени, при пальпации она была плотной. У обследуемых больных уровень билирубина был на уровне нормы, в 38,5% случаев было отмечено нарушение белкового обмена печени (по данным йодного теста), нарушение белок-синтетической функции печени (по данным тимоловой пробы) было диагностировано в 5-% случаев.

В пределах нормы оказались показатели аланиновой, аспартат трансаминаз (в среднем $0,47 \pm 0,09$ ммоль/л; $0,25 \pm 0,07$ ммоль/л) соответственно. В сыворотке крови белковые показатели были в исходном состоянии и в среднем находились на уровне 67 г/л.

Висцеральный лейшманиоз был диагностирован в 39 случаях (23,8%), в 41 случае (25%) с поражением паховых лимфатических узлов диагноз был подтвержден серологическими методами диагностики (реакция прямой агглютинации) в 32 случаях (19,5%), экспрессионными тестами в 46 случаях (28%) и кожными тестами в 6 случаях (3,7%) В 32 случаях диагноз был подтвержден пункцией костного мозга и серологической диагностикой параллельно.

Комплексная оценка состояния гемопоэза при висцеральном лейшманиозе требует применения инвазивных диагностических методик: парастернальной пункции костного мозга и трепан-биопсии.

Ускоренным серологическим анализом выпускаемые штатами Kalaazar Detect TM Rapid было диагностировано 32(19,5%) исследуемых больных. Для проведения ускоренного анализа исследуемый биоматериал (кровь или сыворотка) добавлялся в пробирку с низом в виде буквы U; затем все перемешивалось и опускалось полоска с тестом.

Интерпретация результатов: Положительным считается результат, если проявляются две линии на уровне «контроль» и «тест» значить, что в исследуемом материале имеются антитела против антигена лейшмании (rK39). Бледная, не ярко выраженная линия на уровне «тест» также должно интерпретироваться, как положительный результат.

Отрицательным результатом считается, когда отсутствует линия на уровне «тест», значить в исследуемом образце отсутствуют антитела к лейшманиям.

Ложный результат, когда отсутствует линия на уровне «контроля», тест необходимо провести с новым биологическим материалом больного и использоваться новой полоской теста.

Быстрая реакция, точность теста, легкость в применении, доставке, сохранении, использование теста без предварительной подготовки больного и лабораторного оснащения – все это является не оспоримым преимуществом метода EXPRESS.

Для установления источника заболевания, при очередной вспышки в Судане лейшманиоза, необходимо исследовать население в очагах. Очень важно соблюдать предусмотрительность, выявлять больных на ранних стадиях в новых очагах инфекции, принимая во внимание риск возврата и продвижение лейшманиоза висцерального в южных регионах.

Так, в периферической крови пациентов с висцеральным лейшманиозом наблюдается панцитопения, выраженная аницитоза и пойкилоцитоз. Также характерно лейкопения, которая обусловлена гранулоцитопенией, которая сопровождается сдвигом лейкоцитарной формулы влево, большей части у больных тяжелым течением лейшманиозов. Нужно отметить, что у большинства пациентов лейкопения носил временный характер и обычно полностью приходил в норму к моменту выздоровления больных. Поэтому при этих состояниях нет необходимости в применении химиопрепаратов, стимулирующих гемопоэз. Исключением могут быть только пациенты, у которых течение инфекционного процесса осложняется развитием тяжелой анемии.

Показатели билирубина, сулемовая теста и ферментов (АлАТ, АсАТ) крови в большинстве случаев остаются в пределах нормы. Для заболевания характерно дестабилизация процессов обмена в печени, на что указывает изменения в йодной и тимоловой показателях.

4.4. Специфическое лечение больных висцеральным лейшманиозом (кала-азар) в Северном Судане

От своевременности установления точного диагноза зависит действенность лечения лейшманиозов. Мы лечили висцеральный лейшманиоз Пентостамом (натрия стибиоглюконат). Пентостам производится в Великобритании и выпускается в виде стерильного стабильного раствора, содержащего 100 мг пятивалентной сурьмы в 1 мл. Взрослым назначают по 6 мл внутривенно или внутримышечно ежедневно. Специфическое лечение проводилось в среднем в течение 28 дней.

Эффективное лечение лейшманиоза во многом зависит от своевременной и точной диагностики заболевания. В исследовании, включавшем 100 пациентов с висцеральным лейшманиозом (кала-азар), из которых 52 были детьми и 48 взрослыми, применялся пентостам. Препарат показал хорошую

переносимость: большинство пациентов не испытывали побочных эффектов, за исключением шести случаев, где наблюдались тошнота и рвота.

Интегрированный подход к лечению включал не только использование пентостама, но и патогенетические методы; кроме того, при необходимости применялись противовоспалительные препараты для смягчения симптомов. Значительное улучшение состояния пациентов наблюдалось уже к 3-4 дню специфической терапии: нормализация температуры тела, постепенное уменьшение размеров печени и селезенки, а также начало прибавления в весе.

Лабораторные анализы периферической крови подтверждали клиническое улучшение: наблюдалось постепенное повышение уровня эритроцитов, нормализация скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и лейкоцитарной формулы. В частности, количество нейтрофилов возвращалось к нормальным показателям, что свидетельствовало о восстановлении иммунной функции организма.

Средняя продолжительность стационарного лечения составила $31,6 \pm 2,1$ дня, после чего пациенты в удовлетворительном состоянии были переведены под амбулаторное наблюдение по месту жительства. Терапия пентостамом продемонстрировала высокую клиническую эффективность (96,2%) в педиатрической практике с документированием рецидивов только в двух случаях.

Приводим свои наблюдения

Больной Хасан Джафар Абдулкан, 16-лет, пациент поступил в Центр Табаркалла с жалобами на высокую температуру, потливость, слабость, бессонницу, снижение аппетита и массы тела болен в течение последних 6 месяцев. Затем появились боли в животе, при осмотре был выявлен асцит и гепатоспленомегалия. Пациент из низкого социального статуса, в анамнезе в 2008 году перенес висцеральный лейшманиоз. На момент осмотра пациент находился в состоянии средней тяжести, был в сознании, отмечал головокружение, слабость, диарею, изжогу и боль в животе. Со стороны ЦНС

— головная боль, со стороны мочевыделительной системы — дизурия и боль в пояснице. На коже лица наблюдается макуло-папулезная сыпь, а со стороны опорно - двигательной системы отмечались суставные боли и отмечалась их отечность. Со стороны респираторной системы пациент не предъявлял жалоб; во время аускультации выслушивалось жесткое дыхание с обеих сторон. Кардиоваскулярная система без особенностей, гемодинамика в норме, тоны сердца выслушиваются в пределах нормы. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, при пальпации наблюдается боль в эпигастральной области. При физикальном обследовании выявлена гепатоспленомегалия: печень выступает на 2 см, селезенка - на 5 см ниже реберной дуги, в сочетании с асцитическим синдромом. Гематологические показатели: гемоглобин – 128 г/л, лейкопения (3,1 тыс./мл), тромбоциты – 170 тыс./мл, ускорение СОЭ до 30 мм/ч. Кожно-аллергическая проба на *Leishmania donovani* положительная (7 см). Больному был поставлен диагноз: Рецидив висцерального лейшманиоза. Больному были назначены следующие препараты: стибоглюконат натрия 9 мл в/м, рифампицин 300 мг перорально, фолиевая кислота 1 мг один раз перорально, 5% раствор глюкозы 500 мл в/в и мультивитамины. После лечения самочувствие пациента значительно улучшилось, аппетит восстановился, температура стабилизировалась, печень и селезенка не пальпировались. Больной был выписан через 15 дней в удовлетворительном состоянии. Регулярное наблюдение после выписки рекомендуется для предотвращения возможных рецидивов и осложнений.

У взрослых эффективность составила 93,2%, однако у четырёх пациентов возникли побочные эффекты, из-за которых препарат пришлось отменить. Исследование, проведенное с разделением пациентов на две группы, позволяет сравнивать эффективность пентостама и липосомального амфотерицина В в лечении висцерального лейшманиоза. Клиническая эффективность пентостама как препарата первой линии в этиотропной терапии подтверждена результатами исследований, однако требует учета

индивидуальной переносимости и риска развития нежелательных явлений. Литературные данные позиционируют липосомальный амфотерицин В как альтернативный препарат выбора с сопоставимой терапевтической эффективностью.

Первая группа включала 33 взрослых пациента, которым назначали пентостам в дозе 6 мл внутривенно ежедневно на протяжении 28 дней.

Вторая группа исследования состояла из 24 больных с похожими симптомами заболевания и нарушениями в кроветворении. Терапевтическая схема для пациентов второй группы включала назначение низкотоксичной формы противогрибкового антибиотика амфотерицина В в дозировке 1 мг/кг массы тела в разведении 250 мл 5% раствора декстрозы. Протокол введения предусматривал медленную инфузию длительностью не менее двух часов, дважды в неделю на протяжении 15 дней.

Важно отметить, что все пациенты имели схожие клинические проявления, что обеспечивало сопоставимость результатов между группами. Такое распределение позволило нам провести объективный сравнительный анализ эффективности этих двух препаратов

Полный курс комплексной терапии висцерального лейшманиоза у детей с применением специфического средства пентостам показал 100% эффективность. В случае взрослых пациентов, сравнительный анализ выявил, что эффективность пентостама и амфотерицина В (амбизом) практически идентична, при этом ни один из препаратов не демонстрирует заметного преимущества перед другим.

Проведение терапии этими препаратами характеризовалось хорошей переносимостью у всех больных, побочные эффекты не были зафиксированы. Уже на 5–7-й день с начала специфического лечения наблюдалась положительная динамика: общее состояние и самочувствие пациентов значительно улучшались, температура тела постепенно снижалась, размеры

селезёнки и печени уменьшались планомерно, отмечался прирост массы тела, а показатели периферической крови нормализовались.

Сравнительный анализ терапевтической эффективности пентостама и амбизома выявил сопоставимый уровень клинической результативности и благоприятный профиль безопасности обоих препаратов. Полученные данные обосновывают рациональность их применения в комплексном лечении висцерального лейшманиоза без достоверного преимущества какого-либо из исследуемых лекарственных средств.

4.5. Сравнительный анализ некоторых клинико-эпидемиологических показателей висцерального лейшманиоза в Северном Судане и Таджикистане

Выполнен компаративный анализ клинико-эпидемиологических характеристик висцерального лейшманиоза в педиатрической популяции Северного Судана и Таджикистана. Исследование базировалось на лабораторных данных двух когорт пациентов: первая включала 42 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 5 лет, находившихся на лечении в ГКИБ Душанбе (2001-2012 гг.), центрах "Кала Азар" штатов Таберкалла и Сафава (2007-2012 гг.) и инфекционной больнице Аль-Гедарефа; вторая - 75 детей возрастного диапазона от 1 месяца до 10 лет, госпитализированных в тропический центр Омдурмана (Северный Судан). Верификация диагноза в обоих регионах осуществлялась на основании серопозитивности по данным экспресс-теста inBiOS и выявления *L. donovani* в аспиратах костного мозга или комбинированных образцах костного мозга и селезенки.

Эпидемиологическое исследование висцерального лейшманиоза в Таджикистане установило географическую локализацию всех случаев заболевания в Согдийской области, расположенной в центральном бассейне реки Зерафшан. Климатическая характеристика региона определяется субтропическим типом с переходом в континентальный. В основных эндемичных локусах - городе Пенджикент и прилегающем Джамоте -

отмечается специфический микроклимат с высокими дневными температурами в летний период (36°-40°C) и повышенной влажностью воздуха (более 50%). Эти климатические характеристики являются определяющими для появления и развития комаров-переносчиков заболеваний, рода *Prevotomus*.

В то же время в Зерафшанских горах обитают дикие собаки, волки, лисы и шакалы, которые являются основными источниками этой инфекции в Таджикистане.

По результатам клинико-эпидемиологического исследования установлено, что в Республике Судан, в отличие от Таджикистана, превалирует зоонозный висцеральный лейшманиоз (кала-азар) с антропонозным механизмом передачи. Основными векторами трансмиссии являются москиты рода *Phlebotomus* с видовым распределением: *P. Papatasi* (29,8%), *P. Falax* (28,1%) и *P. Clydei* (17,5%).

Климатогеографическая характеристика юго-восточного Судана определяется субтропическим типом с формированием влажной саванны, характеризующейся обширными плато в бассейне реки Нил с богатой растительностью. Климатический паттерн включает продолжительный засушливый период с экстремально высокими температурами (40°-43°C) и широким диапазоном влажности (40-100%), а также сезон интенсивных локальных осадков (500-1500 мм/год). Данные климатические условия в сочетании с социально-экономическими факторами (низкий уровень жизни, перенаселенность, несоблюдение санитарно-гигиенических норм и отсутствие систематической векторной профилактики) создают оптимальные условия для репродукции переносчиков и эпидемического распространения трансмиссивных инфекций.

Сравнительный анализ сезонной динамики заболеваемости выявил различные паттерны: в Таджикистане наблюдается прогрессивный рост с ноября, достигающий максимальных значений в январе с последующим

сохранением высокого уровня до марта, тогда как в исследуемых африканских странах отмечается подъем заболеваемости в августе с последующим плато до декабря.

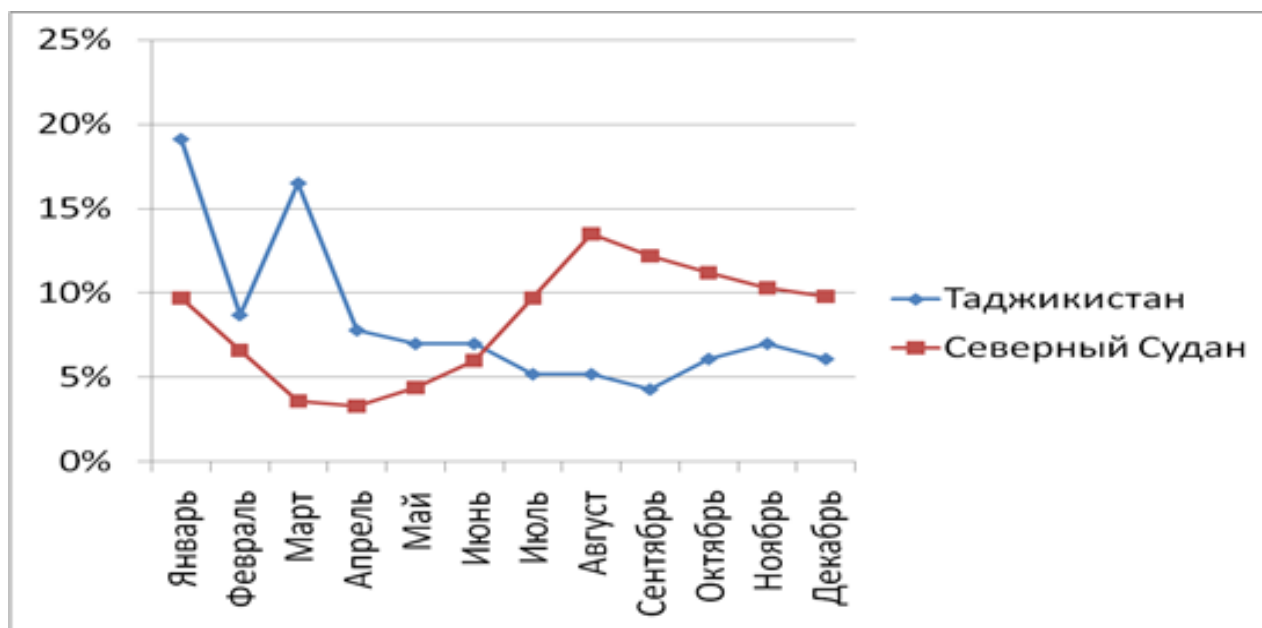


Рис. 17. Выявление больных висцеральным лейшманиозом по срокам в Таджикистане и Северном Судане

Сравнительный анализ темпоральных характеристик развития клинической картины выявил позднюю госпитализацию пациентов в обоих регионах ($29,5 \pm 3,1$ дня в Судане и $38,3 \pm 2,4$ дня в Таджикистане), обусловленную диагностическими ошибками на ранних стадиях заболевания с первичными диагнозами острой пневмонии, гриппа, брюшного тифа, паратифов и сепсиса. При этом в Судане отмечаются более короткие сроки верификации диагноза, что объясняется эндемичностью заболевания и высокой настороженностью местных специалистов, в отличие от Таджикистана, где наблюдается стремительный рост заболеваемости. Структура случаев по степени тяжести демонстрирует преобладание среднетяжелых форм в Таджикистане (59,2%) и легких форм в тропических центрах Кала-Азара (50,7%).

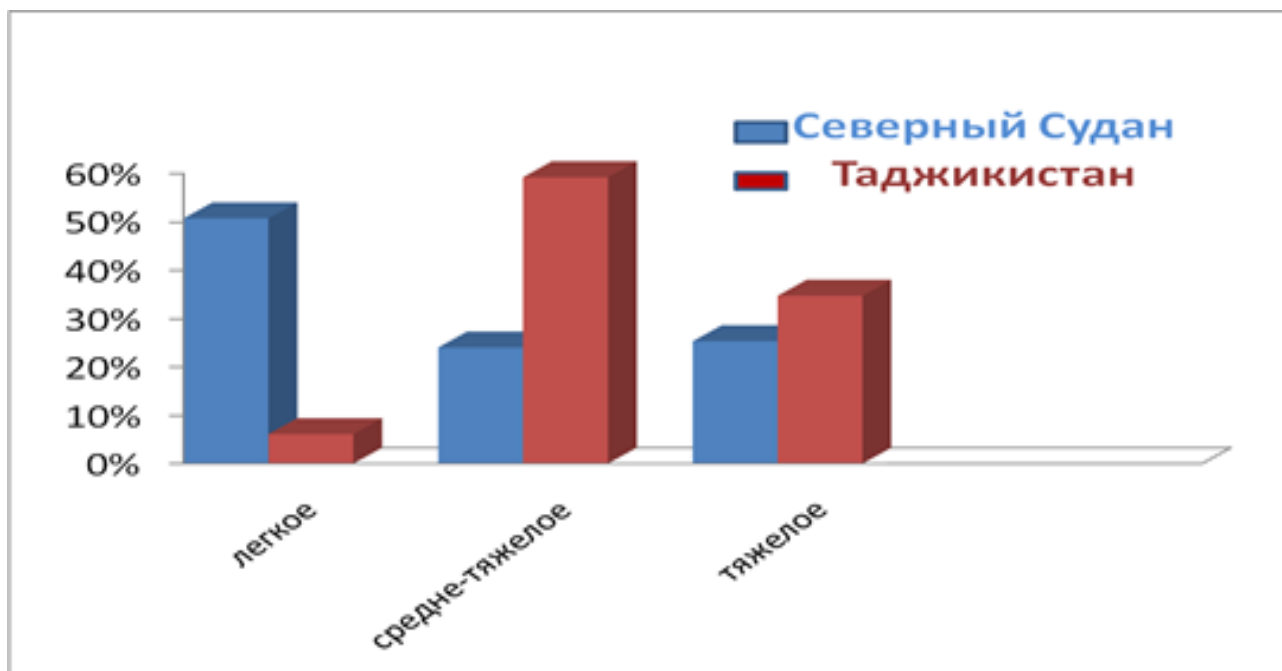


Рис.18. Распределение больных висцеральным лейшманиозом по степени тяжести в Таджикистане и Северном Судане.

Клиническая картина висцерального лейшманиоза у всех обследованных пациентов характеризовалась универсальным симптомокомплексом: билептической лихорадкой, выраженной гепатоспленомегалией, кахектическим синдромом и существенными гематологическими нарушениями в виде панцитопении с явлениями дисцитоза и пойкилоцитоза, а также значительным ускорением СОЭ ($42,5 \pm 4,1$ мм/ч).

Сравнительный анализ висцерального лейшманиоза в Таджикистане и Судане (кала-азар) демонстрирует идентичность клинических проявлений, что обусловлено сходными географическими и климатическими условиями, благоприятствующими размножению и персистенции различных подвидов москитов рода *Phlebotomus*. Данная ситуация диктует необходимость имплементации комплексных противоэпидемических мероприятий, включающих карантинные меры в ареалах обитания членистоногих переносчиков, интенсификацию санитарно-просветительской работы и оптимизацию этиотропной терапии для снижения заболеваемости.

4.6. Профилактика лейшманиозов в условиях Северного Судана

При выборе мероприятий по профилактике лейшманиозов первостепенное значение имеет раннее активное выявление больных висцеральным лейшманиозом в местах высокого риска заражения, их госпитализация и своевременное лечение. Всем выявленным больным висцеральным лейшманиозом необходимо заполнение карты эпидемиологического обследования.

В эндемичных по висцеральному лейшманиозу районах Судана, особенно в населенных пунктах, где постоянно регистрируются больные, необходимо проактивно выявлять пациентов. При подозрении на лейшманиоз необходимо провести паразитологическое и серологическое обследование больного. Лица, проживающие в эндемичных очагах, не могут быть донорами.

Важным противолейшманиозными мероприятиями среди жителей эндемичных территорий является защита окон и дверей сетками, репеллентами. Необходимо проводить наблюдения за динамикой численности и состава популяции москитов с последующим их уничтожением, ликвидацию мест выплода москитов, то есть хозяйственно бесполезных водоёмов, очищения канав от растительности и предотвращение заболоченности. Противоэпидемические мероприятия должны включать регулярную инсектицидную обработку хозяйственных и жилых помещений суспензией или эмульсией гексахлор-циклогексана (2 г действующего вещества на 1 м²) как внутренних, так и наружных поверхностей стен. Дезинсекционные мероприятия с предварительной санитарной очисткой от мусора и органических отходов необходимо распространять на хозяйственные постройки, загоны для скота, прилегающие пещеры и другие объекты каменного и деревянного строительства.

Популяция домашних и бродячих собак в сельских районах Северного Судана представляет значимый резервуар инфекции в природных очагах с присутствием компетентных векторов - москитов. В связи с этим необходима

организация системы обязательного паразитологического скрининга и регулярного ветеринарного мониторинга поголовья служебных и домашних собак.

Животные с клиническими признаками заболевания, включающими алопецию, отрубевидное шелушение, мукокутанные изъязвления, параличи, а также неспецифические симптомы в виде кахексии и диффузного выпадения шерсти, подлежат изоляции с последующей санацией или эвтаназией, что является ключевым компонентом противоэпидемических мероприятий в эндемичных регионах.

Борьба с переносчиками играет важную роль в профилактике этого заболевания. Борьба с больными песчанками может резко сократить численность песчанок в колонии, а очистка уже зараженных песчанками территорий перед следующим сезоном может снизить численность песчанок до фонового уровня.

В целях векторного контроля в густонаселенных районах целесообразно применение инсектицидов остаточного действия, апробированных для борьбы с малярийными комарами, в частности цифлутрина и альфациперметрина. Кратность обработок в течение сезона (от одной до четырех) определяется численностью генераций флеботомусов и персистенцией инсектицидного эффекта. Эффективность дезинсекционных мероприятий оценивается по двум критериям: снижению популяционной плотности флеботомусов в сравнении с контрольными территориями и динамике заболеваемости.

Большую роль в профилактике болезни играют санитарно-просветительные мероприятия. Формы санитарно-просветительной работы разнообразны. Необходимо организовать подготовку тренеров из числа студентов, школьников, активистов, волонтеров для проведения лекций, бесед при подворных обходах, публикаций в прессе, выпуска памяток, видеофильмов, выступлений по радио и телевидению.

Необходимо уделить особое внимание гигиеническому воспитанию населения. Эффективность мероприятий по гигиеническому воспитанию населения оценивают по сокращению сроков обращения за медицинской помощью больных, увеличению использования мер личной профилактики (репелленты, засечивание окон и дверей, пологи и др.) и конечному результату – снижению уровня заболеваемости висцеральным лейшманиозом на данной территории.

Для достижения хороших результатов санитарного просвещения также необходимо составление простых и понятных плакатов, бюллетеней, брошюр о причинах болезни, проявлениях и мерах профилактики болезни.

Стратегия профилактических мероприятий должна формироваться с учетом комплексной оценки эпидемиологических детерминант: ландшафтно-географических особенностей эндемичной территории, социально-бытовых условий и профессионально-трудовой деятельности населения, а также экономического потенциала региона. В прошлом, до гражданской войны в Судане (2000 г.), висцеральный лейшманиоз как заболевание был в определенной степени остановлен международными организациями и ВОЗ благодаря усилиям по санитарной обработке эндемичных территорий инсектицидами для уничтожения мест размножения комаров, а также достаточному и своевременному выявлению и лечению больных в очагах распространения заболевания.

Дестабилизация работы санитарно-эпидемиологических служб вследствие prolonged военного конфликта в Судане создает предпосылки для реактивации санированных очагов инфекции и формирования новых эндемичных территорий, что потенциально может привести к значительному росту заболеваемости среди населения. Локальная профилактика висцерального лейшманиоза требует комплексного подхода, основанного на результатах эпидемиологического мониторинга, и включает следующие основные направления:

1. Оптимизация диагностики и терапии: Обязательное проведение активного скрининга населения медицинским персоналом в эндемичных районах в летне-осенний период для ранней верификации случаев заболевания. Внедрение высокочувствительных диагностических платформ (ИФА, ПЦР) для максимально полного выявления инфицированных лиц. Использование серологической диагностики для скрининга доноров с целью профилактики трансфузионного пути передачи инфекции

1. Векторный контроль: Регулярная обработка внутренних и наружных поверхностей сельскохозяйственных и жилых помещений инсектицидными препаратами (суспензии или эмульсии ДДТ, гексахлор-циклогексан) из расчета действующего вещества на 1 м². Аналогичная обработка хозяйственных построек, пещер и других объектов с предварительной санитарной очисткой от органических отходов

В сельских районах с высокой плотностью домашних и бродячих собак, совпадающих с ареалами компетентных переносчиков, формируются устойчивые резервуары инфекции. Эффективный ветеринарный надзор с обязательным паразитологическим скринингом животных при наличии дерматологических симптомов является ключевым компонентом противоэпидемических мероприятий в эндемичных зонах. Особое внимание следует уделять осмотру нижней губы собак даже при отсутствии манифестных признаков заболевания - выявление папул с лейшманиями служит показанием к эвтаназии. Комплекс санитарно-профилактических мероприятий должен включать также дератизацию и регуляцию численности хищников в очагах. Систематическая реализация указанных мер на протяжении 4-5 лет обеспечивает эффективную санацию эндемичных территорий.

Такие профилактические меры явно снизили заболеваемость этой инфекцией в эндемичных районах стран Центральной Азии, Армении, Азербайджана, Китайской Народной Республики.

Виды и профилактика лейшманиозов. При появлении вспышек кала-азара, следует проводить мероприятия по двум основным направлениям. Кроме того, необходимо обеспечить госпитализацию больных и поместить их в изоляторы.

Шуренкова А.И., 1962, писала: «В целях профилактики висцерального лейшманиоза необходимо провести исследование возможности создания защитного иммунитета к этой инфекции путем повторной внутримышечной вакцинации БЦЖ». При лечении лейшманиоза, стимуляция иммунитета может повысить эффективность лечения. Это происходит из-за того, что защитные иммунные реакции играют ключевую роль на выздоровлении от заболевания. Исследования, проводимые с целью выявления новых иммуномодуляторов равно кандидатов в терапевтические вакцины, в штрихе проводятся исследования по выявлению новых иммуномодуляторов и терапевтические вакцин-кандидатов для лечения хронического лейшманиоза, которые требуют знание механизмов действия и разработку прогностических моделей. Эти вакцины содержат рекомбинантные белки. Они предназначены для предотвращения развития кожного и висцерального лейшманиоза, а также его профилактики. Такие вакцины имеют в своем составе специфические антигены, которые проявили свои защитные свойства на лабораторных животных.

При помощи систематических обзоров возможно провести обобщение доказательств и выявить проблемы в методологии. Научные исследования должны соответствовать современным стандартам качества, в том числе иметь надлежащую клиническую практику и соответствующую лабораторную практику. Только те препараты, которые прошли тщательное тестирование в регулирующих органах, можно использовать. Необходимость проведения пострегистрационных и полевых испытаний обусловлена необходимостью определения характеристик лекарственного средства в

процессе его применения, а также для того, чтобы оптимизировать использование лекарственных средств в реальных условиях.

В борьбе с лейшманиозом наблюдается растущая межсекторальная кооперация государственных и частных организаций, хотя уровень взаимодействия пока не достиг показателей, характерных для других забытых тропических болезней. Среди значимых инициатив следует отметить: совместный проект правительства Испании и ВОЗ по контролю висцерального лейшманиоза в Судане, программу клинических исследований в рамках инициативы "Лекарства от забытых болезней" на Африканском Роге, III/IV фазу испытаний паромоцина в Индии, партнерство Фонда Билла и Мелинды Гейтс с One World Health, а также деятельность организации "Врачи без границ" и ВОЗ. Дополнительным позитивным фактором является готовность фармацевтических компаний к оптимизации ценовой политики.

Инициативы ВОЗ по подготовке специалистов для работы в эндемичных штатах Судана и поддержке национальных программ контроля требуют дальнейшей оптимизации координационных механизмов. Приоритетной задачей является интенсификация поддержки медицинских бригад в труднодоступных регионах. Расширение программ управления на периферические эндемичные территории должно осуществляться путем создания децентрализованной инфраструктуры в основных нозоареалах, увеличения количества и функционального потенциала коллаборационных центров ВОЗ, а также укрепления доверия к многосторонним инициативам.

Интенсификация международной кооперации необходима для создания сети сентинельных центров эпидемиологического надзора, реализации программ картографического мониторинга очагов и распространенности заболевания, подготовки технических специалистов, анализа терапевтических неудач и внедрения цифровых платформ сбора и обработки эпидемиологических данных.

Лейшманиоз остается одним из наименее изученных тропических заболеваний вследствие ограниченного арсенала средств контроля и отсутствия стандартизированных протоколов мониторинга. Стратегические исследования ВОЗ в Судане, сфокусированные на приоритетных направлениях борьбы с лейшманиозом, способствовали разработке экспресс-методов неинвазивной диагностики и инновационных терапевтических средств. В частности, ведутся клинические испытания перорального милтефозина (IV фаза) и инъекционного паромомицина (III/IV фаза), разрабатываются комбинированные препараты для минимизации резистентности, а также методы иммунохимиотерапии. Значительным достижением является полное картирование ключевых геномов *Leishmania* в рамках проекта *Leishmania Genome Network*, продолжается секвенирование геномов *L. braziliensis* и *L. infantum*.

Приоритетной задачей исследовательских программ в области лейшманиоза является разработка экономически доступных препаратов с различными путями введения (пероральный, парентеральный, топический) и сокращенными курсами терапии, а также оптимизация механизмов доступа к существующим методам лечения в контексте реформирования национальной системы здравоохранения.

60-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения принимает следующие резолюции, включая Судан и заключает, что лейшманиоз относится к субтропическим и тропическим инфекциям. Более 15 млн. людей страдают от этого недуга, и ежегодно в мире отмечается более миллиона новых случаев этой болезни. Большие очаги в основном регистрируются на Африканском континенте, на островах и побережье Средиземного моря в Эфиопии, Сомали, Судане, Кении, Уганде, в странах Центральной и Южной Америки. Очаги висцерального лейшманиоза диагностируются чаще по долинам рек, берегам морей, озер, что связывают с большой влажностью этих регионов, а также обильностью переносчиков болезни - москитов, которые

играют значительную роль в поддержании эпидемиологического и эпизоотического процессов.

До настоящего времени неясны многие вопросы эпидемиологии висцерального лейшманиоза, нет точной информации о распространении этой болезни. ВОЗ также обеспокоен тем, что это инфекция чаще поражает бедные слои населения и дает тяжелые экономические затраты на страны, требуя от правительства этих стран принятия срочных мер.

Воз настоятельно рекомендует:

- в связи с таким положением рекомендуется усилить борьбу с источниками инфекции и их переносчиками, проведение массовой обработки населенных пунктов всеми доступными методами, разработать единый протокол по диагностики, выявлению, госпитализации и лечению больных висцеральным лейшманиозом;

- в очагах лейшманиозов целесообразно вакцинация вновь прибывших лиц, усиление количества медицинских центров для оказания своевременной диагностики больных, страдающих висцеральным лейшманиозом и своевременная специфическая терапия, а также проведение эпидемиологического расследования каждого вновь зарегистрированного случая болезни;

- по данным эпидемиологического расследования, необходимо, создать единый банк данных, путем картирования очагов по всей территории страны с учетом исходного уровня болезни. Необходимо организовать дополнительные центры в регионах с повышенным риском заражения висцеральным лейшманиозом для своевременной установки окончательного диагноза и специфической терапии каждого случая. Также усилить и создать межгосударственные связи по сотрудничеству, для всеобщей борьбы с лейшманиозами, включая центры ВОЗ по борьбе со всеми тропическими болезнями;

-следует выступать за снижение цен на лекарства и поддерживать разработку соответствующей национальной политики в области лекарств. Для оптимизации лечения больных висцеральным лейшманиозом необходимо изучить действие новых лекарственных средств, которые сократят сроки лечения, пребывания больных в стационаре и для экономии бюджетных средств. Однако, решающее значение в борьбе с лейшманиозами остается уничтожение и лечение больных собак и животных, ценных в хозяйственном отношении. Эту работу должна проводить ветеринарная служба.

Призвать партнерские организации всех стран мира продолжать поддерживать национальные программы по профилактике и борьбе с лейшманиозом. Профилактика лейшманиозом в Судане по общим принципам типизации очагов лейшманиозов, определенные на основе сравнительного анализа взаимоотношений лейшманий с позвоночным и беспозвоночным хозяевами. Этот анализ приводит к выводу о наибольшей весомости трансмиссивного фактора в комплексе признаков, характеризующих очаги лейшманиозов. Типизация очагов инфекций - один из важнейших заключительных этапов их комплексного изучения. Хорошо обоснованная типизация имеет большую прогностическую ценность. Она обуславливает выбор тактики профилактических мероприятий, эффективных методов и средств борьбы с инфекцией. Принципы типизации очагов различных инфекций не одинаковы, тем не менее в каждом конкретном случае возможность типизации определяется предварительным решением двух основных задач: выявление комплекса признаков, которые характеризуют особенности циркуляции возбудителя в отдельных группах очагов инфекции; оценка этих признаков, вычленение среди них наиболее «весомых» - основных. Наиболее «весомый» признак по аналогии с зоологической классификацией (Майр, 1971), на наш взгляд, должен служить основной типизации очагов инфекции. Прочие же коррелирующие с ним признаки следует рассматривать как дополнительные характеристики той или иной

степени важности. При определении основного признака для типизации необходимо учитывать следующие требования.

1. Основной признак должен быть единым для всех типов очагов данной инфекции. Типизация не может осуществляться, исходя из различных для каждого типа основных признаков.

2. В каждом типе очагов основной признак в его конкретном выражении должен отличаться наибольшим постоянством по сравнению со всеми прочими коррелирующими с ним признаками.

3. Основной признак должен отражать наиболее существенную особенность циркуляции возбудителя в разных типах очагов инфекции. Без соблюдения этого условия типизация не имеет практического смысла так, как ее задача всегда заключается в выявлении главных различий в циркуляции возбудителя в разных типах очагов.

4. Необходимо, чтобы основной признак отражал филогенетический принцип становления очагов данной инфекции. Соблюдение этого требования обеспечивает естественность предлагаемого принципа типизации. Более чем полувековое накопление данных о закономерностях циркуляции возбудителей лейшманиозов определяет актуальность разработки принципов типизации очагов этой группы инфекций.

В Судане отмечается несколько типов очагов лейшманиозов, соответствующих характерным ландшафтам: очаги в песчаной пустыне, в глинистых лессовых пустынях, в речных долинах, в предгорных и горных районах. Для каждого из них она выделила своеобразный состав позвоночных - резервуаров инфекции и москитов - переносчиков.

Исходя из степени влияния на природу хозяйственной деятельности человека, выделяет на территории Судана типы очагов антропогенных и пустынных ландшафтов. Ареала возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза распространен только один тип природных очагов с большой песчанкой в качестве основного носителя и группой видов москитов,

играющих роль основных переносчиков. Остальные признаки (состав переносчиков, позвоночных - носителей лейшманий, эпидемиологические показатели) учитываются, но играют подчиненную роль.

Практически имеет смысл типизировать очаги инфекций в пределах одной нозологической единицы, т. е. применительно к одному виду возбудителя, исходя из особенностей его экологии. Именно эти особенности определяют стратегию и тактику борьбы с инфекциями по линии оздоровления среды. Группа лейшманиозов включает в себя ряд самостоятельных нозологических единиц, возбудители которых отличаются друг от друга по своим биологическим, серологическим, иммунологическим, диагностическим признакам, особенностям метаболизма, структуры ДНК, а также по клиническому проявлению вызываемых ими заболеваний. В ряде случаев, однако, вопрос о нозологической самостоятельности отдельных форм лейшманиозов остается нерешенным.

Лейшманиозы представляют собой типичный пример облигатно трансмиссивных инфекций. Жизненный цикл лейшманий предусматривает обязательную смену позвоночного и беспозвоночного хозяев, т. е. смену среды обитания паразита. Тем самым основные черты экологии лейшманий выявляются из рассмотрения их биологических взаимоотношений с каждым из обязательных хозяев. Мы полагаем, что такое рассмотрение поможет определить основной признак для типизации очагов лейшманиозов.

В настоящее время накопились данные, свидетельствующие о том, что лейшмании могут паразитировать в организме многих видов млекопитающих, относящихся к различным отрядам и семействам. На протяжении последних лет продолжают поступать новые сведения по этому вопросу. Одновременно растет число видов позвоночных животных, используемых в качестве моделей при экспериментальных лейшманиозах. В частности, имеются сообщения о возможности заражения лейшманиями некоторых видов копытных и приматов.

Особенности взаимоотношений лейшманий с позвоночным хозяином во многом еще не ясны. У одних видов и подвидов лейшманий (*L. donovani archibaldi*, группа *L. braziliensis*) круг позвоночных хозяев весьма широк, у других (*L. donovani donovani*, *L. tropica minor*, *L. enriettii*) он, по-видимому, ограничивается одним-двумя видами млекопитающих. Причины этого явления в отдельных случаях имеют различную природу и нередко кроются в весьма сложном стечении обстоятельств. Ответ организма позвоночного хозяина на внедрение лейшманий отличается разнообразием. Было показано, что чувствительность различных видов восприимчивых млекопитающих по отношению к одному и тому же виду лейшманий неодинакова.

Общий результат взаимодействия паразита и хозяина во всех этих случаях, конечно, зависит не только от особенностей организма хозяина, но и от вирулентности штаммов паразита, а также от условий внешней среды.

Хотя круг млекопитающих - потенциальных носителей лейшманий достаточно широк, относительная частота заражения представителей отдельных их видов далеко не одинакова. Так, в очагах зоонозного кожного лейшманиоза Северного Судана основным позвоночным хозяином возбудителя (*L. tropica major*) является большая песчанка (*Rhombomys opimus*, хотя установлена естественная зараженность этим паразитом многих видов млекопитающих. Возможно, что подобная «привязанность» *L. tropica major* к большой песчанке в какой-то мере обусловлена отмеченными выше особенностями реакции организма хозяина на внедрение и паразитирование лейшманий (преобладание у песчанок кожного лейшманиоза в виде длительно протекающей подострой инфекции). Однако есть веские основания полагать, что в значительно большей степени этот феномен определяется внешним по отношению к данной системе (паразит— хозяин) трансмиссивным фактором.

В последнее время стало известно, что распространение природных очагов зоонозного кожного лейшманиоза охватывает почти весь ареал основного носителя - большой песчанки.

Однако нельзя не учитывать, что в Судане имеются очаги зоонозного кожного лейшманиоза, отличающиеся большой эпидемической напряженностью, в которых основными носителями *L. tropica major* являются не большая песчанка, а другие виды грызунов.

Таким образом, патогенные для млекопитающих лейшмании имеют весьма широкий (в систематическом аспекте) «спектр» позвоночных хозяев. Среди естественных носителей лейшманий в природных очагах лейшманиозов выявлены представители многих отрядов, родов и видов класса млекопитающих; причем, представители разных, далеко отстоящих друг от друга таксонов бывают заражены одним и тем же видом лейшманий. Отдельные случаи постоянной связи лейшманий с тем или иным видом млекопитающих, по-видимому, являются не столько проявлением биохимической адаптации паразита и хозяина, сколько косвенных факторов внешнего порядка (трансмиссивный фактор, особенности территориального распределения и экологии млекопитающих и т. д.).

В силу экологической пластичности млекопитающих - носителей лейшманий их ареалы могут включать территории, резко различающиеся в отношении условий существования лейшманий и интенсивности их циркуляции. Все эти обстоятельства служат препятствием для использования вида позвоночного хозяина в качестве основного признака типизации очагов лейшманиозов.

Проведенный нами анализ данных о взаимоотношениях лейшманий с позвоночным и беспозвоночным хозяином в Судане приводит к выводу о наибольшей весомости трансмиссивного фактора в комплексе взаимно коррелирующих признаков, характеризующих очаги лейшманиозов. В пользу такого вывода говорят: облигатность трансмиссивного пути передачи возбудителей лейшманиозов; филогенетическая первичность связи лейшманий с беспозвоночным хозяином - москитом.

Вместе с тем неодинаковая степень антропофильности основных переносчиков позволяет прогнозировать риск заражения людей, свойственный каждому типу очагов и определяет в них особенности тактики борьбы с заболеваемостью.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По оценкам ВОЗ, во всем мире риску заражения висцеральным лейшманиозом подвержены около 2 млн. человек. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике, лечении и профилактике, висцеральный лейшманиоз остается насущной проблемой здравоохранения в странах Африканского континента.

Висцеральный антропонозный лейшманиоз (кала-азар), как паразитарное заболевание, в климатических условиях Судана не снижается в течение длительного времени в связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в течение длительного времени в Судане. Основной причиной столь высокого распространения лейшманиоза в стране является гражданская война, отсутствие государственной статистики регистрации больных различными формами лейшманиозов на фоне того, что в стране наблюдаются постоянные спорадические случаи заболевания среди населения.

По данным ряда исследователей (47, 125, 129) Судан является эндемичным по распространению лейшманиозов, малярии в связи с жарким и тропическим климатом. Нужно отметить, что в Судане в связи с гражданской войной в течение длительного времени не проводятся обязательные мероприятия, по профилактике лейшманиозов заключающиеся в госпитализации больных в стационары, их изоляция и оказания квалифицированного лечения. Также своевременно не выявляется источник инфекции и механизмы заражения больных висцеральным лейшманиозом. Специальными службами, а также практическими врачами не осуществляется тщательное эпидемиологическое расследование каждого случая болезни и это является одним из причин распространению инфекции.

Особую озабоченность в Судане вызывает случаи семейного заражения висцеральным лейшманиозом, заражаются больше всего дети и подростки, лица трудоспособного возраста.

Очаги висцерального лейшманиоза сохранились на территории страны почти во всех штатах, а порой наблюдаются довольно крупные эпидемические вспышки болезни. Политическая нестабильность в стране, особенно междоусобная война, массовая миграция населения, бедность и низкие социально-экономические условия в стране, привели к ежегодному повторению эпидемических вспышек висцерального лейшманиоза. В связи с чем, данное заболевание является социально значимым инфекционным заболеванием, поражающим преимущественно детей и взрослых, требующим длительного лечения и высоких затрат на лечение.

Поскольку висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) является зоонозом и источником его передачи в значительной степени являются больные люди, однако в проведении организованной борьбы с лейшманиозом на эндемичных территориях с целью ликвидации резервуаров и переносчиков заболевания имеются ряд нарушений. Это в первую очередь необеспеченность медицинскими кадрами, особенно в сельской местности. В сельской местности значительная часть населения продолжают пользоваться услугами знахарей.

В структуре инфекционной заболеваемости по данным Министерство здравоохранения Судана лейшманиоз составляет от 0,1 до 0,3% или 30 на 100 тыс. населения, неуклонной тенденцией к росту. Вместе с тем, в стране имеются районы, где заболеваемость лейшманиозом достигает более 235 на 100 тыс. населения. Это районы с жарким сухим климатом, высокой влажностью.

На основании данных Министерства здравоохранения Северного Судана за период 2007 по 2014 гг. было зарегистрировано 132 пациента с висцеральным лейшманиозом. Эпидемиологическая характеристика включало следующие критерии: сезонность, охват распространения инфекции, возраст и половая принадлежность больных.

Всем больным диагноз «Висцеральная форма лейшманиоза» был выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных. У 39 больных, *L. donovani* была обнаружена при аспирационной биопсии красного костного мозга, у 41 (25%) при исследовании паховых лимфатических узлов, на основании методов серологической диагностики (реакция прямой гемагглютинации диагноз был подтвержден у 32(19,5%) пациентов, экспресс тестом - у 46(28%) больных и кожным тестом - у 6(3,7%) случаев. У 32 больных диагноз подтверждался параллельно - как с пунктата костного мозга, так и серологическими методами исследования.

Висцеральный лейшманиоз преимущественно регистрировался на территории 2-х штатов: Аль-Гедараф и Синар. Низкий уровень клинической и лабораторной диагностики, низкий уровень осведомленности населения о мерах профилактики, нехватка медицинского персонала являются основными причинами высокого распространения висцерального лейшманиоза в данных регионах.

Проведенные нами исследования в Северном Судане, чтобы определить распределение видов паразитов, нами было исследовано 1560 образцов москитов-переносчиков. Результаты показали, что восемь видов комаров-переносчиков (*Plebotomus papatasi*, *P. ffallax*, *P. clydei*, *P. sintoni*, *P. sergenti*, *P. tiberiadis*, *P. christophersi* и *P. argentipes*) присутствуют в Северном Судане.

Из-за высокого риска заражения и широкого распространения, кроме применения специфической терапии, нами также была организована санитарно-просветительная работа среди местного населения и были привлечены санитарно-эпидемиологические службы по борьбе с комарами и москитами.

Отсутствие канализационного оснащения, низкий уровень санитарно-гигиенических норм среди населения, близкое расположение жилых домов и водоемам, которые создают благоприятные условия для размножения

москитов и комаров увеличивают охват распространения инфекций в выше указанных регионах.

Анализ распространения инфекций в различных регионах за период 2007-2014 гг. показал, что уровень заболеваемости по сравнению с 2000 годом вырос в 10 раз и составил 235 случаев на 100000 населения. Подъем уровня заболеваемости исходя таких исследований, связан с наличием широкого многообразия резервуара и источника инфекции (люди, домашние и дикие животные, болеющие лейшманиозом) и высоким выплодом москитов переносчиков данного заболевания. Эндемичность в этих зонах в 65 % определяет население и в 96,4% москиты переносчики.

Активная внутренняя и внешняя миграция населения осложняет эпидемиологическую ситуацию ВЛ. Реальное число заболевания значительно превышает количество зарегистрированных случаев. В 40,9% случаях заболевания отмечается у детей в возрасте от 5 до 15 лет, большая доля заболевания приходится на мужской пол.

В связи с длительным инкубационным периодом висцерального лейшманиоза случаи заболевания в Северном Судане регистрируются в течение всего года. Проведенный нами анализ также показал, что за период 2007-2014 гг. отмечено увеличение длительности сезона висцерального лейшманиоза. В ранние годы ВЛ имел летнюю сезонность, но с 2007 года наблюдается летне-осенняя. Больше всего ВЛ отмечается с конца мая по конец октября. Пик заболеваемости регистрируется в августе месяце.

Заболеваемость кала-азара в Судане носит спорадический характер, однако среди городских жителей в городах отмечались эпидемические вспышки. В общем сезон поражения людей в условиях Судана – лето, а сезон заболеваемости осень того же года или весна следующего года.

На основании сравнительного анализа динамики заболеваемости висцеральным лейшманиозом и его сезонных характеристик была определена продолжительность инкубационного периода, которая в 61% наблюдений

варьировала от 3 до 5 недель со средним показателем 27,8 дней. Об определённой взаимосвязи климатических факторов (температура, влажность, количество осадков) с уровнем заболеваемости висцеральным лейшманиозом свидетельствуют данные 2 районов Ал-Гедареф и Сфама, расположенных в различных климатических зонах. Самая низкая заболеваемость висцеральным лейшманиозом отмечено в горной местности, где средняя температура воздуха колеблется от 10 до 35С, влажность от 15 до 90%, количество осадков составляет от 5мм до 25 мм.

В процессе анализа данных, было выявлено, что в 75% случаев больные люди являются основным источником ВЛ. Для мониторинга по борьбе с ВЛ в Северном Судане, была составлена стратифицированная карта эндемичных регионов, учитывая все эпидемиологические характеристики данной инфекции.

Висцеральный лейшманиоз (кала-азар) в последние годы является одно из часто регистрируемых инфекций среди населения Северного Судана, что требует более квалифицированной своевременной диагностики и специфической терапии, а также постоянной борьбы с переносчиками возбудителей данного заболевания.

Клиника, обследованных нами больных с висцеральным лейшманиозом сохранила свои классические симптомы, однако отличалось тем, что за последние годы количество легких форм у взрослых уменьшилось на 21,1%, а тяжелых - увеличилось на 50,8%. У детей легкая форма увеличилась на 50,7 %, а тяжелая составила 25,3 %. Уровень смертности составил 2,3%. У всех больных в начальный период разгара был отмечен основной симптом ВЛ – лихорадка, которая была продолжительной (несколько недель и месяцев).

Тяжесть заболевания определяли длительность лихорадки, спленомегалией и гепатомегалией, кахексией и развитием системного отравления, о чем свидетельствует ДВС-синдром.

У детей в 47(62,7%) случаях отмечался геморрагический синдром, который проявлялся разнообразными геморрагической сыпи: у 2-х пациентов определялись гематомы на коже груди, у 5(6,6%) - больных петехиальная сыпь. Носовые кровотечения были зарегистрированы - у 4(5,3%) больных.

В разгаре болезни у 41(54,7%) детей и соответственно у взрослых 15(26,3%) больных наблюдали отёки на нижних конечностях и явления асцита. В запущенных случаях наблюдали отеки дистрофического характера на ногах, на веках, на лице и на всем теле.

У 45(60%) больных детей, отмечалась резкое похудание вплоть до кахексии, а также у этих больных мы наблюдали падения мышечного тонуса, истончение кожи. Данное проявления реже наблюдали у взрослых у 11(19,3%) пациентов. Появления отёков и асцита у больных висцеральным лейшманиозом связано фиброзными изменениями в печени, которые приводят к портальной гипертензии.

Таким образом, сравнительный анализ клинических проявлений висцерального лейшманиоза у детей и взрослых показал идентичность в проявлении интоксикационного и гепатолиенального синдромов, однако выявил разницу в проявлении диспепсического синдрома, симптома кахексии, которые мало были выражены у взрослых больных.

Клиника лейшманиоза и в других странах в большинстве случаев имеет классическое течение, однако, в условиях Судана у взрослых висцеральный лейшманиоз протекает в более тяжелой форме, в связи с тем, что больные поступают в клинику очень поздно от начала болезни с выраженными изменениями со стороны других органов и систем.

В нашем исследовании сроки поступления больных детей в стационар были достаточно поздними. Из общего числа наблюдаемых пациентов 6 (8%) поступили на первой неделе болезни, 13 (17,3%) – на второй, 26 (34,7%) – на третьей, 21 (28%), на четвертой и 9 (12%) - на пятой неделе. По степени тяжести висцеральный лейшманиоз у детей протекал в средне -тяжелой форме

в 35% случаев и тяжелой форме в 15% случаев. Заболевание у взрослых в большинстве случаев протекало в тяжелых формах (50,8 %), в 28,1% в среднетяжелых формах, в 21,1% в легких формах. В связи с поздней диагностикой висцеральный лейшманиоз у 1/3 детей протекал в тяжелой форме, однако клиническая картина сохраняла свои классические проявления. У детей была более выражена гепатоспленомегалия, кахексия, часто отмечалась диарея, а у взрослых чаще отмечались асцит, боли в животе и кашель. Гематологический профиль всех обследованных пациентов, независимо от возрастной категории, характеризовался выраженными изменениями: эритропенией, снижением уровня гемоглобина, морфологическими нарушениями эритроцитов (пойкилоцитоз, анизоцитоз), лейкопенией с относительным лимфоцитозом, анэозинофилией, моноцитозом, тромбоцитопенией и значительным ускорением СОЭ.

Наблюдения проведенные нами кала-азар с коинфекцией ВИЧ показали, что при данной коинфекции наличие двух инфекций усиливают друг друга, а у пациентов отмечалось более тяжелое течение висцерального лейшманиоза, что обуславливалось иммунодефицитом за счет снижения СД4 лимфоцитов вследствие воздействия ВИЧ на организм. У данных больных отмечалось также быстрое прогрессирование болезни, спленомегалия была более выраженной, такие показатели в крови, как тромбоциты, эритроциты, гемоглобин были значительно снижены. Мы не отмечали положительной динамики при лечении висцерального лейшманиоза специфическими препаратами у данной категории больных.

В целом у пациентов со смешанной инфекцией (ВИЧ-кала-азар) наблюдаются манифестации болезни, а при глубокой иммуносупрессии могут обнаруживаться множественные полиморфные и рецидивирующие поражения органов и систем, что необходимо учитывать практически врачам при такой коинфекции.

Результаты исследования по эффективности лечения больных лейшманиозом (кала-азар) пентостамом у 52 детей и у 48 взрослых больных показал хорошую переносимость препарата. Побочные эффекты, кроме 6 случаев, которые проявились, тошнотой и рвотой, у других больных отсутствовали. Эффективность терапии пентостамом у взрослых составил 93,2%. У 4 больных были отмечены побочные действия препарата, что привело к его отмене.

Таким образом, пентостам является эффективным препаратом специфической терапии при висцеральном лейшманиозе. Клиническое улучшение наблюдалось уже на 3-4 сутки терапии и проявлялось нормализацией общего состояния, снижением температуры тела, увеличением массы тела и редукцией гепатоспленомегалии. Согласно данным литературы, липосомальный амфотерицин В занимает второе место по эффективности в терапии висцерального лейшманиоза. Сравнительная оценка терапевтической эффективности пентостама и амфотерицина В проводилась в двух группах пациентов. Первая группа включала 24 взрослых пациента с сопоставимыми нарушениями гемостаза и клинической симптоматикой, получавших амфотерицин В (50 мг) в виде медленной двухчасовой внутривенной инфузии в 250 мл 5% декстрозы из расчета 1 мг/кг массы тела, дважды в неделю на протяжении 15 дней. Вторую группу составили 33 взрослых пациента, которым проводилась терапия пентостамом в дозе 6 мл внутривенно в течение 28 дней.

Терапия амфотерицином В характеризовалась высокой переносимостью без развития нежелательных явлений. Положительная клиническая динамика регистрировалась на 5-7 сутки лечения и проявлялась нормализацией температуры тела, улучшением общего состояния, уменьшением гепатоспленомегалии и нормализацией показателей гемостаза. Побочных эффектов от введения пентостама, так и амбизома мы у больных не отмечали, переносимость препаратов у всех больных была хорошей.

Исходя из результатов нашего сравнительного анализа эффективности препаратов, можно утверждать, что пентостам и амфотерицин В (Амбизом) не уступают друг другу в эффективности лечения. Эффективность специфической терапии с применением пентостама у детей составила 100%.

Эффективная элиминация висцерального лейшманиоза и снижение частоты рецидивов в Северном Судане требует имплементации комплексной программы лечебно-профилактических мероприятий, основанной на трех ключевых компонентах: своевременной диагностике и лечении пациентов в эндемичных регионах, проведении санитарно-просветительской работы среди населения и интенсификации деятельности санитарно-эпидемиологической и ветеринарной служб в области контроля популяции инфицированных собак и векторной борьбы с москитами.

ВЫВОДЫ

1. Впервые в комплексных исследованиях были выявлены особенности эпидемиологии висцерального лейшманиоза в Северном Судане в современных условиях: обширная и неравномерная территориальная распространенность заболевания в зависимости от мест выплода москитов-переносчиков инфекции, спорадическая заболеваемость с трансмиссивным путем передачи инфекции с пиком регистрации в зимне-весенний период года с января по март месяцы, поражением, как детей, так и взрослых [1-А, 3-А].
2. В Северном Судане штаты Аль-Гедараф и Сфама являются основной эндемической зоной по висцеральному антрапонозному лейшманиозу с достаточно активными природными очагами (резервуар инфекции – собаки, шакалы, лисицы) и наличием необходимого переносчика инфекции, где количество больных составляет 83,6% от всех зарегистрированных в стране случаев [4-А, 8-А].
3. В период летне-осенних месяцев (август—ноябрь), когда москиты активно размножаются, зарегистрировано 80% случаев заражения висцеральным лейшманиозом. В 95% этих случаев инфекцию можно было напрямую связать с наличием источника болезни и сезоном выплода москитов, которые являются основными переносчиками заболевания. Большинство заболевших составили дети в возрасте от 5 до 15 лет (72%) и молодые люди от 20 до 35 лет (28,3%) [11-А].
4. Клиническое течение висцерального лейшманиоза у детей, проживающих в Северном Судане, в 50,6% случаев характеризуется легким течением, тогда как у взрослых в 50,8% случаев данное заболевание имеет тяжелое течение. Это может быть связано с нарастанием общей интоксикации, при которой отмечается гипертермия (в 100% случаев), увеличение печени и селезенки (в 100% случаев), кахексия (у 71,4% пациентов) и развитие ДВС-синдрома (у 6,1% пациентов) [2-А, 5-А, 7-А, 12-А].

5. В отношении эффективности лечения, применение комплексной терапии с использованием специфического препарата пентостам показало высокие результаты: излечение было достигнуто у 96,2% детей и 93,8% взрослых после одного курса. При этом амфотерицин В (Амбизом) продемонстрировал 100% эффективность как у взрослых, так и у детей, что свидетельствует о его высокой терапевтической ценности в борьбе с висцеральным лейшманиозом [6-А, 9-А, 10-А].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения активного выявления инфицированных лиц все пациенты с подозрением на висцеральный лейшманиоз должны быть незамедлительно и в обязательном порядке подвергнуты диагностическому обследованию на лейшманию. При подтверждении заболевания следует сразу же приступить к радикальному лечению.
2. В высокоэндемичных по висцеральному лейшманиозу штатах Северного Судана (Аль-Гедараф и Сфама) приоритетными задачами являются внедрение современных методов диагностики и специфической терапии, интенсификация санитарно-просветительской работы среди населения и оптимизация противоэпидемических мероприятий. Особое внимание следует уделить контролю популяции инфицированных собак и комплексной программе энтомологического надзора с привлечением санитарно-эпидемиологической службы для мониторинга численности mosquitos.
3. Активное выявление больных висцеральным лейшманиозом должно проводиться в местах высокого риска заражения, включая постоянно мигрирующие группы лиц и жителей эндемичных районов. Ключевое значение имеют противолейшманиозные и противокомариные меры, такие как установка сеток на окна, использование репеллентов и другие средства защиты.

Список литературы

1. Артемьев М.М., Неронов В.М. Распространение и экология москитов Старого Света (род *Phlebotomus*). / М.М. Артемьев, В.М. Неронов // - М. - 1984. – С. 123.
2. Агеенко Т.А., Лобанова Л.И., Руголь Л.В. Висцеральный лейшманиоз и ВИЧ-инфекция в дифференциальной диагностике лихорадочных состояний. / Т.А. Агеенко, Л.И. Лобанова, Л.В.Руголь // Клиническая медицина. - 1998. № 9. -С.68-69
3. Акимова Г.П., Бахтинова А.В., Гобец А.А., Пивень Г.В., Синельникова Л.М., Старикова Л.Ю., Чулкова И.Н.Случай завозного висцерального лейшманиоза у ребенка в средней полосе России /Г.П. Акимова [и др.] // Детские инфекции. – 2009.- № 2.-С.69-70
4. Александрова А.А. Средиземноморско-среднеазиатский лейшманиоз у пациента 17 лет / О.К. Александрова и др. // Детские инфекции. – 2008. – Т.7, № 3. – С. 68 - 71
5. Алексеев А.Н., Пассова О.М., Келлина О.И. Результаты клонирования разных штаммов возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза. Материалы Пвсесоюзном съезда протозоологов / А.Н. Алексеев, О.М.Пассова, О.И. Келлина // Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского МЗ СССР. – Киев. – 1976. - часть 2. – С. 10 - 11
6. Алиева С.И. Клиника висцерального лейшманиоза в Азербайджане / С.И. Алиева //В кн.: Труды Азербайджанского института медицинской паразитологии и тропической медицины им. С.М. Кирова. – Баку. - 1969 - Т. – 6. - С. 119 – 124
7. Алиева С.И., Шахсуварли М.А., Пашаева М.И. Гематологические показатели и некоторые показатели обмена веществ при лечении больных висцеральным лейшманиозом соллусурьмином /С.И. Алиева, М.А. Шахсуварли, М.И. Пашаева //В кн.: Труды Азербайджанского института и тропической медицины им. С. М. Кирова. - Баку. - 1969. - Т. - 6. - С. 119 – 124.

8. Ахундова Л. Р. Материалы к изучению клиники и тканевого дыхания при висцеральном лейшманиозе у детей в условиях Азербайджана /Л. Р. Ахундова //Автореф. дисс. к. м; н: - Баку. - 1967. - С. 28
9. Балаболкин И. И; Иммуноterapia аллергических болезней у детей Аллергические болезни у детей /И. И. Балаболкин //Под ред. И. И. Балаболкина, М.Я.Студеникина . М.: Медицина. - 1998. - С. 139-152
10. Богомоллова Ф. А. Болезни жарких стран у детей / Ф. А. Богомоллова //М.: Изд. РУДН. -1978. - С. 35 - 40
11. Барджадзе Б. Г. Лечение больных висцеральным лейшманиозом. - В кн.: Медицинская паразитология и паразитарные болезни. / Барджадзе Б. Г. // М. - 1979. Вып. - 6. - С. 6
12. Барджадзе Б.Г. Некоторые вопросы эпидемиологии висцерального лейшманиоза в Грузии / Б.Г.Барджадзе // Автореф. дис. канд. мед.наук. - Тбилиси. - 1971. - С. 19
13. Боймуродов А.А.Хурсанов К.А. Умарова Д.А. Состояние гематологических показателей у больных висцеральным лейшманиозом /А.А. Боймуродов [и др.] // Современная медицина и новые технологии. Годичная науч.-практ. конференция ТГМУ. Душанбе. -2010г. - С. 213 - 214
14. Боймуродов А.А., Рахманов Э.Р., Рустамова С.К. Биохимические показатели крови у больных висцеральным лейшманиозом /А.А. Боймуродов [и др.]// Годичная науч.-практ. конференция ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященная 20-летию независимости Республики Таджикистан». Душанбе. - 2011. С.379–380
15. Боймуродов А.А., Гулямова Н.М., Муавия С.А. Некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных висцеральным лейшманиозом /А.А. Боймуродов [и др.]//60-ая годичная науч. практ. конференция с международным участием ТГМУ имени Абуали ибни Сино посвященная 80-летию со дня рождения член-корр. РАМН., профессора Ю.Б.Исхаки. -Душанбе. -2012. -С.199-201

16. Боймуродов А.А., Рахманов Э.Р. Муавия С.А. Спорадические случаи висцерального лейшманиоза в Пенджикентском районе Согдийской области Республики Таджикистан /А.А. Боймуродов [и др.] //Сборник научных статей 61-ой годичной науч.- практической конференции ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе. - 2013. - С.169-170
17. Боймуродов А.А., Рахманов Э.Р. Муавия С.А. Морфология крови у детей висцеральным лейшманиозом /А.А. Боймуродов [и др.] // Материалы 9 годичной науч.-практ. конференции молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе. - 2014. - С.12
18. Боймуродов А.А., Муавия С.А., Махмадова Х.Ф. Лечение висцерального лейшманиоза у детей / А.А. Боймуродов [и др.] // Материалы IX годичной науч.-практ. конференции молодых учёных и студентов ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. Душанбе. - 2014. - С.12-13
19. Булкина И.Г., Покровский В.И. Инфекционные болезни. Висцеральный лейшманиоз /И.Г. Булкина, В.И. Покровский // Москва. - 1967. - С. 200 - 202
20. Гарибян В.А. О висцеральном лейшманиозе в Шемихинском районе Азербайджанской ССР. / В.А. Гарибян // В кн.: Труды НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. С. М. Кирова. - Баку. - 1963. - С. 124 - 128
21. Гамал Шайх Хайтем. Оптимизация лечения висцерального лейшманиоза у детей в Йемене: Автореф. дисс. ... к.м.н. - Москва. - 2006. - С. 16
22. Гершенович Р.С. Лейшманиозы внутренних органов у детей /Р.С. Гершенович // - Ташкент. -1959. - С. 181

23. Дарченкова Н. Н., Дергачева Т. И. Закономерности распространения висцерального лейшманиоза в Закавказье. / Н. Н. Дарченкова, Т. И. Дергачева // Мед.паразитология и паразит. болезни. - 1989. - №4. - С. 28-33
24. Добржанская Р.С. Некоторые результаты иммунологических исследований у людей и животных при кожном лейшманиозе. Материалы II всесоюзного съезда протозоологов, часть 2./Р.С. Добржанская // Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского МЗ СССР. - Киев. - 1976. - С. 10 - 11
25. Дергачева Т. И. Некоторые экологические особенности москитов подродов *larroussiusiadlerius* (dipteralphlebotominae) - переносчиков возбудителя висцерального лейшманиоза. / Т. И. Дергачева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2001.- № 3.-С.26-31
26. Ерина Т. А., Кузьмина Л. В., Казюкова Т. В. и др. Висцеральный лейшманиоз у ребенка 2 лет. / Т. А. Ерина, П. В. Кузьмина, Т. В. Казюкова // Педиатрия. - 1995. - №6. - С. 87-89
27. Жиренкина Е.Н., Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Морозов Е.Н., Флегонтов П.Н., Колесников А.А., Пономорева В.И., Насырова Р.М., Коваленко Д.А., Фатуллаева А.А., Разаков Ш.А., Шнур Л., Джаф Ч., Банет Г., Варбург А., Шониан Г. Особенности эпидемиологии висцерального лейшманиоза в Папском районе Наманганской области Узбекистана, выявленные при обследовании детей методом ПЦР / Е.Н. Жиренкина [и др.] // Мед.паразитология и паразитарные болезни. – М. - №3. – 2011. - С. 37-41.
28. Зенаишвили О.П., Чубабрия Г.А. Современные особенности висцерального лейшманиоза в Грузии.//Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2002. - № 2. -С.27-30
29. Исаева Л.М. Материалы к патогенезу и клинике лейшманиоза собак в Узбекистане / Л.М. Исаева // Мед.паразитол.,1966. - №3. – С. 259 - 262
30. Коваленко Д.А., Насырова Р.М., Пономорева В.И., Фатуллаева А.А., Разаков Ш.А., Понировский Е.Н., Стрелкова М.В., Жиренкина Е.Н.,

Морозов Е.Н., Джаф Ч., Банет Г., Шнур Л., Варбург А., Шониан Г. Висцеральный лейшманиоз у людей и собак в Папском районе Наманганской области Узбекистана: Сероэпидемиологические и сероэпизоотологические исследования /Д.А. Коваленко [и др.]// Мед.паразитология и паразитарные болезни. – М. - №3. – 2011. - С. 32-36.

31. Келлина О.И. Об ареале висцерального лейшманиоза СССР (анализ случаев, выявленных во вне известных эндемических районов). / О.И. Келлина // Мед.паразитол. – 1977. - № 6. – С. 658 - 661

32. Кассирский И. А. Лейшманиозы. /И. А.Кассирский // Руководство по тропическим болезням. - М.: Медицина - 1974. -С. 123-154.

33. Келлина О.И., Пассова О.М. Сравнительный анализ вирулентных клонов, выделенных из *Leishmaniatropicamajor*. Материалы Пвсесоюзном съезда протозоологов /О.И. Келлина, О.М.Пассова //Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского МЗ СССР. – Киев. – 1976. - часть 2. – С. 49 - 50

34. Келлина О.И., Морозов В.И. Эпидемиологическая оценка данных о заболеваемости людей лейшманиозами в СССР. / О.И. Келлина, В.И.Морозов // Мед.паразитол. – 1982. - № 6. – С. 49 - 52

35. Кузьменко Л.Г., Хайтем Д.Ш. Новый подход к лечению детей с осложнённым висцеральным лейшманиозом / Л.Г.Кузьменко, Д.Ш. Хайтем // Педиатрия. - 2006.- № 2.-С.110-110.

36. Константинова Т. Н., Лысенко А. Я. Лавдовская М. В. и др. Случай микст-инфекции: висцеральный лейшманиоз ВИЧ у жителя России / Т. Н.Константинова [и др.]// Актуальные вопросы эпидемиологии инфекционных болезней. Сб. науч. тр. - 1997. - Вып. 2. - С. 332-335.

37. Кузьменко Л.Г., Джамаль Ш.Х. Опыт лечения висцерального лейшманиоза у детей с применением Т-активина. / Л.Г. Кузьменко, Ш.Х. Джамаль // Детские инфекции. - 2005.- № 2.-С.50-53.

38. Кадышев В.А., Шахмарданов М.З., Никифоров В.В., Жаров С.Н., Лазуткина Л.И. Случай висцерального лейшманиоза. Российский медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С.56-57.
39. Караев И.С., Мамедов И.Г. Патологоанатомические изменения некоторых внутренних органов при висцеральном лейшманиозе у людей и собак. / И.С., Караев, И.Г. Мамедов // – В кн.: Труды Азербайджанского НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины им. С.М. Кирова. – Баку. – 1965. – Т. - 5. – С. 158 - 161
40. Камардинов Х.К. Инфекционные и паразитарные болезни, / Х.К. Камариддинов // - Душанбе. - 2009. - С. 183-191.
41. Кимматов Р.С., Умарова Д.А., Хурсанов К.А. Случаи хронического висцерального лейшманиоза у детей/Р.С. Кимматов, Д.А. Умарова, К.А. Хурсанов // - Душанбе. - 2009. – С. 135-136
42. Курдина М.И., Плахотная Г.А., Курбатова И.В., Шуйкина Э.Е., Дегальцева Е.В. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах / М.И.Курдина[и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2009. - № 3. - С.45-47.
43. Камалов Н.М. Эозинофильная реакция крови и костного мозга при висцеральном лейшманиозе у детей /Н.М.Камалов // - Медицинский журнал Узбекистана. – Ташкент. - 1971. – С. 27.
44. Карапетян Р.М., Багдасарян А.Б. К вопросу о распространении лейшманиоза в Закавказье // Р.М. Карапетян, А.Б. Багдасарян // – Мед.паразитол. - 1972. - № 3. - С. 291 – 297.
45. Кривошеина Е.Л., Куликова Т.И. Висцеральный лейшманиоз у ребёнка 2 лет. / Е.Л. Кривошеина, Т.И.Куликова // Педиатрия. - 2001. - № 2. - С.92-93
46. Камалов Н.М., Лемелев В.Р. К открытию первичного аффекта при висцеральном лейшманиозе / Н.М. Камалов, В.Р. Лемелев // – В кн.: Современные пробл. паразитологии. - Самарканд. - 1983. - С. 80 – 81.

47. Камалов Н.М. К вопросу об одновременном лечении детей, больных висцеральным лейшманиозом с сопутствующими заболеваниями. / Н.М. Камалов // - В кн.: Научные труды Самаркандского медицинского института. Ташкент. – 1967. – Т. 37 - С. 69 - 72
48. Капкаев Р.А., Юсупов К.А., Дронов А.Ф., Ваисов А.Ш., Турсунов С.С. Применение коллагеновых препаратов при лечении кожного лейшманиоза (болезнь Боровского). / Р.А. Капкаев [и др.] // Материалы II всесоюзного съезда протозоологов – Киев. – 1976. – часть - 2. – С. 47 - 48
49. Лесникова Е. В., Сабитов Е. А. Доказательства передачи возбудителя висцерального лейшманиоза москитом *Phlebotomus (Adlerius) turanicus artemiev* в Туркменистане/Е. В.Лесникова, Е. А. Сабитов //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. -1995. - № 3. - С. 24-28.
50. Локсли Р. М., Плорд Д. Д. Лейшманиозы. /Р. М. Локсли, Д. Д. Плорд // - Внутренние болезни. Под ред. Е. Браунвальда и др. -М.: Медицина. - 1994. - Т. – 4. - С. 299-305.
51. Лейшманиоз. ВОЗ. Женева. - 1986. – С. 154
52. Лысенко А. Я. Распространение лейшманиоза в Старом Свете. /А. Я. Лысенко // – Бюллетень. ВОЗ. - 1972. - Т. - 44. - № 4. - С. 526 – 531.
53. Лысенко А.Я., Лавдовская М.В., Имамкулиев К.Д., Константинова Т.Н., Селькова Е.П., Агеенко Т.А., Анчукова Э.Л. Первый в России случай коинфекции висцерального лейшманиоза и ВИЧ – инфекции /А.Я. Лысенко [и др.]// - Терапевтический архив. - 1998. - № 11. -С.31-33
54. Ломтадзе М.Л., Хочава А.И., Зенаишвили О.П., Хараишвили В.И., Джишиташвили Л. - Клиническая характеристика висцерального лейшманиоза на современном этапе в Грузии / М.Л. Ломтадзе [и др.] // - Сборник научных трудов ТГМУ. Т. XL, Тбилиси. – 2004. (на грузинском языке).
55. Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Хараишвили В.И., Воробьева Е.О. Состояние маркеров активации внутрисосудистой

- свертываемости крови у больных висцеральным лейшманиозом / Ломтадзе М.Л. [и др.] // GeorgianMedicalNews. - 2005. - № 7 - 8(124-125) июль - август
56. Ломтадзе М.Л., Хочава М.А., Шаламберидзе И.А., Шилакадзе М.А., Джохтаберидзе Т.Г. - Функциональное состояние системы гемостаза у больных висцеральным лейшманиозом. / М.Л. Ломтадзе [и др.] // Georgian Medical News. - 2005. - №11. - Ноябрь. - С. 128
56. Ломтадзе М.Л., Топуриа И.И., Брегвадзе М.Г., Ломтадзе З.Д. - Актуальные вопросы исследования висцерального лейшманиоза в Грузии на современном этапе. / М.Л. Ломтадзе [и др.] // - в работе всемирной научной конференции ветеранов войны клинического госпиталя Грузии. Тбилиси. - 2005. (на грузинском языке). – С. 48 - 54
57. Лысенко А.Я., Владимова М.Г., Кондрашин А.В., Майори Дж. Клиническая паразитология. /А.Я. Лысенко [и др.] // – Женева. - 2002. - С. 752
58. Маруашвили Г. М. Лечение висцерального лейшманиоза (кала – азара) солюсурьмином /Г. М. Маруашвили // В кн.: Бюллетень НИИ малярии и медицинской паразитологии им. С.С. Вирсаладзе. - Тбилиси. - 1949. – Вып. - 2. – С. 40
59. Мнацаканян Ш.С. Биология москитов и борьба с ними в очаге висцерального лейшманиоза в г. Ереване. /Ш.С.Мнацаканян // Автореф....дис. канд. мед. наук. -Ереван. - 1962. – С. 24
60. Маруашвили Г. М. Висцеральный лейшманиоз / Г. М. Маруашвили // – Тбилиси: Сабчато Сакартвело. - 1986. – С. 328.
61. Мирзоян Н.А., Камалов Н. М. Современные данные по некоторым вопросам висцерального лейшманиоза / Н.А.Мирзоян, Н.М. Камалов // Актуальные проблемы медицинской паразитологии. - выпуск первый. - Самарканд - 1973. -С. 115 - 121.
62. Малхазов С.М., Неронов В.М. Региональная география лейшманиозов /С.М. Малхазов, В.М. Неронов // В. кн.: Итоги науки и техники. Серия медич. география. – М. – 1983. – Т. - 12. – С. 12 - 160

63. Мирзоян Н.А. Лечение висцерального лейшманиоза взрослых / Н.А. Мирзоян // – Сов. Мед. – 1957. - № 9. - С. 113
64. Мирзоян Н. А., Камалов Н. М. Вопросы изучения висцерального лейшманиоза в институте им. Л. М. Исаева /Н. А.Мирзоян, Н. М. Камалов // Актуальные вопросы медицинской паразитологии. Сб. научных трудов. Ташкент - 1988. - С. 12-15.
65. Мирзоян Н. А., Камалов Н. М. О летальности больных висцеральным лейшманиозом при лечении разными препаратами и дозами солюсурьмина. / Н. А.Мирзоян, Н. М. Камалов // - Ташкент. - 1990. - С. 66-69.
66. Миронова В. Г., Плахута Т. Г., Сосков Г. И., Петров В. Ю. Особенности течения и диагностики висцерального лейшманиоза у детей /В. Г.Миронова[и др.] // Клиническая лаб. диагностика. - 1999. - № 8. - С. 38-39.
67. Мирзоян Н. А., Камалов Н. М. Некоторые суждения по вопросам лечения висцерального лейшманиоза эффективными дозами солюсурьмина / Н. А. Мирзоян, Н. М. Камалов // – В кн.: Современные проблемы паразитологии. – Самарканд. – 1983. - С. 142 – 143.
68. Михайлов В. Г., Старцев М. А. Лечение детского висцерального лейшманиоза солюсурьмином по материалам паразитологического отдела Ташкентский городской санитарно - эпидемиологической станции \ В. Г. Михайлов, М. А. Старцев // – Мед.паразитол. – 1961. - № 5 - С. 563 – 567.
69. Мирзоян Н. А., Камалов Н. М. О первичных клинических проявлениях и изменениях морфологического состава крови при висцеральном лейшманиозе у детей / Н. А. Мирзоян, Н. М. Камалов // – В кн.: Проблемы морфологии и паразитологии ТрудыI МОЛГМИ. - М. – 1981. - С. 69 – 71.
70. Мирзоян Н. А. Лечение висцерального лейшманиоза сокращенным курсом солюсурьмина. / Н. А. Мирзоян // – Мед.паразитол. – 1951. - № 6. - С. 503

71. Мушара А. Особенности клиники, течения и лечения лейшманиозов у детей в Йемене /А.Мушара // Вестник РУДН. Серия «Медицина». - 1999. - №2. -С. 133-136.
72. Маруашвили Г. М. Эпидемиологические особенности лейшманиозов в Грузинский ССР. /Г. М. Маруашвили // – В кн: Современные проблемы паразитологии. - Самарканд. - 1983. - С. 133 – 135.
73. Наджафов А.Ю. К вопросу о природной очаговости висцерального лейшманиоза / А.Ю. Наджафов // Материалы Пвсесоюзном съезда протозоологов. – Киев. – 1976. -часть 2. – С. 66 - 67
74. Насыров Ф.Ш. К вопросу о возможности оценки вирулентности штаммов лейшманий в культуре / Ф.Ш. Насыров // Материалы II всесоюзного съезда протозоологов. – Киев. – 1976. - часть 2.– С. 67 - 69
75. Пашаева М. И. К вопросу о белковом обмене при висцеральном лейшманиозе/ М. И. Пашаева // – В кн.: Труды НИИ медицинской паразитологии и тропической медицины. – Баку. – 1965. - Т. - 5. - С. 136 - 140.
76. Плескановская С. А. Ферменты лейкоцитов периферической крови позвоночного хозяина при экспериментальной лейшманиозной инфекции/С. А. Плескановская // - Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 1992. - №2. - С. 39-42.
77. Покровский Е.Н. Влияние гелиогеофизических факторов на эпизоотическую активность природного очага висцерального лейшманиоза/ Е.Н.Покровский // - Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2003. - № 1.-С.14-16
78. Петров В. А. Лейшманиозы / В. А. Петров // - Инфекционные болезни у детей. Под ред; В. В. Ивановой. М.: Медицинское информационное агентство. - 2002. - С. 526-533.
79. Понировский Е.Н., Гончаров Д.Б., Стрелкова М.В., Жиренкина Е.Н., Черникова Ю.А. Висцеральный лейшманиоз в странах содружества независимых государств (СНГ): итоги и основанные направления

дальнейшего изучения / Е.Н. Понировский [и др.] // - Медицинская паразитология и паразитарные болезни - 2006. - № 4.-С. 25-31

80. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Лейшманиозы / В. И.Покровский[и др.] // -Инфекционные болезни и эпидемиология. — М.: ГЭОТЛР-МЕД. - 2003. - С. 625 - 632:49

81. Плахута Т.Г., Петров В.Ю., Сосков Г.И., Миронова В.Г. Особенности течения и диагностики висцерального лейшманиоза у детей/ Т.Г.Плахута[и др.] // - Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - № 8. - С.38-39

82. Понировский Е.Н., Дарченкова Н.Н. Ландшафтно – эпидемиологическое районирование территории Туркменистана по лейшманиозу / Е.Н.Понировский, Н.Н. Дарченкова //Клиническая лабораторная диагностика. –1999. - N 8. - С.38-39

83. Рахманов Э.Р., Боймуродов А.А., Хурсанов К.А. Показатели костномозгового кроветворения у детей с хроническим висцеральным лейшманиозом / Э.Р. Рахманов [и др.]// 58-ая годовичная науч.-практ. конференция Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибни Сино, посвященная 100-летию академика К.Т. Таджиева. Душанбе. - 2010. - С.322-323

84. Рахманов Э.Р., Боймуродов А.А., Хурсанов К.А., Гулямова Н.М., Муавия С.А./Э.Р. Рахманов [и др.]// Вестник Авиценны. Душанбе. - №2. - 2011. - С. 86-88

85. Рахманов Э.Р., Боймуродов А.А., Гулямова Н.М., Муавия С.А. Клиника и лечение висцерального лейшманиоза в постликвидационном периоде в Республики Таджикистан /Э.Р.Рахманов[и др.]// Здравоохранение Таджикистана. – Душанбе. - №4. - 2011. - С. 30-33

86. Рахманов Э.Р., Матинов Ш.К., Боймуродов А.А. Клиника и лечение висцерального лейшманиоза в условиях Республики Таджикистан /Э.Р.

Рахманов [и др.]// Журнал инфекционной патологии. - Иркутск. -2014.-том.- 21.-№1. -2.-С.59-61

87. Рахманов Э.Р., Ходжаева Н.М., Боймуродов А.А. Спорадические случаи висцерального лейшманиоза в Республике Таджикистан у детей/Э.Р. Рахманов [и др.]// Ежегодный Всероссийский конгресс и инфекционные болезни у детей. - Санкт-Петербург. - 2013. – С. 54 - 57

88. Ремянникова Т.Н. Сезонные закономерности эпизоотий среди больших песчанок в очаге кожного лейшманиоза Туркмении /Т.Н. Ремянников // - Материалы Пвсесоюзном съезда протозоологов. – Киев. – 1976. -часть 2. – С. 83 - 84

89. Ревна М.О., Бабаченко И.В. Лейшманиоз у ребенка 1 года 8 месяцев. / М.О.Ревна, И.В.Бабаченко //- Педиатрия. - 2001. - № 2.-С.90-92

90. Сухоруков А.М., Лысенко Д.Е. и др. Опыт применения РЭМА в сероэпидемиологическом обследовании поселковых очагов висцерального лейшманиоза /А.М. Сухоруков, Д.Е.Лысенко // - В кн.: Научные труды ЦОЛИУВ. - М. - Т. ССXXXIV. – 1980. – С. 96 - 110

91. Сафьянова В.М., Титова И В., Грачева Л.И. Изучение специфичности сухого лейшманийного антигена для реакции иммунофлюоресценции / В.М. Сафьянова, И В.Титова, Л.И.Грачева // - Мед паразитол. - М. – 1983. - № 6. – С. 29

92. Сафьянова В.М. Современные проблемы изучения и профилактики лейшманиозов / В.М. Сафьянова // - Мед паразитол. – 1984. - № 2. – С. 45

93. Тищенко Л. Д., Мушара А. Х., Тищенко А. Л., Хаддад С. М. Опыт комплексного лечения полиоксидонием и коферментами детей, повторно заболевших кожным лейшманиозом в Йемене / Л. Д.Тищенко [и др.] // -Вестн. дерматологии и венерологии. - 2002. - № 4. - С. 61 - 62

94. Тарасов В.И. О диагностике и лечении висцерального лейшманиоза у взрослых. /В.И. Тарасов // Врач.дело. - 1977. – №1. – С. 152 – 155

95. Титова И.В., Грачева Л.И. Приготовление и апробация лиофилизированного диагностикума при постановке реакции иммунофлюоресценции с целью выявления висцерального лейшманиоза / И.В. Титова, Л.И. Грачева // - Мед.паразитол. – 1982. - № 4. – С. 50 - 52
96. Таге-заде Т.А., Фарамазов А.З., Шальмиев Г.Б., Гасан-заде Г.Б., Сафьянова В.М., Иманова Л.И., Рагимов А.А. (Баку, Москва) – Результаты сравнительного сероэпидемиологического обследования населения эндемичных по висцеральному лейшманиозу территорий Азербайджанской ССР (Джалилабадский и Ордубадский районы) /Т.А. Таге-заде [и др.] // - Актуальные вопросы медицинской паразитологии и тропической медицины (сборник научных трудов). - Баку. - 1987. -Выпуск 7. - С. 46 – 49
97. Файзуллоев Н.Ф., Рахмонов Э.Р. Гулямова Н.М., Н.М. Ходжаева Боймуродов А.А., Клиническая характеристика висцерального лейшманиоза у детей в Республике Таджикистан / Н.Ф. Файзуллоев [и др.] // Вестник академии медицинских наук Таджикистана. - №1. – 2014. - С. 3-7
98. Фузайлов Ю.М., Зиганшина Н.Х. (Самарканд) – Случай семейного висцерального лейшманиоза в Навоийской области Узбекской ССР / Ю.М. Фузайлов, Н.Х. Зиганшина // - Актуальные вопросы медицинской паразитологии и тропической медицины (сборник научных трудов). - Баку. - 1987. - Выпуск 7. - С. 52 – 54
99. Федяинова И. Э. Роль и лечебное применение интерферонов при лейшманиозах (обзор литературы) / И.Э.Федяинова // - Медицинская паразитология и паразитарные болезни. -1992. - №2. - С. 57- 61
100. Хаертынов Х. С., Абильмагжанова Л. М., Авдеева Н. Н. Висцеральный лейшманиоз в Казани / Х. С.Хаертынов,Л. М. Абильмагжанова, Н. Н. Авдеева // - Казанский мед.журнал. - 2000. - № 3. - С. 227 - 228

101. Хервальд Б. Лейшманиозы /Б. Хервальд // - Внутренние болезни по Тинсли Р. Харри-сону. Под ред . Э. Фаучи и др. Т. - 1. -М: Практика. - 2002. - С. 1458 - 1463

102. Хаитов М.Н. К изучению типов гликемических кривых при нагрузке глюкозой у больных висцеральным лейшманиозом / М.Н. Хаитов // - За соц. здравоохранение Узбекистана. – 1956. - № 2. – С. 91

103. Ханмамедов Н.М., Комеков А.А., Хусейинова Х.Х., Хайруллин Ф.Я. Сравнительная оценка прививаемости различных штаммов кожного лейшманиоза Туркменской ССР /Н.М. Ханмамедов [и др.] // - Материалы II всесоюзного съезда протозоологов. – Киев. – 1976. -часть 2. – С. 107 - 108

104. Чистович А.Н. Висцеральный лейшманиозы /А.Н. Чистович // – В кн.: Труды Ленинградского научного общества патологоанатомов. – Л. - 1986. - Вып. 9. - С. 115 - 116

105. Чун – Сюн Ф. Некоторые итоги изучения проблемы висцерального лейшманиоза в Кызыл – Ординской области / Ф. Чун – Сюн // - В кн.: Совещание по лейшманиозам и москитной лихорадке 28 – 30 марта 1962 г. в Ашхабаде. - М. - 1962. – С. 65

106. Чистяков А.А., Доронина А.А., Русак Л.В. Изыскание и разработка антилейшманиозных препаратов (обзор литературы) / А.А. Чистяков, А.А. Доронина.,Л.В. Русак // - Мед. паразитол. – 1982. - № 4. – С. 57 - 63

107. Чубабрия Г. А., Зенаишвили О. П. Современные особенности висцерального лейшманиоза в Грузии. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2002. - № 2. - С. 27-30

108. Шувалова Е. П. Лейшманиозы / Е. П. Шувалова // - Тропические болезни. Под ред. Е. П. Шуваловой. М.: Медицина. - 1996. - С. 303-312.

109. Шуйкина Э. Е. Клиника, диагностика, лечение и профилактика висцерального лейшманиоза /Э. Е.Шуйкина // - Тезисы докладов научно-практической конференции «Основы паразитарных болезней и их предупреждение и лечение». - Ашхабад. - 1975. - С. 57-59.

110. Шуйкина Э.Е., Горбунова Л.А. Применение метода иммунофлюоресценции в диагностике висцерального лейшманиоза / Э.Е. Шуйкина, Л.А. Горбунова // - Мед.паразитол. – 1977. - № 4. – С. 447 - 453
111. Шальмиев Г.Б. (Баку) – Современная состояние изучения эпидемиологии висцерального лейшманиоза в Азербайджане (обзор литературы) / Г.Б. Шальмиев // - Актуальные вопросы медицинской паразитологии и тропической медицины (сборник научных трудов) – Баку. - 1987. - Выпуск 7. – С. 55 – 60
112. Шальмиев Г. Б. Эпидемиологические основы активации очагов висцерального лейшманиоза (на примере Нахичеванской АССР) / Г. Б.Шальмиев // - Автореф. дисс. . к. м. н. – Баку. - 1989. – С. 26
113. Шуйкина Э. Е. Лейшманиозы – паразитарные болезни иммунной системы / Э. Е. Шуйкина // - Мед.паразитол. - 1980. - № 6. - С. 16 – 22
114. Шуренкова А.И. Висцеральный лейшманиоз (современное состояние вопроса о распознавании, лечении и профилактике / А.И. Шуренкова // - Здравсохранение Таджикистана. – 1962. - № 1. – С. 9
115. Шуйкина Э. Е. Клиническая и эпидемиологическая иммунология лейшманиозов в СССР / Э. Е.Шуйкина // - Автореф. дис. – д-ра. – мед. наук. – М. – 1984. - С. 47
116. Шуйкина Э. Е., Хусейнова Х.Х. Клинико – иммунологическое исследование в очагах зоонозного кожного лейшманиоза /Э. Е.Шуйкина, Х.Х. Хусейнова // - Материалы Пвсесоюзном съезда протозоологов. – Киев. – 1976. –часть 2. – С. 117
117. Abballa R.E. Parasitesin Sudanes ecutaneousand mucosal Leishmaniasis. / R.E. Abballa // - Ann. trop. Med. Parasitol. -1982. - 76. - 3. - P. 299.
118. Alvar, J.; den Boer, M.; Dagne, D.A. Towards the elimination of visceral leishmaniasis as a public health problem in east Africa: Reflections on an enhanced control strategy and a call for action. Lancet Glob. Health 2021, 9, e1763–e1769. [CrossRef] [PubMed]

119. Bradley D.J., Blackwell J.M. Genetics of susceptibility to infection. In: modern genetic concepts and techniques in the study of parasites. /D.J. Bradley.et al // - Basel. – 1981. – P. 237 – 255.
120. Bradley D.J., Taylor B.A.,Blackwell J.M., Ewans E.P., Freeman J. Regulation of Leishmania population within the host. III. Mapping of the locus controlling susceptibility to visceral leishmaniasis in the mouse. / D.J. Bradley.et al // Clin. Exp. Immunol. – 1979. – v. – 37. 1. P. 7 – 11.
121. Bern C. Complexities of assessing the disease burden attributable to Leishmaniasis / C. Bern et al. / PloS Neglected Tropical Diseases. – 2008. – (10): e 313.
122. Boggild A. K., Miranda-Verastegui C. Evaluation of a microculture method for isolation of leishmania parasites from cutaneous lesions of patients in Peru / A. K. Boggild.et al // J. Clin. Microbiol.— 2007.— Vol. 45 (11).— P. 3680–3684.
123. Bağırova M. I. Leishmaniozun diagnostikasında yeni mikrokulturametodu. / M. I. Bağırova // Tibb elmləri namizədi avtoreferatı, Bakı, 2007.-24 p.
124. Brustoloni Y. M., Lima R. B., da Cunha R. V. leishmaniasis in children / Y. M. Brustoloni et al // Mem. Ins. Oswaldo Cruz. - 2007. - Vol. 102 (4). - P. 497-500.
125. Caurtois D.leishmanioseviscerale en territoire francais des Afars et Elssas (TFAL). / DCaurtois // Med. Trop. – 1971. – 31. – 5. – P. 5
126. Carvalho E. M: et al; Absence of gamma interferon and interleikin 2 production during visceral leishmaniasis./E.M. Carvalho. // - J. Clin. Invest. 1986. - 76. - 2066.
127. Clayton R.J.Visceral leishmaniasis in London. /R.J.Clayton // - Brit. J. Clin. Practica. – 1972. – 26. – 2. – P. 91
128. Clinton B.A., Stauber L.A., Palczuk N.C. Leishmania donovani antibody response to chicken ovalbumin by infected golden hamsters / B.A.Clinton et al // Exp. Parasitol., 1969. – 25. – 3. – P. 171 – 180.

129. Desjeux P. The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide / P.Desjeux // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2001.- Vol. 95.- P. 239–243.
130. Desjeux P. Worldwide increasing risk factors for leishmaniasis / P. Desjeux // Med. Microbiol. Immunol.(Berl). - 2001.- Vol. 190, № 1–2.- P. 77–79.
131. Das M. L., Deb M., Arki B. M. Use of rK39 for diagnosis of post kala-azar dermal leishmaniasis in Nepal / M. L . Das et al // Southeast Asian J. Trop. Med. Publ. Health. – 2007. - Vol. 38 (4). - P. 619–625.
132. Elnaiem, D.E.A.; Dakein, O.; Alawad, A.M.A.; Alsharif, B.; Khogali, A.; Jibreel, T.; Osman, O.F.; Has'san, H.; Atia, A.M.; Elhag, M.; et al. Outdoor residual insecticide spraying (ODRS), a new approach for the control of the Exophilic vectors of human visceral Leishmaniasis: *Phlebotomus Orientalis* in East Africa. PLoS Negl. Trop. Dis. 2020, 14, e0008774. [CrossRef]
133. Ede C., Ferreira M. de Lana, M. Carneiro Comparison of serological assays for the diagnosis of canine visceral leishmaniasis in animals presenting different clinical manifestations / C. Ede et al // Vet. Parasitol.— 2007.— Vol. 146 (3–4).— P. 235–241.
134. Emesre J. L. L. Santoro F. R . F, oyens M. L. Autoregulation de la croissance in vitro des Trypanosomatidae / J. L. L.emesre et al // C R Acad. Sci.— 1988.— Vol. 307.— P. 283 – 288.
135. Ferreira M. P., oselino A. M. R, ascimento M. M. N. Sensitivity of an immunoenzymatic test for detection of anti - *L. Brasiliensis* antibodies compared to other tests used for the diagnosis of American cutaneous leishmaniasis / M. P. Ferreira et al. // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. - 2006.- Vol. 48 (4). - P. 215–217.
136. Fernandez - Guerrero M. L. Visceral leishmaniasis in immunocompromised hosts / M. L. Fernandez - Guerrero // - Am. J. Med. 1987. - 83. - P. 1098 – 1102.
137. Gebresilassie, A.; Yared, S.; Aklilu, E.; Kirstein, O.D.; Moncaz, A.; Tekie, H.; Balkew, M.; Warburg, A.; Hailu, A.; Gebre-Michael, T. Host choice of

Phlebotomus orientalis (Diptera: Psychodidae) in animal baited experiments: A field study in Tahtay Adiyabo district, northern Ethiopia. *Parasites Vectors* 2015, 8, 190. [CrossRef] [PubMed]

138. 136. Gigase P., Moens F., Van Emelen J., Van Mark E., Van Mullem J. Autochthonous visceral leishmaniasis in Zaire. – *Am. Soc. Belgie. / P.Gigase et al // Med. Trop.* – 1987. – 58. – 3. – P. 235 – 240.

139. Giraud P., Bernard R., Orsine A. leishmaniose viscerale infantile méditerranéenne. Kala-azar infantile. / P. Giraud et al // *Rec. Med. (Paris)*. – 1970. – 11. – 18. – P. 1055.

140. Greenblatt C.L. Specificity of host-parasite interactions in leishmaniasis. In *Modern genetic concepts and techniques in the study of parasites/ Greenblatt C.L. // – Proc. Symp. In Geneva, Switzerland.* – 27 – 29 May. – 1980. – Basel. – 1981. – P. 365 – 386.

141. Gorgolas M. Visceral leishmaniasis in patients with AIDS: report of three cases treated with pentavalent antimony and interferon- γ / M. Gorgolas // *Clin. Inf. Dis.* -1993.-17.-p. 56-58.

142. González, E.; Molina, R.; Iriso, A.; Ruiz, S.; Aldea, I.; Tello, A.; Fernández, D.; Jiménez, M. Opportunistic feeding behaviour and *Leishmania infantum* detection in *Phlebotomus perniciosus* females collected in the human leishmaniasis focus of Madrid, Spain (2012–2018). *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2021, 15, e0009240. [CrossRef]

143. Handman E.R., Ceredig J., Mitchell C.F. Murine cutaneous leishmaniasis disease patterns in intact and nude mice of various genotypes and examination of some differences between normal and infected macrophages. / E.R. Handman et al // – *Austral. J. Exp. Biol. Med. Sci.* – 1979. – 57. – 1. – P. 9 – 29.

144. Hard R. C. Correlation of immunological function with splenic histopathology during the preclinical stages of host-versus-graft syndrome in parent-F1 mouse chimeras / R. C. Hard // – *Transplantation.* – 1974. – 17. – 6. – P. 613 – 623.

145. Halim M. A. Succesful tretment of visceral leishmaniasis with al-lopurinol plus ketoconazole in a renal transplantant after the occurrence of pancreatitis due to stibogluconate/ M. A. Halim.et al// - Clin. Inf. Dis. 1993. -16. - p. 397399.
146. Ho J. B. Cytokines in the treatment of leishmaniasis: From stadies of immunopathology to patient therapy /J. B. Ho et al // - Biotherapy. - 1994. - 7. – P. 223.
147. Herman R., Farrel J. P. Effect of cyclophosphamide on visceral leishmaniasis in the mouse/ R.Hermanet al // – J. Protozoologi.- 1977. – 24. – 3. – P. 429 – 436.
148. Ho M., Siongok T.K., Lyerly W. H., Smith D.R. Prevalence and disease spectrum in a new focus of visceral leishmaniasis/ M.Hoet al // – Trans. Roy. Soc. Hyg. – 1982. – 76. – 6. – P. 741- 746.
149. Hide M, Singh R, Kumar B. A microculture technique for isolating live Leishmania parasites from peripheral blood of visceral leishmaniasis patients / M.Hide et al // Acta Trop. - 2007. - Vol. 102 (3). - P. 197-200.
150. Ihalamulla R. L., Rajapaksa U. S., Karunaweera N. D. Microculture for the isolation of Leishmania parasites from cutaneous lesions - Sri Zankan experience / Ihalamulla R. L. et al. // Ann. Trop. Med. Parasitol. - 2005. - Vol. 99 (6). - P.
151. Jiménez, M.; González, E.; Iriso, A.; Marco, E.; Alegret, A.; Fúster, F.; Molina, R. Detection of Leishmania infantum and identification of blood meals in Phlebotomus perniciosus from a focus of human leishmaniasis in Madrid, Spain. Parasitol. Res. 2013, 112, 2453–2459. [CrossRef]
152. Knowless J.R., Paul B., Hutt M.S.R., Lucas S.A. case of visceral leishmaniasis in Malawi. /J.R. Knowless et al // - Trans. Roy. Trop. Med. Hyd. – 1981. – 75. – 3. – P. 474 – 475.
153. Kimblin N. Quantification of the infectious dose of Leishmania maior transmitted to the skin by single sond flies / N. Kimblin et al. // Proceedings of National Academi of Sciences of the United States of America. – 2008. – 10125 – 30.

154. Le Fichoux Y., Quaranta J. F., Jufeuve. P. A. Occurrence of *Leishmania infantum* parasitemia in asymptomatic blood donors living in an area of endemicity in southern France / Y. Le Fichoux et al. // J. Clin. Microbiol. - 1999. - Vol. 37 (6). - P. 1953–1957.
155. Lemma, W.; Tekie, H.; Abassi, I.; Balkew, M.; Gebre-Michael, T.; Warburg, A.; Hailu, A. Nocturnal activities and host preferences of *Phlebotomus orientalis* in extra-domestic habitats of Kafta-Humera lowlands, Kala-azar endemic, Northwest Ethiopia. *Parasites Vectors* 2014, 7, 594. [CrossRef]
156. Llahverdiyev A. M., Uzun S., Bagirova M. A sensitive new microculture method 1.for diagnosis of cutaneous leishmaniasis /A. M. Llahverdiyev et al. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2004. - Vol. 70. -P. 294-297.
157. Llahverdiyev A. M, Bagirova M, Uzun S. The value of a new microculture method for diagnosis of visceral leishmaniasisby using bone marrow and peripheral blood / A. M. Llahverdiyev et al // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* - 2005. - Vol. 73, № 2. - P. 276-280.
158. Makau-Barasa, L.K.; Ochol, D.; Yotebieng, K.A.; Adera, C.B.; de Souza, D.K. Moving from control to elimination of visceral leishmaniasis in East Africa. *Front. Trop. Dis.* 2022, 3, 1–7. [CrossRef]
159. Maazoun R., Lanotte G., Pasteur N. Ecologie des leishmaniasis dans le sud de la Franse. Contribution a i’analyse chimiotaxonomique des parasites de la leishmaniose visceraymediterraneenne. A propos de 55 Souches isolees en Cevennes, Cote d’Asur, Corse et Tunisie. /R. Maazounet al // – *Ann. Comp.* – 1981. – 56. – 2. – P. 131.
160. Motazedian M, Fakhar M.Motazedian H.A urine-based polymerase chain reaction method for the diagnosis of visceral leishmaniasis in immunocompetent patients / M. Motazedian et al // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* - 2008. - Vol. 60 (2). — P. 151–154.
161. Medical symposium on leishmaniasis. Dammam. Kingdom of Saudi Arabia. March 22 – 24. – 1980.

162. Marinkelle C. J. The control of leishmaniasis. Bulletin of the World Health Organization /C.J.Marinkelle // - 52. 807-812 (1980).
163. Mikaeili F, Fakhar M, Sarkari B. Comparison of serological methods (ELISA, DAT and IFA) for diagnosis of visceral leishmaniasis utilizing an endemic strain / F. Mikaeili et al. // Iran. J. Immunol. - 2007. - Vol. 4 (2). - P. 116 - 121.
164. Moreira M. A., Luvizotto M. C., Garcia J. F. Comparison of parasitological, immunological and molecular methods for the diagnosis of leishmaniasis in dogs with different clinical signs / M. A. Moreira et al. // Vet. Parasitol. - 2007.-Vol. 145 (3-4).— P. 245-252.
165. Narayanan K., Rajagopalan P., Raina V., Kumar K., Malaviya A.N. Immunological studies in kala-azar: case report. —/ K. Narayanan et al// - J. Com. Dis. - 1979. - V. - 11. - 4. - P. 203 – 208.
166. Pearson R. D. The immunobiology of leishmaniasis. /R. D. Pearson // Rev. Infect. Dis.-1983.-5:-907.
167. Pozio E., Gradoni L., Bettini S. Leishmaniasis in Tuscany (Italy) V. Further isolation of leishmania from Rattus in the province of Grosseto. / E. Pozio et al // – Ann. trop. Parasitol. – 1981. – 75. – 4. – P. 393.
168. Pratlong F. Isoenzymatic analysis of 712 strains of leishmania infantum in the south of France and relationship of enzymatic polymorphism to clinical and epidemiological features /F. Pratlong et al. // Journal of Clinical Microbiology. – 2004. – 4077 – 82.
169. Rogers M.E., Bates P.A. Leishmania manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission /M.E.Rogers et al // PLoS Pathogens. – 2007. – (6): - e91.
170. Reithinger R. Cutaneous Leishmaniasis /R. Reithinger et al // The Lancet Infectious diseases. – 2007. – 581 – 96.
171. Ramos A. Barrio M., Mora F., Moreno S. Use of kDNA - based polymerase chain reaction as a sensitive and differentially diagnostic method of American

Tegumentary Leishmaniasis in disease-endemic areas of northern Argentina / A. Ramos et al // Am. J. Trop. Med. Hyg. - 2007. - Vol. 77 (4). - P. 636-639.

172. Riera C., Fisa R., Udina M. Detection of *Leishmania infantum* cryptic infection in asymptomatic blood donors living in an endemic area (Eivissa, Balearic Islands, Spain) by different diagnostic methods / C. Riera, R. Fisa, M. Udina et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2004. - Vol. 98, № 2. - P. 102-110.

173. Rastogi V., Nirwan P. S. Cutaneous leishmaniasis: an emerging infection in a non-endemic area and a brief update Indian // J. Med. Microbiol. - 2007. - Vol. 25(3). - P. 2.

174. Sharief A. H., Khalil E. A., Omer S. A., Abdalla H. S. Innovative serum-free medium for in vitro cultivation of promastigote forms of *Leishmania* species / A. H. Sharief et al. // Parasitol. Int. - 2008. - Vol. 57 (2). - P. 138-142.

175. Sharma N. L. Localized cutaneous leishmaniasis due to *leishmaniadonovani* and *leishmaniatropica*: preliminary findings of the study of 161 new cases from a new endemic focus in Himachal Pradesh, India / Sharma N. L. et al. // American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. - 2005. - 72 (6): - P. 819 - 24.

176. Salah A. B. Tropical Paramomycin with or Gentomycin for cutaneous leishmaniasis / A. B. Salah et al. // N. Engl J Med. - 2013. - 368: 524 - 532. - February 7. - 2013.

177. Wirth D. F., Pratt D. M. Rapid identification of *Leishmania* spp. by specific hybridisation of kinetoplast DNA in cutaneous lesions. / D. F. Wirth et al // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1982. - 79. - 6999.

178. WHO: Control of the Leishmaniases: Tech. Rep. Ser. № 793. Geneva: World Health Organization, 1990. - 81 p.

179. WHO: Control of the Leishmaniases: report of meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniases, Geneva, 22-26 March 2010. - P. 1 - 225.

180. WHO. Operational Manual on Leishmaniasis Vector Control, Surveillance, Monitoring and Evaluation; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2022; Available online: <https://iris.who.int/handle/10665/365615> (accessed on 21 December 2023)

181. Zandbergen G. Leishmania disease development depends on the presence of apoptotic promastigotes in the virulent inoculum / G. Zandbergen et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2006. – 13837 – 42.

182. Zilberstein D., Ephros M. Clinical and laboratory aspects of Leishmania chemotherapy in the era of drug resistance. / D. Zilberstein et al. // In: World Class Parasities (Vol. 4): Leishmania, Ed. Blacc S. J., Seed J. R. - Kluwer Academic Press. – London- 2002. P. 115-36.

183. Yared, S.; Gebresilassie, A.; Abbasi, I.; Aklilu, E.; Kirstein, O.D.; Balkew, M.; Brown, A.S.; Clouse, R.M.; Warburg, A.; Hailu, A.; et al. A molecular analysis of sand fly blood meals in a visceral leishmaniasis endemic region of northwestern Ethiopia reveals a complex host-vector system. Heliyon 2019, 5, e02132. [CrossRef] [PubMed]

Список публикации соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, А.А. Боймуродов, К.А. Хурсанов, Н.М. Гулямова / Клинико-эпидемиологические особенности и диагностика хронического висцерального лейшманиоза у детей. [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Вестник Авиценны. - Душанбе. - №2. - 2011. - С. 86-88.

[2-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, А.А. Боймуродов, Н.М. Гулямова / Клиника и лечение висцерального лейшманиоза в постликвидационном периоде в Республике Таджикистан. [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Здравоохранение Таджикистана. – Душанбе. - №4. - 2011. - С. 30-33.

[3-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, Н.М. Гулямова / Эпидемиология висцерального антропонозного лейшманиоза (кала-азар) в Судане [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Здоровоохранение Таджикистана. - Душанбе. - №3. - 2015. - С. 85-89.

[4-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, Н.С. Одинаев, Ш.К. Матинов, А.А. Боймуродов / Тахлили муқоисавии баъзе нишондиҳандаҳои клиникӣ-эпидемиологии лейшманиози вистералӣ дар кӯдакони мамолиқӣ судонӣ шимолӣ ва Тоҷикистон [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Авҷи Зухал. - Душанбе. - №1. - 2019. - С. 89-94.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

[5-А] Мавиа. Н.С.Х., А.А. Боймуродов, К.А. Гулямова / Некоторые показатели гуморального и клеточного иммунитета у больных висцеральным лейшманиозом [Текст] / Н.С.Х. Мавиа, А.А. Боймуродов, К.А. Гулямова // «Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки» 60-ая годич. науч. практ. конф. с международным участием ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посвященная 80-летию со дня рождения член-корр. РАМН. профессор Ю.Б. Исхаки. - Душанбе. - 2012. - С. 199-201.

[6-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, А.А. Боймуродов, Ш.К. Матинов / Спорадические случаи висцерального лейшманиоза в Пенджикентском районе Согдийской области Республики Таджикистан [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение. Сборник научных статей 61-ой годич. науч. - практ. конф. ТГМУ имени Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе. - 2013. - С.169 - 170.

[7-А] Мавиа. Н.С.Х., Ш.К. Матинов / Клиника и диагностика висцерального лейшманиоза (кала-азар) в Республике Судан [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки. Материалы годич. науч. - практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. - 2013. - С.44

- [8-А] Мавиа. Н.С.Х., Ш.К. Матинов / Распространённость кала-азара в Судане (Африка) [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Актуальные вопросы и проблемы медицинской науки. Материалы годич. науч. - практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им.Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. - 2013. - С.44
- [9-А] Мавиа. Н.С.Х., А.А. Боймуродов, Х.Ф. Махмадова / Лечение висцерального лейшманиоза у детей [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годич. науч. - практ. - конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им.Абуали ибни Сино с международным участием. - Душанбе - 2014. - С.12-13
- [10-А] Мавиа. Н.С.Х., Э.Р. Рахманов, А.А. Боймуродов, Дж.Э. Рахмонов / Морфология крови у детей висцеральным лейшманиозом. [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годич. науч. - практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им.Абуали ибни Сино с международным участием. – Душанбе. - 2014. - С.12
- [11-А] Мавиа. Н.С.Х., А.А. Боймуродов, М.Р. Гадойбоев / Клинико-эпидемиологические показатели висцерального лейшманиоза в Таджикистане и северном [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // науч. - практ. конф. молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием посвященная 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан. - Медицинская наука: достижения и перспективы. - Душанбе. - 2016 г. - С. 23.
- [12-А] Мавиа. Н.С.Х., А.А. Боймуродов, Дж.Э. Рахмонов / Кожный лейшманоид при висцеральном лейшманиозе (кала-азар) [Текст] / Н.С.Х. Мавиа // Материалы круглого стола «Достижения перспективы актуальные проблемы дерматовенерологии». Посвященной 25 - летию независимости Республики Таджикистан. - Душанбе. - 2016 г. - С. 300-301.