

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

Председатель Научно-технического совета,

Министерство здравоохранения

_____ **Ш.К. Атажанов**

«_____» _____ 2025 г

ХИКМАТОВ РУСТАМ САЙФУЛЛАЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ
ЛЕЙШМАНИОЗОМ**

(Монография)

\

Бухара– 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ХИКМАТОВ РУСТАМ САЙФУЛЛАЕВИЧ

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ КОЖНЫМ
ЛЕЙШМАНИОЗОМ**

(Монография)

Бухара– 2025

УДК: 618+61:578.7+615.8+615.849.19

Автор:

Хикматов Рустам Сайфуллаевич- Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины

Рецензенты:

Заведующий кафедрой «Дерматовенерология и косметология №2» Ташкентского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор - Азизов Б. С.

Заведующая кафедрой «Эпидемиология, дерматовенерология и детская дерматовенерология» Бухарского государственного медицинского института, DSc., профессор - М.Р. Мирзоева.



Хикматов Рустам Сайфуллаевич - Кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины
Опубликовано более 40 научных работ в отечественных и зарубежных журналах.

Анотация

Монография предназначено по проблемам Кожного лейшманиоза. Кожный лейшманиоз — паразитарное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением кожи, некрозом тканей и формированием трудно заживающих язв. Несмотря на наличие этиотропной терапии, лечение кожного лейшманиоза часто сопровождается длительным восстановительным периодом, выраженной воспалительной реакцией и риском развития рубцовых деформаций. Системная энзимотерапия (СЭТ) рассматривается как перспективное патогенетически обоснованное дополнение к базовой терапии, способствующее модуляции воспаления, стимуляции репаративных процессов и снижению токсичности традиционных противолепрозных препаратов.

В монографии рассматриваются основные механизмы действия ферментных препаратов (в частности, комбинаций протеолитических ферментов и растительных энзимов), их влияние на иммунный ответ, микроциркуляцию, фагоцитарную активность и тканевую регенерацию. Представлены данные клинико-экспериментальных исследований, подтверждающие эффективность и безопасность СЭТ у пациентов с кожным лейшманиозом. Особое внимание уделено патогенетическим аспектам взаимодействия энзимотерапии с воспалительным каскадом и возможностям улучшения клинического исхода за счёт её применения.

Монография предназначена для дерматологов, врачей-инфекционистов, паразитологов, а также специалистов, занимающихся

разработкой и применением патогенетически обоснованных подходов к лечению тропических инфекций.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. Современные аспекты диагностики и лечения кожного лейшманиоза (обзор литературы)	9
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1. Клиническая характеристика больных зоонозным кожным лейшманиозом	39
2.2. Изучение состояния иммунного статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом	46
2.3. Изучение показателей эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом	47
2.4. Изучение отдельных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом	48
2.5. Изучение распределения генов СС, СТ, ТТ цитохрома Р-450 (СУР2D6) у больных с различными формами кожного лейшманиоза	51
2.6. Статистическая обработка полученных материалов	51
ГЛАВА III. Клинико-иммунологическая характеристика больных зоонозным кожным лейшманиозом	52
3.1. Выборка больных зоонозным кожным лейшманиозом	52
3.2. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных зоонозным кожным лейшманиозом.....	63
3.3. Показатели цитокинового статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом	70
3.4. Характер эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом	75
3.5. Результаты молекулярно-генетического анализа гена цитохрома Р-450 у больных зоонозным кожным лейшманиозом	81
ГЛАВА IV. Динамика иммунологических и цитокиновых показателей у больных зоонозным кожным лейшманиозом в процессе проводимой терапии	88
Заключение	95
Выводы	114
Практические рекомендации	115
Список литературы	117

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГПИ	- гематологические показатели интоксикации
ЗКЛ	- зоонозный кожный лейшманиоз
ИФА	- иммуноферментный анализ
КЛ	- кожный лейшманиоз
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
СМП	- среднемолекулярные пептиды
ССЭ	- сорбционная способность эритроцитов
СЭИ	- синдром эндогенной интоксикации
СЭТ	- системная энзимотерапия
ФНО- α	- фактор некроза опухоли-альфа
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. На сегодняшний день в Центрально Азиатских странах висцеральная и городская (кожная) формы лейшманиоза, поражающие внутренние органы и кожу, почти полностью побеждены, однако зоонозная форма кожного лейшманиоза (ЗКЛ) все еще остается одной из проблемных задач медицины, так как каждый год регистрируются десятки, а то и сотни новых случаев этого заболевания. [Ким О.Г.,1990; Аляви С.Ф.,2000; Ваисов А.Ш. и соавт.,2009; Гостроверхова И.П., 2010; Абидова З.М. и соавт.,2018 и др.]. Начиная с древних времен, основными территориями встречаемости данной патологии являются территория современного Узбекистана, Туркменистан, а также ряд округов Казахстана [Джумагулев К.Б. и соавт.,1989], при этом частота регистрации обращаемости в данных регионах различна, имея особенности, которая обусловлена географической локализацией населенных пунктах, наличия природного очага, степень контактирования населения с данными очагами, а также степенью иммунной защиты [Кривонос Л.Н. и соавт., 1978; Аляви С.Ф., 2000; Ваисов А.Ш. и соавт., 2009; Понировский Е.Н. и соавт., 2010]. Стоит отметить тот факт, что кожный лейшманиоз отличается от большинства протозойных заболеваний тем, что перенесение его обычно способствует формированию стойкой и длительной формы иммунитета, при этом сами лейшмании являются облигатным внутриклеточным паразитом, имеющий свойство проникновения, трансформирования, размножения и выживания в гистиофагоцитарном комплексе человека, в результате чего организм реагирует особым образом [Шуйкина Э.А., 1984; Хайрулин Ф.Я. и соавт., 2002; Moll et al., 1996; Meymandi S. et al., 2005; Al-Jawabrch A. et al., 2008; Soong L. et al., 2012].

По мнению многих авторов, формирование стойкой формы иммунитета кожного лейшманиоза связано с развитием клеточного иммунного ответа у человека на фоне перенесенной болезни [Scott P.,1996 и др.], однако в

дополнение к клеточному иммунитету, гуморальное звено иммунитета также играет важную роль в связи способности воздействия в синтезе специфических комплексов антител [Reeds S.G., 1996; Arraes S.M. et al., 2008], при этом было замечено, что функциональная активность В-лимфоцитов в периферической крови снижается, возможно, из-за нарушений в сотрудничестве между иммунокомпетентными клетками и увеличения супрессивных характеристик крови [Коновалова С.А., 1980]. Различия в оценке характера иммунной системы частично могут быть обусловлены использованием разных по типу лабораторных методик, антигенной специфичностью, а также с субъективизмом сотрудников лаборатории служащих [Добржанская Р.С., 1984; Аляви С.Ф., 2000; Convit J. et al., 1996; Meymandi S. et al., 2005; Deborggraeve S. et al., 2008], так представленные данные подчеркивают важность проведения дополнительных исследований в иммунном статусе больных для более глубокого понимания процессов формирования иммунитета и риска возникновения осложненных форм кожного лейшманиоза, включая металеишманиоз [Мушара А.Х. и соавт., 2001; Агакишиев Д.Д. и соавт., 2005].

Как указывают современные литературные источники, в основе формирования дисфункций в иммунной системе лежат определенные виды цитокинов, регулирующие тип иммунного ответа (типы Th1 и Th2), однако исследования в этой области остаются ограниченными и в некоторых аспектах противоречат друг-другу [Kurksuoglu N. et al., 1990; Ota H. Et al., 2008].

В последние годы изучаются различные гены, обуславливающие развитие определенных типов кожного лейшманиоза, вероятность развития осложненных форм дерматоза, а также определяют эффективность проводимой терапии, за счет полиморфизма генов детоксикации цитохрома P-450 [Ingelmen-Sundberg M., 2005; Dutheil F., 2008].

Одной из актуальных проблем на сегодняшний день является поиск новой эффективной фармакотерапии для лечения пациентов с кожной формой

лейшманиоза [Buffet P.et al., 1994; Olliaro P.L.et al., 1993; Аляви С.Ф., 2000; Тищенко Л.Д. и соавт., 2002; Ваисов А.Ш. и соавт., 2009; Гостроверхова И.П., 2010].

Считавшиеся ранее эффективными лекарственные препараты, такие как мономицин, прекращены в производстве, в то время как препараты, содержащие в своем составе сурьму, имеют высокую степень токсичности и не рекомендуются в использовании, при этом в настоящее время в качестве терапии кожной формы лейшманиоза применяют различную методику, включая химиотерапевтическую, хирургическое вмешательство, иммунобиологические препараты и другие, имеющие риск развития различных осложнений.

ГЛАВА I.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОЖНОГО ЛЕЙШМАНИОЗА.

Первые письменные упоминания, описывающие болезнь кожного лейшманиоза на территории Средней Азии и странах ближнего Востока были отмечены в работе ученого Абу Али ибн Сины «Канон врачебной науки», данное произведение описывает клиническое течение балхской язвы, алгоритмы лечения, а также описаны вероятные пути передачи болезни непосредственно через укус комаров, инфицированных данной патологией, стоит отметить что данное предположение были экспериментально доказаны лишь в 20-30 годы прошлого века [1,24,37,75,78,86,108].

Е.Н.Понировский и соавторы [77,78,79] отметили, что началом интенсивного изучения краевой патологии Средней Азии можно считать освоение Россией этих территорий во второй половине XIX века. Высокая заболеваемость малярией и кожным лейшманиозом среди воинских контингентов и прибывающего русского населения способствовала разворачиванию в эндемичных районах научно-исследовательских работ, которые в скором времени дали большое число фактов и открытий, имеющих

мировое значение. В этом отношении Туркменистан занимает особое положение, так как именно в этой стране, наряду с Узбекистаном, закладывались основы учения о лейшманиозах.

Интенсификация исследований русских ученых по кожному лейшманиозу в значительной степени была связана с эпидемией болезни среди русских войск в Мургабской долине, которая приняла угрожающие размеры: до 85%, а в некоторых частях и до 100% всего списочного состава Мургабского отряда летом 1885г. было поражено этой болезнью.

Долгое время вопрос об этиологии кожного лейшманиоза оставался открытым. Однако в 1898г., благодаря целенаправленным исследованиям ординатора Ташкентского военного госпиталя П.Ф.Боровского, удалось установить протозойную природу возбудителя болезни. Важнейшим событием как в научном, так и в практическом плане можно считать и результаты работы специальной экспедиции под руководством В.Л.Якимова, которая в 1913г. занималась изучением вопросов висцерального и кожного лейшманиоза в Туркестане. Изучая морфологию возбудителя кожного лейшманиоза, В.Л.Якимов выделил две его разновидности: в одном случае это были большие паразиты сферической или овальной формы размером до 3,9-5,4мкм, в другом случае паразиты имели преимущественно овальную форму размером 3,1-3,9мкм. Первую форму он предложил назвать *Leishmania tropica major*, вторую – *Leishmania tropica minor*. Тем самым уже в начале прошлого века было высказано предположение о наличии двух форм кожного лейшманиоза.

На сегодняшний день в Центрально Азиатских странах висцеральная и городская формы лейшманиоза, поражающие внутренние органы и кожу, почти полностью побеждены, однако зоонозная форма кожного лейшманиоза (ЗКЛ) все еще остается одной из проблемных задач медицины, так как каждый год регистрируются десятки, а то и сотни новых случаев этого заболевания [39,50], при этом, основными зонами эндемичности считаются

территориальная местность Узбекистана, Туркменистана [42, 77, 95, 121], а также в некоторых районах прилегающего Казахстана [38], кроме этого, стоит подчеркнуть о распространении кожной формы лейшманиоза в странах Ближнего Востока, Северной части Африки [89, 113, 126, 159, 173, 212] и странах Латинской Америки [156, 209, 220, 228, 229, 237], при этом интенсивность проявления эпизодий в данных местностях различается, а заболеваемость населения имеет свои особенности в каждом из них, обусловленная географическим расположением населенных пунктов, наличием естественных очагов инфекций, уровнем контакта людей с этими очагами и уровнем иммунной защиты [1, 130, 136, 213, 216].

Для выявления лейшманий используются не только бактериологические, но и современные иммуногенетические (ПЦР-диагностика) исследования [163, 206]. Применение методики ПЦР является одним из самых чувствительных методов диагностирования лейшманиоза, при этом результаты различных трудов касательно диагностирования лейшманиоза микроскопическим методом (74%) и культур паразитов (62%) имеют широкую вариацию. Существует несколько молекулярно-генетических подходов обнаружения инфекций лейшманий и определения их видовой принадлежности. Они основаны на применении методов ПЦР и ПЦР в реальном времени для детекции специфических последовательностей ДНК лейшманий [128, 155]. Важное значение в процессе развития и течения лейшманиоза принадлежит состоянию иммунной системы, которое все чаще дискутируются различными учеными, так, по мнению ряда исследователей, стойкая форма иммунитета при лейшманиозе образуется на основании механизмов клеточного звена иммунной системы, кроме этого, помимо клеточного звена иммунной системы, гуморальное звено также имеет важное значение в регулировании синтеза специфических антительных комплексов, так, например в работах *in vitro* была определена повышение активности клеточных звеньев иммунной системы, однако данный процесс осуществлялся

под контролем уровня антител, в ходе чего было замечено понижение функциональной активности В-лимфоцитов в крови, что скорее всего связано с нарушением в сотрудничестве иммунокомпетентных клеток и повышения супрессивных качеств крови, так представленные данные подчеркивают важность проведения дополнительных исследований в иммунном статусе больных для более глубокого понимания процессов формирования иммунитета и риска возникновения осложненных форм кожного лейшманиоза, включая металеишманиоз.

Кроме того, неясны причины, по которым одна и та же лейшмания способна у одного человека кожную, а у другого – висцеральную форму лейшманиоза. Это объясняется вирулентностью паразита и уровнем Т-клеточного иммунитета, способностью к синтезу γ -интерферона и интерлейкина-2, что контролируется генетически как у животных, так и у человека. Этот вывод подтверждается отсутствием реакции ГЧЗТ на внутрикожное введение антигена лейшмании у больных висцеральным лейшманиозом. Низкие уровни интерлейкина-2 и γ -интерферона не способны подавлять размножение амастигот, что служит основанием для лечебного применения этих цитокинов, активация макрофагов в ответ на антигены лейшмании ведет к выбросу кахектина – ФНО-альфа [Fernandes]. Приведенные авторы указали взаимосвязь ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-12 с полиморфизмом одиночного нуклеотида гена (MIF) – фактора подавления миграции (ФПМ) у 110 больных кожным лейшманиозом и у 682 здоровых людей. Авторы предполагают, что низкие уровни ФПМ могут влиять на взаимодействие лейшманий с организмом хозяина, способствуя прогрессированию заболевания. С другой стороны, высокие уровни ФНО-альфа могут способствовать повреждению кожи. У больных кожным лейшманиозом выявлено значительное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНО-альфа и некоторое снижение

противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что, по мнению авторов, указывают на гуморальный тип иммунного ответа при кожном лейшманиозе.

Необходимо указать о том, что характеристика и состав сообществ естественных носителей возбудителя изменяются, и появляются новые популяции комаров [29], при этом как указывает анализ заболеваемости зоонозным кожным лейшманиозом (ЗКЛ), всплески заболеваемости наблюдаются примерно каждые 5-7 лет и могут длиться на протяжении 2-3 лет [37].

Следует отметить, что большая и краснохвостая песчанки являются естественными резервуарами возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза (ЗКЛ), а москит (*Phlebotomus paratasi*) выступает в роли переносчиков, так, в различных очагах заболевания уровень зараженности большой песчанки колеблется от 12,3% до 98,2%, а краснохвостой песчанки — от 9,2% до 15,2% [78,79].

На территории нашей страны выделяют таких возбудителей лейшманиоза, как *L. major*, *L. turanica*, *L. gerbilli* [35], при этом ЗКЛ развивается под влиянием *L. major*, а под влиянием *L. major*, по мнению некоторых исследователей, наблюдается течение дерматозов с последующим развитием устойчивости к *L. major* [42, 49, 161], при этом в нашей стране ЗКЛ считается распространенной патологией среди природно-очаговых заболеваний [61, 99, 100, 101].

Природные очаги зоонозного кожного лейшманиоза занимают почти всю хозяйственно не освоенную часть территории республики, занимаемую песчанными пустынями, простирающиеся от крайнего юга (Термез) до Аральского моря. Авторы приводят отчетные данные паразитологических отделов Центра Госсанэпиднадзора республики за последние 25 лет, которые установили дислокацию природных очагов зоонозного кожного лейшманиоза, связанную с ареалом большой песчанки (*Rhombomys opimus*) – основного резервуара возбудителя зоонозного кожного лейшманиоза. Случаи ЗКЛ

регистрируются исключительно среди взрослого населения, работа которых связана с постоянными выездами в эндемические по ЗКЛ зоны. Число заболевших ЗКЛ в Сурхандарьинской области колеблется от 56 до 185 случаев в год. Аналогичные колебания по годам отмечаются и в других эндемичных территориях республики. Согласно авторам, наибольшее количество случаев ЗКЛ в нашей стране отмечается в Бухарской и Кашкадарьинской областях, где активно осваиваются целинные земли, что способствует развитию естественных очагов заболевания, кроме этого с 1987 года ЗКЛ стали отмечаться в Навоинской области, в рамках хозяйственной деятельности Уртачульского массива, в то время как на северных массивах Республики Каракалпакстан и в Хорезмской области ЗКЛ отмечается в виде отдельных случаев. Заболеваемость ЗКЛ в Сырдарьинской и Джизакской областях снизилась благодаря устранения поселений большой песчанки внутри оазисов и припоселковых поселений.

Следует указать, что кожным лейшманиозом может заболеть любой человек, который пребывал в эндемичном очаге, к примеру туристы и военнослужащие [19, 180, 183].

Одним из важнейших направлений в изучении эпидемиологии ЗКЛ была разработка основ количественной эпидемиологии и изучение конкретного гиперэндемичного очага инфекции под углом зрения количественных закономерностей (риск заражения, интенсивность передачи, преболеваемость, создание математической модели и др.). Другим направлением была многосторонняя оценка проводимых противоэпидемиологических мероприятий на территории очага, особенно энтомологическая оценка в отношении переносчика [1, 46, 65, 78, 79].

Следует указать, что с эпидемиологической точки зрения важно знать и характер местожительства населения в эндемичном районе, так как сами населенные пункты делятся на традиционные - кишлачного типа (I тип) и приближающиеся к поселкам городского типа (II тип). В первых

интенсивность передачи бывает выше, а средний возраст неиммунных из числа местных уроженцев ниже. В населенных пунктах I типа, в отличие от второго типа, дезинсекция помещений не дает ни энтомологического, ни эпидемиологического эффекта. Основная причина этих различий – разная степень благоустройства территории и различные условия для обитания переносчика и резервуарных хозяев на территории населенного пункта и его ближайшем окружении [78, 79]. В гиперэпидемическом очаге наиболее нуждаются в защите от ЗКЛ дети самого раннего возраста, поскольку среди них чаще всего наблюдаются неблагоприятные случаи инфекции. Противоэпидемиологические мероприятия должны осуществляться с учетом типа очага. В населенных пунктах I типа ведущим мероприятием является выявление и амбулаторное лечение больных, а в населенных пунктах второго типа – дезинсекция жилищ и надворных построек [78, 79].

Е.Н.Понировский и Б.Ч.Чарыев [79] при изучении распространения ЗКЛ в Туркменистане указали, что случаи заболевания среди населения регистрируются на участках, приуроченных к определенным ландшафтам. ЗКЛ постоянно встречается в долинно-дельтовых ландшафтах и ландшафтах подгорных равнин. В этих же ландшафтах наиболее высокого уровня достигает заболеваемость местного населения ЗКЛ. Более того, распространенность ЗКЛ соотносится с характером ландшафта, в котором обитают переносчики – москиты, так, например, *Phlebotomus paratasi* обычно встречается на территории долин и дельт рек, особенно на плоскорельефной местности, где много водоемов, каналов, арыков, а также сельскохозяйственных угодий, зарослей растений гребенщика и других природных формаций [78, 79, 220].

Согласно данным эпидемиологического анализа данной патологии, заболеваемость кожным лейшманиозом имеет определенную сезонность, при этом первые случаи начинают регистрироваться в конце мая, после чего заболеваемость растет, достигая пика в сентябре-октябре, а затем постепенно

снижается, а в декабре и январе отмечаются лишь отдельные случаи заболевания, причем это, как правило, поздние обращения больных за медицинской помощью [7, 21, 51, 52, 86], кроме этого, важно отметить, что показатели заболеваемости кожным лейшманиозом может влиять на распространение висцеральной формы лейшманиоза, которая также зафиксирована на территории Узбекистана [13].

У кожного лейшманиоза имеется инкубационный период, колеблющийся от нескольких суток до 3-4 недель, а иногда может достигать и 1-2 месяцев [40, 86, 87, 88].

Отмечается постепенное изменение возрастного контингента больных кожным лейшманиозом, так если в конце прошлого века преобладали дети, в последние годы большинство случаев приходится на взрослое население, составляя от 75 до 90% от общего числа.

Важно отметить, что характерным клиническим проявлением кожного лейшманиоза считаются наличие специфических язв, число которых может значительно различаться, так, например, согласно данным Н.Ф. Родякина [86], количество язв в одном больном может достигать 11,4, а по мнению А.Ш. Ваисова [21], количество язв в среднем равно 4,2, в то время как по данным исследований М.К. Шарипова и его коллег [37] установили о наличии 1-3 язв у 80% больных с ЗКЛ.

Одним из важных аспектов клинического проявления является местонахождение язв, которое зависит от изменений в экосистеме, вызванных действиями человека, например, исследования Х. М. Мустафаева и коллег [64, 65] показали увеличение количества пациентов с наличием язв рук и ног и снижением их на лице и шее, кроме этого различное течение ЗКЛ усложняет диагностирование заболевания, что отрицательно может повлиять на эффект лечения [4, 188].

Необходимо указать о том, что на фоне перенесенного кожного лейшманиоза развивается стойкая и длительная форма иммунитета, также

стоит упомянуть, что лейшмания относится к числу облигатных внутриклеточных паразитов, которым свойственна инвазия, трансформирование, а также деление и выживание в комплексе человека гистофагацитарного типа, что приводит атипичной ответной реакции организма [118, 198, 225], помимо этого стоит сделать акцент на том, что полная невосприимчивость к реинвазии отмечается к моменту начала второго месяца с момента заражения лейшманиозом кожной формы [3, 15, 86, 87].

Уже многие годы вопросом для обсуждения ученых являются изучение иммунных аспектов и их влияние на течение лейшманиоза [32, 76, 152, 215], так, данные исследований указывают что на фоне перенесенного кожного лейшманиоза развивается стойкая и длительная форма иммунитета, в частности посредством клеточного звена иммунной системы [110, 139, 148, 198, 223], кроме этого, помимо клеточного звена иммунной системы, гуморальное звено также имеет важное значение в регулировании синтеза специфических антительных комплексов, так, например в работах *in vitro* была определена повышение активности клеточных звеньев иммунной системы, однако данный процесс осуществлялся под контролем уровня антител, в ходе чего было замечено понижение функциональной активности В-лимфоцитов в крови, что скорее всего связано с нарушением в сотрудничестве иммунокомпетентных клеток и повышения супрессивных качеств крови, так представленные данные подчеркивают важность проведения дополнительных исследований в иммунном статусе больных для более глубокого понимания процессов формирования иммунитета и риска возникновения осложненных форм кожного лейшманиоза, включая металеishманиоз [7, 14, 16, 21, 55, 56, 75, 86, 196].

Различия в оценке характера иммунной системы частично могут быть обусловлены использованием разных по типу лабораторных методик,

антигенной специфичностью, а также с субъективизмом сотрудников лаборатории служащих [32, 156, 224].

В этом контексте анализ цитокинового комплекса становится важным, поскольку различными клетками иммунной системы синтезируются биологически активные молекулярные связи, которые играют ключевую роль в медиаторных функциях иммунного комплекса, определяя тем самым иммунный ответ [17, 58, 93, 104, 231].

Цитокины являются медиаторами, участвующие в развитии иммунного ответа организма и обеспечивающие взаимосвязь между нервной, иммунной и эндокринными системами, что в комплексе обеспечивает согласованную реакцию клеточного звена иммунитета.

С.А.Плескановская [76] указала, что кожный лейшманиоз является одним из немногих протозойных болезней, оставляющий стойкий, чаще всего пожизненный иммунитет к повторному заражению. Невосприимчивость к реинфекции развивается медленно и достигает достаточной напряженности при длительном взаимодействии организма хозяина с лейшманиями. Срок формирования специфического иммунитета имеет большие индивидуальные колебания: от 10-15 дней до 2-3 месяцев.

Далее было отмечено, что результаты исследований уровня различных классов иммуноглобулинов при кожном лейшманиозе также неоднозначны. В большинстве случаев выявляются изменения содержания иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови, особенно IgG и его фракций.

С.А.Плескановская [76] отметила, что титры противолейшманиозных антител колеблются в больших пределах, причем существует прямая зависимость между тяжестью течения кожного лейшманиоза и уровнем антител в сыворотке крови. Если при банальном кожном лейшманиозе, заканчивающемся саморубцеванием, титры антител редко превышают 1:256, то при диффузном кожном лейшманиозе, трудно поддающемся специфической терапии, титры антител составляют 1:1280. Несомненно, что

при кожном лейшманиозе выражена гуморальная реакция иммунитета хозяина, и тем более, чем тяжелее заболевание. Вполне возможно, что противолейшманиозные антитела «работают» по типу блокирующих.

Как при любом инфекционном заболевании большое значение придается экспериментальным исследованиям, с помощью которых конструируется модель кожного лейшманиоза на конкретном животном (мыши, хомяки и др.). Накопленный опыт показывает, что отсутствует идеальная модель кожного лейшманиоза человека на доступных экспериментальных животных. Так, соответствие клинико-морфологических проявлений сочетается с определенными трудностями в толковании вопросов иммунитета. Соответствие клинико-иммунологических проявлений сочетается с отсутствием чувствительности к возбудителю кожного лейшманиоза человека (морские свинки чувствительны только к *L.enriettii*). Все это указывает на необходимость использования одновременно нескольких моделей, взаимно дополняющих друг друга при изучении механизмов иммуно- и патогенеза кожного лейшманиоза [56, 57, 69, 78, 90, 91, 98, 174].

Дело в том, что картина периферической крови дает достаточно красноречивую информацию о состоянии защиты организма при заболеваниях самой различной этиологии, в том числе и паразитарной. С.А.Плескановская [76] провела исследования клеточного состава крови и цитохимических ферментных маркеров лизосом нейтрофилов мышей, находящихся на разных стадиях развития экспериментальной лейшманиозной инфекции. Автором было отмечено, что обеспечение очага поражения новыми порциями нейтрофилов происходит за счет мобилизации костномозгового резерва этих клеток. Следовательно, изменение клеточного состава периферической крови и энзиматической активности нейтрофилов при кожном лейшманиозе имеет вполне определенное патогенетическое значение.

Поскольку иммунитет тесно связан с проблемами, вопросы индивидуальной профилактики становятся значительными. В этом контексте

важную роль играют профилактические вакцинации против вирулентной формы лейшманиоза [135, 167, 177, 178, 234, 235].

По данным результатам проведенной вакцинации населения против лейшманиоза, которое было проведено в Институте медицинской паразитологии имени Л. М. Исаева (Самарканд), подтвердили их эпидемиологическую эффективность [46, 106], при этом в определенном случае использовались комбинированные вакцины, включая добавки бактериального происхождения, для вакцинации против *L. major* [191, 193, 231].

Несмотря на разнообразие мер профилактики, направленных на понижение уровня заболеваемости, полное исчезновение ее не всегда удается достичь, связи с чем проблема осуществления терапии пациентов кожной формой лейшманиоза является одной из наиболее значимых и актуальных на сегодняшний день [118, 120, 160].

Работы по изучению генетической предрасположенности к кожному лейшманиозу единичны. Бразильскими учеными проведены научные исследования по изучению генетической предрасположенности к кожному лейшманиозу, вызванной *L. major* в эксперименте. Ими показано, что у мышей два главных гена контролируют чувствительность к кожному лейшманиозу. Один из них – *Scl-1* контролирует ранний ответ на *L. major*, а также регулирует скорейшее распространение, степень спленомегалии, диссеминацию паразитов в печени, отражающих плеiotропные эффекты гена *L. major*. Малые цитокины являются воспалительными агентами и продуцируются макрофагами в начале инфекции.

Поиск новых видов фармакотерапии для осуществления терапии больных с диагнозом кожный лейшманиоз является одной из актуальных задач [150, 199, 201, 203], при этом в настоящее время в качестве терапии кожной формы лейшманиоза применяют различную методику, включая

химиотерапевтическую, хирургическое вмешательство, иммуно-биологические препараты и другие [151, 167, 185, 189, 190, 197].

Во многих странах в основном используются III и V валентные антимионаты в комплексе с карбогидратными препаратами, такими как уреастибамин, фуадин, пентостам, глюкантим [145, 149, 183, 202, 240], при этом последние два, являющиеся эквивалентными лекарствами, влияющие на цитокиновую систему а также ингибирующие синтез АТФ и гванозинтрифосфата с помощью гликолиза [138, 204], используют чаще всего при лечение ЗКЛ [144], кроме этого, для повышения фармакотерапии антимионатов были созданы различные оптимизированные методы посредством изменения дозировки и курса лечения [180, 181].

Как указывают данные исследований, рекомендованной дозировкой при назначении препаратов сурьмы является доза 20 мг на кг в сутки курсом терапии 20 дней с повторным визитом на консультацию через 6 месяцев для выявления возможных развитий осложнений. Назначение пентостама осуществляется путем внутримышечного или внутривенного медленного введения с использованием иголки в более широком диаметре во избежание закупорки сгустком крови [227].

Как сообщают литературные данные США, при использовании антимионатов при осуществлении терапии ЗКЛ эффективность наступает от 60 до 90% случаев [147, 208, 209, 221], кроме того исследования Ben Salax A. et al. [173], которые провели рандомизированное обследование 111 больных с лейшманиозом Туниса с внутриочаговым введением глюкантима и с получением плацебо группы контроля не определили достоверных различий на 1,2 и 3 месяцы лечения, что указывает на низкую эффективность применения данной методики, причем такие же результаты были получены в исследовании, проведенных в Алжире у 200 пациентов, согласно результатам которых у 50% процентов обеих групп в равной степени был достигнут эффект [155].

Результаты исследования, проведенный в Кении у 10 больных с ЗКЛ с применением пентостамима в дозе 20 мг на кг массы в сутки в течении месяца эффект был достигнут только у 50% больных [126].

Как указывают данные Л.Д. Тищенко и соавторы [72], при устойчивой форме лейшманиоза ими предложена новая схема фармакотерапии, включающая применение препарата глюкантим в/м по 5 мл 2 раза в день в течении недели, после чего данный препарат вводился в/м в той же дозе один раз в день в течении 10 дней, с добавлением в терапию коферментных препаратов, как кокарбоксилаза, пиридитол и противогельментные препараты, результаты которого продемонстрировали высокий эффект и скорейшего выздоровления.

Для увеличения фармакологического эффекта и снижения побочных эффектов препаратов сурьмы исследователи работали над разработкой новых способов их применения, так например, в ходе экспериментов было обнаружено, что встраивание сурьмы в специальные липосомы, изготовленные из фосфолипидов и холестерина в присутствии раствора хлористого натрия, увеличивает эффективность данных соединений в 100 раз и существенно снижает их токсичность [146, 153], однако важно отметить, что применение препаратов, содержащих сурьму может вызывать серьезные побочные действия у самих пациентов, страдающих кожным лейшманиозом, такие как тошнота, рвота, расстройства ЖКТ (например, диарея) и другие проблемы, а также нарушения работы почечной системы, понижение АД и различные виды невралгии [182, 205, 209], кроме этого по данным Herburn et al. [180], у пациентов, получивших лечение препаратами сурьмы наблюдалось транзиторная лейкопения и увеличение концентрации ферментов печени, в добавок, при выписывании препаратов сурьмы имеется необходимость дополнительно назначение антимикробных препаратов в связи с недостаточным бактерицидным действием препаратов сурьмы [51,52], также существуют отчеты о низкой эффективности применения препаратов сурьмы

у пациентов с кожным лейшманиозом [228], особенно нежелательным считается его использование у лиц пожилого возраста [86].

Экспериментально была доказана эффективность пентамидина и амфотерицина В, при это при лечении ЗКЛ необходимо парентеральное введение лекарственных средств. Согласно исследованиям J. Soto-Mancipe и его коллег [228], препараты пентамидин и глюкантим является схожими по действию, однако у пациентов, применяющим глюкантим чаще возникали нежелательные эффекты, из-за чего применение данного лекарства на сегодняшний день не рекомендуется [228], в то время как пентамидин может быть использован в случаях, когда имеется резистентность к препаратам сурьмы.

Еще одним подходом к лекарственной терапии является применение сульфоновых препаратов, используемые при осуществлении терапии пациентов лепрой, такие как дапсон или ДДС (диаминодифенилсульфон), которые используются с 1941 года по сей день, при этом, дапсон был использован для лечения 120 пациентов с кожным лейшманиозом в дозе 200 мг/сутки, что привело к клиническому выздоровлению у 82% больных, на фоне чего была выдвинута гипотеза о том, что антилейшманиозное действие дапсона связано с его влиянием на синтез фосфолипидов и фолиевой кислоты [165, 166], затем планировалось провести гистологическое исследование у пациентов, которым назначался дапсон, чтобы определить возможность рецидива заболевания [186].

Касательно применения антибиотика амфотерицина В, его антилейшманиозные свойства еще недостаточно изучены из-за его ограниченного применения из-за высокой токсичности, однако в отдельных исследованиях было отмечено положительное действие амфотерицина В у больных кожным лейшманиозом, когда он применялся в дозе 0,5-1,0 мг/кг (курсовая доза препарата составляла 1-3 г) [155, 219].

Другая категория лекарств включает использование метронидазола (трихопол, флагил и др.), используемые в качестве терапии болезней, вызываемых простейшими организмами, тем не менее, существует значительное расхождение во мнениях исследователей относительно эффективности этих препаратов, так, в исследовании, проведенных в Йемене, была изучена противолейшманиозная активность метронидазола в сочетании с поливитаминами при осуществлении лечения 110 пациентов с кожным лейшманиозом. в дозировке 0,2 г четыре раза в день в течение 7 дней, после чего был сделан недельный перерыв, и затем начинался новый курс лечения, уже с дозировкой 0,2 г три раза в день в течение 14 дней с общим курсом терапии 4 недели, а общая дозировка препарата метронидазола достигала 9,8 г, при этом важно отметить, что при данном методе лечения заживление лейшманиозных язв происходило через 6-7 недель с момента начала терапии, и не отмечалось никаких побочных эффектов [72], результаты которого также были подтверждены в аналогичных исследованиях [200, 222].

У больных кожным лейшманиозом, проживающих в Кувейте, был протестирован другой препарат - триметоприм – сульфаметоксазол, при этом в исследовании приняло участие 36 человек с кожным лейшманиозом, которым препарат назначали в дозе 2 таблеток в сутки в течение 3-4 недель, при этом, по результатам которого, клиническое выздоровление было зафиксировано у 33 из 36 пациентов в период от 3 до 14 недель [175, 176].

Также имеются данные, касательно изучения фармакологической эффективности применения антибиотика рифампицина в дозировке 600-1200 мг/сутки, результаты которых были различными [123, 145], однако, для увеличения эффекта от лечения рифампицином учеными было предложено добавить в комплексную терапию препарат изониазид, используемый в лечении туберкулеза [142], причем эта методика терапии оказалась эффективной в случае кожного лейшманиоза, вызванного *L. major*, но безэффективной при *L. aethiops*.

В течение многих лет основным лекарственным препаратом для лечения кожной формы лейшманиоза было использование антибиотика мономицина, который демонстрировал высокий уровень эффективности во многих исследованиях [12, 21, 28, 36, 51, 62, 86], при этом, в основном его вводили внутримышечно в стационарных условиях в дозировке 5000 ЕД на 1 кг веса больного трижды в сутки через каждые 8 часов, а курсовая доза для пациентов с кожным лейшманиозом была равна 9-12 млн ЕД мономицина, при этом, уже на 5-8 сутки осуществленного лечения возбудитель кожного лейшманиоза не обнаруживался, а исчезновение специфических инфильтратов происходило к 21 дню и на фоне одного курса лечения у пациентов наступало выздоровление за исключением редких случаев с медленным исчезновением высыпаний, когда была необходимость повтора терапии мономицином [9, 40], кроме этого, с целью увеличения эффекта применения мономицина специалистами были разработаны новые подходы к комплексному лечению пациентов с кожным лейшманиозом, так например, Р. С. Добржанская и ее коллеги [43] рекомендовали использование протеолитического фермента иммозимазу в сочетании с мономицином при лечении 23 пациентов с ЗОК, при этом все лейшманиомы находились в стадии изъязвления, при этом согласно авторам, очищение язв от гнойно-некротических масс обычно происходило через 4-7 дней после начала лечения, а клиническое выздоровление наступало в промежутке от 3 до 4 недель.

Кроме этого, было определено положительное влияние применения иммозимазы при лечении ЗОК, так как использование данного лекарства способствовало образованию поверхностного рубца, предотвращая развитие выраженных косметических дефектов на коже пациентов, кроме этого отмечено, что применение иммозимазы у пациентов с кожным лейшманиозом рекомендуется именно на стадии язвенного процесса.

Помимо положительного лечебного эффекта мономицина при лечении ЗКЛ, его применение может вызывать токсические последствия для почечной

системы, а также неврит слухового нерва [62], кроме этого, при введении мономицина в подкожную жировую ткань имеется риск развития болезненных инфильтратов плотной консистенции, которые в некоторых случаях могут привести к образованию абсцессов, что затрудняет дальнейшее использование мономицина для лечения ЗКЛ [86], поэтому, применение данного препарата рекомендована только в условиях стационара, что затрудняет его использование в условиях амбулатории, а также в сельских местностях.

По данным источников мировой литературы, имеются данные касательно применения антибиотика широкого спектра метациклина в суточной дозе 0,6 г, а в случае осложненных форм кожного лейшманиоза - в дозе 0,9 г, при этом рубцевание обычно наступает на 16-20-й день лечения, при этом важным преимуществом метациклина является его пероральное применение, что позволяет проводить лечение в амбулаторных условиях [5, 51, 73, 86].

Отдельные антибиотики показали свою эффективность при экспериментальном кожном лейшманиозе, в частности, вибрамицин и азитромицин [98, 230]. Имеются сообщения об использовании вибрамицина в комбинации с левамизолом у 104 больных кожным лейшманиозом, среди которых в 80,6% случаев был получен положительный клинический результат, причем возбудитель заболевания не выявлялся уже на 12-14 сутки с момента начала лечения [89].

В последующем исследовании выяснилось, что азолы имеют определенными лейшманицидными свойствами, поскольку соединения этой группы ингибируют деметилирование моностерона в эргостерол, который необходим для поддержания стабильности клеточной мембраны [190]. Сравнение противолейшманиозного действия кетоконазола и пefлоксацина *in vitro* показало, что кетоконазол обладает лейшманицидной активностью при более низких концентрациях, в отличие от пefлоксацина [187].

Применение кетоконазола (низорал) в дозе 400 мг в течение каждых 24 часов в сочетании с местной терапией в течение 60 дней приводило к полному

клиническому выздоровлению у пациентов с кожным лейшманиозом [187, 218]. Аналогичные результаты по эффективности применения кетоконазола у пациентов с кожным лейшманиозом были подтверждены другими исследованиями [210, 218, 226], при этом по данным литературы, при осуществлении терапии 100 больных кожным лейшманиозом, вызванным *L.majog*, препаратом кетоконазол в дозе 200-400 мг/сутки, когда клиническое выздоровление было получено у 70% пациентов, хотя в тех случаях, когда возбудителями заболевания являлись *L.tropica* и *L.aethiopica*, препарат кетоконазол был мало эффективен.

В литературе имеются сведения о применении другого антимикотического средства – итраконазола, который рассчитывается в суточной дозировке 4мг/кг веса больного (максимально 200мг в сутки) в течение 6 недель, когда у большинства больных наблюдался терапевтический эффект [129, 161, 158, 159, 161). Однако существуют и противоположные мнения о целесообразности применения таких препаратов как кетоконазол, итраконазол и рифампицин [218]. Использование итраконазола в рандомизированном слепом исследовании у больных кожным лейшманиозом, вызванным *L. majog*, жителей провинции Исфаган (Иран) выявила низкую клиническую эффективность (199). Указана эффективность итраконазола при лечении больных кожным лейшманиозом в сочетании со СПИДом, что весьма актуально на современном этапе [207].

Антилейшманиозную активность могут проявлять и аллопуриноловые соединения, полученные в ряде экспериментальных исследований [128]. Было отмечено, что пуриновые аналоги – формицин А и формицин В моно- и трифосфаты элиминируют до 90% паразитов при исследовании *in vivo* [122]. Антилейшманиозная активность этих препаратов определяется степенью токсичности к макрофагам, поэтому имеется риск токсического действия активных компонентов на другие клетки организма человека. Для элиминации 90% лейшманий *in vivo* необходима высокая доза. В экспериментах для

уменьшения токсичности формицина А, использовали эритроциты, покрытые IgG в качестве носителя. При этом 81% макрофагов фагоцитировали эти эритроциты и размножение лейшманий сокращалось на 80% [143, 144, 145]. Однако, на практике из-за сложности проведения данного метода терапии представляется маловероятным. Следует указать, что имеются данные об эффективности применения аллопуринолов в сочетании с препаратами сурьмы [115, 119, 118]. Так, J. Dowlati et al. [117] получили обнадеживающие результаты при использовании комбинации антимоциатов по 20мг/кг/сутки внутримышечно с аллопуринолами по 20мг/кг/сутки энтерально в течение 21 дня. Хотя данные В. L. Herwaldt et al. [111, 112, 113] указывают на необходимость осторожного назначения аллопуринолов, что подтверждается и исследованиями R. E. Saenz et al. [218], когда аллопуринолы вызывали у больных кожным лейшманиозом в 22% случаев этиологическое и в 44% случаев клиническое выздоровление.

Имеются данные, касательно использования азитромицина, антибиотика из группы азалидов, в концентрациях 0,05; 0,1; 0,3 и 0,6мл/кг, что указывает на значительное увеличение активности действия макрофагов по отношению к паразитам и наличие потенциального лейшманицидного свойства антибиотика [103]. Имеются сведения по использованию у больных кожным лейшманиозом таких препаратов как диазепам [133], фуразолидон и нифуртимокс [40, 51, 70, 113].

Отдельно обстоит дело с использованием иммунотерапии у больных кожным лейшманиозом [2, 80, 118, 119], включая и последние иммуномодулирующие препараты, типа полиоксидония [66], а также антицитокиновая терапия [184]. Были проведены ограниченные испытания интерферона-гамма при лечении больных кожным лейшманиозом, которые позволили установить его антилейшманиозную активность [125, 141, 149]. Так, G. Harms et al. [148] в рандомизированном исследовании 40 больных кожным лейшманиозом отметили более высокую эффективность глюкантима

над интерфероном-гамма при внутриочаговом методе введения указанных препаратов. Анализ результатов клинического применения интерферонов свидетельствует о том, что трудно прогнозировать характер ответа больного на данный метод лечения, так как для каждой нозологической формы необходимо подбирать рациональную терапию, величину разовых доз и продолжительность лечения препаратом интерферон-гамма. Введение больших доз интерферона неизбежно приведет к появлению серьезных осложнений [80, 81, 109]. Одним из направлений лечебного воздействия помимо лекарственных препаратов являются физиотерапевтические и хирургические методы воздействия у больных кожным лейшманиозом [134, 140, 155].

Замечено, что лейшмании очень чувствительны к изменениям температуры [104, 108]. Хотя механизм воздействия гипертермии до сих пор не полностью изучен, указывается, что она влияет на размножение амастиготов в макрофагах [143, 144]. Повышение температуры свыше 42 градусов приводит к блокировке образования ДНК и РНК, синтезу белков, ингибированию клеточного дыхания и гликолиза, возникновению гипоксии и увеличению стойкости плазматической мембраны [105]. Наоборот, снижение температуры ниже 0 градусов также оказывает смертельное воздействие на лейшманий [40, 51, 129].

В одном из клиник Ирана при лечении 172 больных кожным лейшманиозом было применено инфракрасное излучение, при котором проводилось прогревание очагов поражений до 55 градусов в течение 5 минут и в результате 90% лейшманиом подвергались обратному разрешению [137]. Почти аналогичный результат был получен при использовании метода ультразвука (интенсивность 0,5-3,0 В/см²; 2-3 раза в неделю; на курс лечения – 10-15 сеансов), когда разрешалось около 80% лейшманиом в течение 5-10 недель [134].

Необходимо подчеркнуть, что наиболее используемым методом физического воздействия у больных кожным лейшманиозом является криотерапия [155]. Так, M. S. Gurel et al. [150] применили у 42 больных кожным лейшманиозом криотерапию жидким азотом, в результате чего у 90% пациентов наблюдалось заживление или улучшение со стороны лейшманиозных язв. Хотя аналогичный подход к терапии больных кожным лейшманиозом в Саудовской Аравии позволил получить положительный результат лишь у 30% пациентов [155]. В связи с чем и рекомендовалось включение в данный метод криотерапии препарата пентостама, когда значительно повышалась терапевтическая эффективность проводимого комплексного лечения [152].

В литературе имеются сведения об использовании углекислого [31, 140, 132] и аргонового [22, 82, 112] лазеров при лечении больных ЗКЛ.

При лечении больных кожным лейшманиозом использовался кюрретаж очагов поражений, когда вначале производилась анестезия, а затем соскабливание с язв. Следует указать, что такая методика позволила заэпителизировать 73 из 78 очагов поражения в течение 4 недель [150]. В отдельных случаях предлагается проводить раннее иссечение лейшманиом с последующей пластикой, что позволяет избегать образования выраженных косметических дефектов.

Для уменьшения токсического воздействия применяемых лекарственных препаратов, были разработаны и предложены методы местной терапии, а также внутриочагового введения лекарственных средств [111, 133]. Так, H. A. Cohen et al. [154] использовал внутриочаговое введение эмитина у больных кожным лейшманиозом, вызванным *L. major*, причем в 100% случаев было достигнуто этиологическое излечение у 31 больного с 50-тью очагами поражений.

С давних времен широко используются средства наружной терапии кожного лейшманиоза в виде соков, экстрактов, мазей [7, 9, 21, 86].

Наблюдения по различным средствам указывают на то, что они не оказывают специфического воздействия на лейшманиомы, а лишь оказывают эпителизирующее действие.

Вначале появились сведения о целесообразности использования мономициновой мази [86], которую было возможно применять и в амбулаторных условиях [12]. А. Ш. Ваисов [21] разработал методику лечения больных кожным лейшманиозом с использованием коллаген-мономицинового комплекса («Лейшмаколл»). Автор указал, что комплекс обладает выраженным лейшманицидным действием и в очагах поражений лейшмании негативируются уже на 7 сутки с момента начала лечения. С. С. Турсунов и К. А. Юсупов [105] подтвердили факт, что комплекс коллагена с мономицином изменяет реакцию среды и оказывает ингибирующее воздействие на лейшманию.

В. Rossi-Bergmann et al. [117] приводят данные об использовании экстракта каланхоэ при экспериментальном кожном лейшманиозе. В эксперименте *in vitro* изучались различные концентрации гипертонических растворов натрия хлорида, которые отчасти также способны оказывать лейшманицидное действие [137].

В последние десятилетия появились сообщения об использовании специальных мазей, содержащих в своем составе аминогликозиды, для лечения больных кожным лейшманиозом [124, 131]. В экспериментальных исследованиях была выявлена эффективность наружного средства – мазь «Лешмицин» (Израиль), которая состоит из активных ингредиентов 15% паромомицина сульфата и 12% метилбензетониума хлорида [69]. А. Asillian et al. [127] назначали лешмицин в течение 2-х недель на лейшманиозные язвы, когда этиологическое излечение было значительным по сравнению с клиническим регрессом высыпаний. Имеются данные (169) об успешном использовании мази лешмицин у 91 больных кожным лейшманиозом, когда наружная терапия использовалась 10-ти и 20-ти дневными курсами. Авторами

были получены положительные результаты по антилейшманиозной активности лешмицина и отсутствию угнетающего действия на иммунную систему.

С. Ф. Аляви [7] выявил этиологическое выздоровление на 10 сутки у 80% больных зоонозным кожным лейшманиозом и полное заживление язв на $16,8 \pm 0,24$ сутки использования мази лешмицин. Автор указал, что при осложненных формах кожного лейшманиоза целесообразно назначение комплексного лечения, обеспечивающее выздоровление и профилактику рецидивов заболевания. Необходимо подчеркнуть, что при любых хронических заболеваниях, сопровождающихся определенными иммунологическими нарушениями, тем более при инфекционных, включая и паразитарных, заболеваниях могут выявляться симптомы эндогенной интоксикации, которые способны влиять не только на характер клинических проявлений заболевания, но и вызывать определенную торпидность в отношении проводимого лечения [114]. В связи с этим положением в последние годы система эндогенной интоксикации и связанная с ней иммунная система всесторонне изучается при различных кожных заболеваниях, таких как псориаз [115], экземе [84], вульгарных угрях [10], витилиго [11], герпесвирусные инфекции [67].

Следует указать, что для повышения терапевтической эффективности существующих методов терапии больных кожным лейшманиозом возможно использование системной энзимотерапии (СЭТ). Основными фармакологическими свойствами препаратов СЭТ являются: противовоспалительный эффект (минимизация воспаления и ускорение фазы репарации); иммуномодулирующий эффект; влияние на реологические свойства крови (улучшение микроциркуляции); противоотечный эффект; анальгетический эффект; повышает эффективность антибиотиков и антимикотических средств, уменьшая их побочные действия; уменьшает побочные явления кортикостероидной терапии [6, 34, 74, 107].

Препарат системной энзимотерапии, известный как вобэнзим, состоит из комбинации натуральных высокоактивных ферментов растительного и животного происхождения. В настоящее время многочисленные исследования подтверждают, что вобэнзим соответствует общепринятому терапевтическому стандарту: он надежен, обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что обуславливает его широкое клиническое применение.

В последние годы в лечении воспалительных и дегенеративных изменений тканей достаточно широкое применение приобрели системные энзимопрепараты, обеспечивающие более эффективное и пролонгированное воздействие по сравнению с нативными формами ферментов. Оказалось, что соединение ферментов с полимерами, сохраняя каталитические свойства протеиназ, придает им новые, в том числе и высокую устойчивость к аутолизу, экстремальным значениям pH, колебаниям температуры, экзо- и эндогенным ингибиторам [20, 25, 33, 44, 47]. Одним из препаратов системной энзимотерапии является препарат вобэзим, 1 таблетка которой, покрытая кислотоустойчивой оболочкой, содержит 20000 Ед бромелаина и 2500Ед трипсина. Бромелаин и трипсин являются протеолитическими ферментами, которые катализируют гидролиз белков, полипептидов/аминов и сложных эфиров по связям, включающих карбоксильную группу или L-аргинин и L-лизин.

Поэтому это свойство используется для удаления свертывающейся крови, экссудата и некротической ткани из раны. Воздействуя на все стадии воспалительного процесса, вобэнзим стимулирует защитные реакции организма. Под его воздействием отек в области воспаления снижается, восстанавливается микроциркуляция, выводятся воспалительные продукты, и улучшается питание тканей. Вобэнзим способствует естественному протеканию воспалительного процесса, предотвращая его патологическое

развитие, т.е. сокращает фазу дегидратации воспаления и ускоряет его репаративную фазу [85].

Кроме того, препарат обладает обезболивающим эффектом, который обусловлен расщеплением медиаторов воспаления, а также уменьшением напряжения тканей и отека. Важное свойство энзимов – влияние на процессы свертывания крови. Исходя из этого, вобэнзим способен снижать процесс тромбообразования, растворять микротромбы, повышать эластичность эритроцитов. Все это, вместе взятое способствует снижению вязкости крови, улучшению микроциркуляции в очаге поражения. Такие свойства препарата эффективно применяются при лечении заболеваний сосудов облитерирующего эндартерита, тромбофлебита, диабетической ангиопатии, посттромбофлебитического синдрома [44, 54, 58, 59, 63, 68].

Многочисленные исследования доказали высокое иммуномодулирующее действие протеиназ [71, 74, 83, 84, 92]. Они выводят патогенные иммунные комплексы, тормозят их выработку, угнетают иммунопатологические процессы и метастазирование злокачественных опухолей. Кроме высокого лечебного эффекта, препарат хорошо переносится, не имеет побочных явлений и отрицательных взаимодействий с другими препаратами. Сочетание вобэнзима с антибактериальными и противогрибковыми средствами существенно улучшает эффективность терапии разных инфекционных и паразитарных заболеваний, поскольку энзимы повышают концентрацию антибиотиков и антимикотиков в патологическом очаге [10, 96].

Под влиянием препаратов наблюдается снижение активности патологических воспалительных процессов, в частности аутоиммунного комплекса [92, 93, 94, 97] с повышением иммунной реакции организма с увеличением активности клеток-пожирателей, НК клеток, и цитотоксических лимфоцитов Т типа. Системная энзимотерапия также регулирует механизмы

неспецифической защиты, включая выработку интерферона, что обеспечивает противовирусное и противомикробное действие [18, 23, 63, 68, 85, 117].

Важно отметить, что гидролитические ферменты модулируют активность ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1; ФНО-альфа и др.), способствуют расщеплению и элиминации циркулирующих иммунных комплексов из организма. Способность ферментов подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов на «клетках-мишенях» является одним из регуляторных механизмов, отменяющим массовую реализацию цитотоксических реакций при ряде аутоиммунных заболеваний, в том числе и дерматологических [17, 25, 27, 30, 41, 48, 67, 97, 104].

На сегодняшний день отмечается большое число данных, подтверждающих, что ответная реакция на химические факторы, в число которых также входит ответ на лекарственные препараты развивается персонально для каждого организма. Стоит заметить, что каждое лекарственное средство имеет индивидуальную реакцию при взаимодействии с ксенобиотиками [47]. Из этого следует, что каждый организм имеющий уникальный геном имеет возможность сохранения резистентности либо проявлять высокую чувствительность по отношению к негативным факторам и лекарственным препаратам. [9, 10]. Гены, отвечающие за реактивность организма на воздействие канцерогенов, биологических токсинов, а также лекарственным препаратов, участвуют в осуществлении кодировки протеинов, задачей которых является контроль обмена ксенобиотиков, а также протеиновые рецепторы мембраны клеточных структур, посредством которых ксенобиотики внедряются в клетку. Изучение специфических особенностей аллельных вариантов генома, отвечающих за ответ на внешние факторы и участвующие в биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков, а также в механизмах приспособления организма к экзогенным факторам исследование биотрансформации лекарственных веществ в зависимости от деятельности

отдельных генов либо всего генома, являются основой для формирования предиктивной медицины [9, 10].

У каждого исследуемого отмечается индивидуальная переносимость каждого лекарственного препарата. Результативность и безопасность приема лекарственных средств варьируется от обилия факторов, в число которых входит половая принадлежность, возрастная группа, этническая и социальная принадлежность, общий статус здоровья, питание наличие оппортунистические патологии т.д На сегодняшний день, было доказано, что наследственная предрасположенность имеет весомый вклад в развитие ответа на различные лекарственные препараты, при этом их доля может варьироваться от 20 до 95% [135]. Выявление взаимосвязи между различными вариациями генов, оказывающих эффект на персональную переносимость лекарственных препаратов, способствует выявить пути формирования патологии, а также дает возможность составления результативного алгоритма терапии, с учетом всех индивидуальных особенностей пациентов. Это также дает возможность создания инновационных экономически выгодных алгоритмов диагностики и терапии, базирующихся на маркерах генетического типа. [10, 40, 41].

Большая часть ксенобиотиков не имеет прямого биологического эффекта. Попав в организме они подвергаются сильным биологическим изменениям, которые осуществляются под контролем системных ферментов детоксикации. [10, 40, 41]. Генетически предрасположенные перемены в деятельности данных ферментов и нарушение их баланса в деятельности, лежат в основе атипичного ответа организма на всевозможные ксенобиотики.

Атипичная реакция организма лежит в основе развития побочных эффектов либо развития малого лечебного действия лекарственных средств. [9]. Большое число лекарственных средств разрушаются в печени посредством ее ферментов, главной из которых является P-450. Каждая форма P450 имеет собственный кодирующий геном, локализующийся на разных хромосомах. В

силу наличия генетического многообразия экспрессия данных ферментов сильную вариацию у различных людей. [41].

По данным литературных источников, различные реакции на медицинские препараты базируются на разности последовательности нуклеотидов генома, которые кодируют ферменты обмена лекарственных веществ, транспортные протеины и рецепторы, которые вступают в реакцию с лекарственными средствами [105]. Аллели множественного типа ойбо высокая активность генов имеют возможность ускорения процесса полураспада лекарственных средств, что в свою очередь становится причиной уменьшения результативности препарата и вынужденному повышению применяемой дозы для развития требуемого результата. [10, 105].

Наличие поврежденных аллелей способствует снижению обменного процесас, что в свою очередь повышает вероятность развития побочных явлений и перемен в межлукарственном взаимодействии. Ведущую роль в обмене лекарственных веществ занимают цитохромы из первых 3х семейств. Самыми главными для биологического усвоения лекасртв являются следующие цитохромы: CYP1A1, CYP2A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5. Помимо этого было доказано, что в обмене лекасртв принимают участие свыше одного цитохрома [6, 12, 25, 40].

Существует немного работ, в которых имеются данные различных исследований, посвященных изучению генов ксенобиотиков в патогенезе хронических заболеваний печени, аллергических, онкологических заболеваниях. В этих работах изложены представления о цитохроме P-450, основных подходах к оценке их состояния. Особое внимание уделено роли системы бимотрансформации ксенобиотиков в реализации токсического действия некоторых химических соединений, ее вкладу в формирования патологического очага, значимости клинического исследования результатов фармакогенетических исследований. На сегодняшний день все большее значение приобретает выявление специфических генов и окружающих

факторов в разных популяциях, взаимодействие которых определяет устойчивость организма к изменениям в окружающей среде при кожном лейшманиозе. Поэтому наиболее интересными для изучения токсикогенетической компоненты этого заболевания являются различные варианты генов ферментов, ответственных за метаболизм ксенобиотиков. Эти гены считаются «кандидатными», так как они участвуют в обработке воспалительных медиаторов, окислительном стрессе, детоксикации химических веществ и лекарственных препаратов. На сегодняшний день механизмы метаболизма, связанные с ферментами биотрансформации при кожном лейшманиозе, остаются мало изученными. Основные научные исследования проводятся для внутреннего лейшманиоза, и полученные результаты до сих пор противоречивы.

Метилентетрагидрофолат редуктаза (MTHFR) – это фермент, который у человека кодируется геном MTHFR. Данный фермент катализирует превращение 5,10-метилентетрагидрофолата до 5-метилентетрагидрофолата. Кроме того, этот фермент является субстратом для деметилирования гомоцистеина и его превращение в метионин. Генетическая изменчивость этого гена влияет на чувствительность к лекарственным препаратам, в особенности обладающих повышенной токсичностью. Мутации гена приводят к угнетению синтеза фермента, который, в свою очередь, ведет к снижению способности организма к переработке и выводу токсических соединений. Изучение генетических особенностей пациентов, подвергающихся лечению препаратами различной природы, в том числе токсическими позволит выявить полиморфизмы, ассоциированные с невосприимчивостью к терапии и повышенным уровнем побочных эффектов [145, 149].

Поэтому изучение показателей, характеризующих состояние биотрансформации и генетического полиморфизма ферментов особенно актуально для разработки персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов и индивидуализации терапевтического

воздействия на организм больных с кожным лейшманиозом для достижения максимальной эффективности и минимизации их побочных эффектов. Использование полученной информации в результате проводимых исследований в клинической практике является весьма актуальной в современной дерматологии.

Таким образом, на территории республики ежегодно регистрируются новые случаи зоонозного кожного лейшманиоза, имеющего самые разнообразные клинические проявления. Существующие методы терапии не всегда способны положительно влиять на кожно-патологический процесс, ввиду чего длительность заболевания значительно возрастает и повышается риск развития в последующем явлений металеishманиоза. В связи с этим, исследование основных показателей иммунного, цитокинового статуса и эндогенной интоксикации позволит обосновать использование в комплексном лечении препаратов системной энзимотерапии, т.е. разработать патогенетически обоснованный метод лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом. Кроме того, изучение определенных генов детоксикации системы цитохрома Р-450 позволит при необходимости ингибировать или, наоборот, индуцировать монооксигеназную систему печени, что положительно скажется на решении лечения конкретного заболевания, в том числе и кожного лейшманиоза.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика больных зоонозным кожным лейшманиозом

Клинические и лабораторные исследования проводились на базе Бухарского областного кожно-венерологического диспансера и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра дерматологии и венерологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан. Под наблюдением находилось 120 больных с

различными клиническими проявлениями зоонозного кожного лейшманиоза. Все больные являлись жителями Бухарской области, в связи с чем довольно сложно было определить примерные сроки заражения лейшманиями (укусы москитов) и длительность инкубационного периода у каждого, конкретного пациента.

В большинстве случаев диагностика лейшманиоза основывалась на подтверждение результатов на основании бактериологического исследования, кроме этого необходимо отметить о том, что на уровне амастиготы лейшмании имеют круглую или овальную формы, величина которой варьируется от 2 до 6 мкм (рис. 1), протоплазма является гомогенной, окрашиваемая по методике Романовского-Гимзе в голубоватый оттенок, с размером ядра от 0,8 до 1,5 мкм, окрашиваемое в красный цвет, кроме этого в составе протоплазмы определяется наличие кинетопласта округлой или палочковидной формы. Лейшмании-амастиготы увеличивают свою популяцию путем продольного деления, где одна клетка делится на две, при этом процессе размножения наблюдается разрушение клетки-хозяина, что позволяет паразитам перейти из межклеточного пространства в новые клетки.

В промастиготной стадии наблюдается приобретение лейшманий удлиненной веретенообразной формы с задним относительно острым и передним тупым концами, длина которых от 10 до 15 микрометров и с шириной – от 5 до 6 микрометров, при этом ядро находится в середине, в то время как кинетопласт располагается в его переднем конце, откуда отходят жгутик, простирающийся на 15-20 микрометров. При окрашивании по методике Романовского-Гимзе цитоплазма приобретает голубой оттенок, ядро и кинетопласт окрашиваются в красно-фиолетовый, а жгут – в сиренево-розовый цвет.

При возрастном распределении пациентов, было отмечено, что в возрастной группе до 20 лет относились 21 пациентов, составившие 17,6%, в возрастном диапазоне от 21-30 лет относились 43 больных, составившие

35,8%, в возрастном диапазоне от 31-40 лет относились 15 больных, составившие 12,5%, в возрастном диапазоне от 41-50 лет относились 21 больных, составившие 17,6% и старше 50 лет, были 20 больных, составившие 16,6% от общего числа обследованных.

Из числа наблюдаемых пациентов 15 (12,5%) больных были представлены лицами занимающиеся умственным трудом (врачи, учителя, инженеры), 36 (30%) – студентами средне-специальных и высших учебных заведений, 21 (17,6%) – учащимися средних школ и колледжей, 48 (39,9%) – лицами, неработающими в государственном секторе.

Только 43 (35,8%) больных связывали возникновение кожных проявлений своего заболевания с укусами насекомых. Остальные пациенты не смогли связать возникновение своего заболевания с какими-то видимыми и значимыми факторами.

При изучении сопутствующих заболеваний среди данной выборки пациентов удалось выделить следующие: патология печени – у 5 (4,2%) больных, болезни почек – у 2 (1,7%), гипохромная анемия – у 12 (10%), заболевания щитовидной железы – у 5 (4,2%), ИБС – у 3 (2,5%), хронический тонзиллит – у 15 (12,5%), заболевания ЖКТ – у 26 (21,7%) больных. У остальных 52 (43,3%) больных кожным лейшманиозом на момент обследования каких-либо соматических заболеваний не выявлено.

Изучение клинических данных о 120 пациентах с ЗОК показало, что в основном данным заболеванием страдали люди, относящиеся к молодой возрастной группе и к лицам средней возрастной группе, кроме этого, у более чем 50% пациентов определялось наличие соматических патологий в состоянии неполной ремиссии.

Данный факт необходимо учитывать при интерпретации полученных данных биохимического и иммунологического обследования, так как в этих случаях выявленные изменения имели отношение непосредственно к наличию зоонозного кожного лейшманиоза.

Начало заболевания имело свои особенности, которые выражались в появлении инфильтрации у 24 (20%) пациентов, отека – у 10 (8,4%), папулы – у 28 (23,3%), бугорка – у 58 (48,3%) больных. Подобное начало заболевания может приводить к диагностическим ошибкам, которые допускались примерно в 25% случаев.

Следует указать, что у 39 из 120 больных (32,5%) первичные высыпания сопровождались субъективными ощущениями в виде умеренного зуда и болезненности. Как правило, в центральной части первичных высыпаний (папула, бугорок) примерно в сроки от 15 до 20 дней возникало образование изъязвления, когда определялся некроз тканей, покрытый плотной коркой, при удалении которой обнажалась сама язва. Лейшманиозная язва имеет округлую форму, подрытые края и незначительное, серозно-гнойное отделяемое. Вокруг лейшманиозной язвы определяется мощный инфильтрат, за счет которого в основном и происходит дальнейшее распространение язвы. Нередко язвы могут сливаться между собой с образованием множественных, язвенных образований с обильным гнойным отделяемым.

Нами были выделены следующие клинические формы зоонозного кожного лейшманиоза, исходя из наличия специфических, клинических проявлений дерматоза. Так, лейшманиомы были установлены у 25 (20,8%) больных, которая была выделена как I группа пациентов; изъязвленные лейшманиомы диагностированы у 38 (31,7%), соответственно это II группа; лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденитов – у 28 (23,3%), соответственно, III группа; лейшманиомы с бугорками обсеменения – у 25 (20,8%) больных, которые представляют IV группу пациентов, а также было выделено 4 (3,3%) больных с металеishманиозом.

При изучении давности заболевания в нашей выборке больных, то было отмечено, что 89,2% пациентов имели давность заболевания свыше 30 дней, что указывает на позднюю обращаемость пациентов за врачебной помощью, когда уже развиваются осложнения вокруг лейшманиозных язв. Естественно,

что такое положение значительно осложняет течение самого кожно-патологического процесса и затрудняет проведение соответствующей терапии.

Характерной особенностью лейшманиозных язв было овальная или неправильная их форма. Поверхность этих язвенных образований была неровной и глубокой, а отделяемое было серозно-гнойным. При подсыхании гнойно-некротического содержания на поверхности язв образовывались массивные корки буровато-коричневатого цвета. Лейшманиозные язвы имеют, как правило, имеют подрытые, надвигающиеся над язвами, края, причем именно в этих местах забирается биологический материал для проведения бактериологических исследований.

Характерной особенностью лейшманиозных язв является наличие плотного специфического инфильтрата ярко-красного или синюшно-красного цвета, который очень резко контрастируется с окружающей, нормальной кожей. В большинстве случаев инфильтрат имеет валикообразный характер с выделением по периферии своеобразного ободка шириной, составляющей примерно 2-10мм, хотя в некоторых случаях выявлялись и более крупных размеров (до 20-30мм). Одной из особенностей лейшманиозных проявлений является выявление своеобразного инфильтрата, имеющий тестоватую консистенцию, когда может на их поверхности выявляться даже мелко-пластинчатое шелушение. На поверхности инфильтрации в некоторых случаях могут выявляться очаги некроза, которые просвечиваются в виде слегка желтоватых точек. Важным клиническим моментом является окраска краевого инфильтрата лейшманиозной язвы, по которой можно относительно судить о давности кожно-патологического процесса. Так, в начале развития лейшманиозной язвы краевая зона характеризуется ровной отечностью и красноватым оттенком, в последующем окраска меняется на буровато-синюшный, а сами крас приобретают неровный, фестончатый характер.

Вокруг лейшманиомы могут появляться одиночные, но чаще множественные бугорковые элементы величиной в 3-5мм, которые могут сливаться между собой, образуя конгломераты с бугристой поверхностью. Бугорки имеют темно-красную окраску, округлую форму, причем эти элементы могут располагаться непосредственно рядом с лейшманиозной язвой, так и на более отдаленных участках (от 5 до 20см). Возникновение данных бугорковых элементов связано с диссеминацией лейшманиом по лимфатическим щелям, в связи с чем и возник термин «бугорки обсеменения». В некоторых случаях мы наблюдали появление бугорков вокруг уже эпителизирующихся лейшманиозных язв. Почти в 50% случаев бугорки могут бесследно рассасываться, хотя при других обстоятельствах они подвергаются некрозу, когда в их центральной части появляется желтая точка (псевдопустула). После вскрытия бугорков образуются язвочки, оставляющие затем рубчики.

Характерной особенностью кожного лейшманиоза является развитие лимфангоитов и лимфаденитов. Клинический облик лейшманиозного лимфангоита проявляется признаками наличия отдельного узла, группы узлов, четкообразная, шнуровидная, сетчатая, краевая или смешанная фориоп лимфангоита, при этом под одиночными и множественными узлами следует понимать плавно ограниченные, немного плоские узловые инфильтраты, которые расположены по траектории сосудов лимфы, так, они могут возникать как непосредственно около первичного лейшманиозного очага, так и на значительном расстоянии, от 10 до 20 или даже 50–70 сантиметров от исходного очага.

Выявляются эти образования при пальпации, в связи с чем долгое время сам пациент не обращает внимание на наличие этих проявлений кожного лейшманиоза. Обычно расположение уплотнений происходит вдоль одного сосуда, образуя ряд четковидных уплотнений, при этом они могут быть как крупных (диаметром 1-1,5 см), так и мелких размеров (3-5 мм), кроме этого

сосудистая стенка при этом между утолщениями иногда неощутима, но в основном имеет уплотненную структуру и напоминает шнурок.

Были выявлены отдельные случаи кожного лейшманиоза, при которых в патологический процесс вовлекались многие лимфатические сосуды, что и формировало так называемый сетчатый лимфангоит. В некоторых случаях описанные уплотнения могут изменяться, ввиду чего выделяются следующие варианты лимфангоита: с невоспаленной кожей, с воспаленной кожей, но без нагноения, с нагноением и изъязвлением. Характерной клинической картиной характеризуются проявления на конечностях, когда развивается выраженная отечность лежащих ниже отделов, особенно стоп. В этих случаях отек захватывает большие участки, например, стопы и голени, отличается большой плотностью, по сравнению с отеками, которые могут встречаться при заболеваниях сердца и почек. В некоторых случаях может развиваться настоящая слоновость, с вовлечением в патологический процесс соединительной ткани. Необходимо указать, что обратное развитие лимфангоита длится, как правило, около 2-4 месяцев, когда узлы уплощаются, уменьшаются в размерах и затем исчезают. Под влиянием воспалительного процесса либо наблюдается размягчение с последующим разрывом узлов, что происходит редко, либо отмечается их рассасывание без образования язв, причем, в данном случае наблюдается постепенное снижение напряжения в узле и часто на его месте появляется вторичная гиперпигментация, которая сохраняется очень долго.

Необходимо отметить, что при кожном лейшманиозе могут встречаться вторичные лимфангоиты, связанные с возможностью неспецифической инфекции проникать через лейшманиозную язву. Как правило, эти проявления носят одиночный характер, сопровождающиеся болезненностью и затруднением функции конечности. Плотного тяжа и ограниченных узлов по ходу полосы лимфангоита не бывает, может прощупываться только тестоватое припухание. Соответствующая лимфатическая железа обычно бывает

увеличенной и болезненной. Одновременно могут наблюдаться явления общей интоксикации (повышение температуры, слабость, недомогание и др.), причем эти явления заканчиваются в течение нескольких дней. В нашей выборке больных наблюдалась лишь одна пациентка с подобными проявлениями.

Нами было отмечено, что частота лимфангоита у больных кожным лейшманиозом зависит от различных факторов, таких как давность заболевания, локализация патологического процесса, возраст пациента и других причин.

Описанные клинические проявления зоонозного кожного лейшманиоза характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, когда возникает не одна лейшманиозная язва, на месте бывшего укуса насекомого (москита), а различные варианты язв, инфильтрации кожи, появление бугорков обсеменения, а также явления лимфангоита и лимфаденита, которые также имеют свои разновидности, причем любой элемент, появляющийся на кожных покровах может подвергаться некротическим изменениям с образованием дефектов, заканчивающихся формированием рубцовой атрофии кожи, т.е. косметическими дефектами, особенно учитывая излюбленную локализацию очагов на открытых участках кожного покрова. Все эти положения указывают на необходимость быстрой изоляции патологического очага, без развития осложненных форм, когда имеется возможность проведения соответствующей этиотропной и патогенетической терапии зоонозного кожного лейшманиоза.

2.2. Изучение состояния иммунного статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом

Анализ иммунного статуса был осуществлен у 120 пациентов, страдающих ЗКЛ, путем оценки клеточной и гуморальной иммунной системы, в частности, были изучены результаты процентного содержания лимфоцитов, количества Т- и В-лимфоцитов, субпопуляций Т-лимфоцитов (Т-хелперов и Т-

супрессоров), в то время как определение фенотипа иммунокомпетентных клеток осуществлялся при помощи моноклональных антител, таких как СД3, СД4, СД8, СД25, СД95, производства компании "Сорбент-LTD", с использованием методики, разработанной Ф. Ю. Гарибом и соавторами в 1995 году.

Для проведения исследования кровь отбиралась из локтевой вены в объеме 3 мл и помещалась в раствор физиологического раствора с добавлением гепарина, после чего кровь разбавлялась в соотношении 1:3 и осторожно наслаивалась на смесь фиколл-верографина с ингредиентом, плотностью 1,077, для выделения лимфоцитов методом седиментации, а полученную смесь подвергали центрифугированию при скорости вращения 1500 оборотов в минуту в течение 30 минут, полученное при этом лимфоцитарное кольцо переносили в чистую пробирку и дважды промывали физиологическим раствором и последующей корректировкой объема до 1 мл, после чего определяли количество лимфоцитов в камере Горяева, где количество должно составлять от 40 до 60 в 12,5 квадратных миллиметрах.

Приготовление: Т-, В-, Н-, С-, НК-систем.

1. Используется кровь человека с I группой, из которой извлекаются эритроциты, затем приготавливается 50% суспензия эритроцитов.

2. Готовится 0,3% раствор хлорида хрома на физиологическом растворе.

3. Смешивается в чистой пробирке 50мкл 50% эритроцитарной массы, 50мкл 0,3% раствора хлорида хрома и 3мкл соответствующих моноклональных антител. Пробирка встряхивается 2-3 минуты, центрифугируется 2-3 минуты и отмывается полученная взвесь с 3мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 10 минут три раза. Надосадочную жидкость необходимо слить, а затем объем раствора доводится до 1,25мл и смесь ресуспензируется.

4. В пробирке смешиваем по 0,1мл лимфоцитов и 0,1мл соответствующей системы. Раствор инкубируем при температуре +40градусов в течение 1 часа.

Добавляем по 1 капле 2,5% раствора глутарового альдегида для фиксации образовавшихся розеток и инкубируем 20 минут. Реакцию останавливают добавлением 0,1мл дистиллированной воды. Смесь центрифугируют 5 минут, окрашивают по Романовскому-Гимзе в течение 30 минут. Препарат осматривается под иммерсионной системой при увеличении 10x90, подсчитывается количество лимфоцитов, образующих и необразующих розеток с эритроцитами.

Количественное определение иммуноглобулинов классов А,М,С проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Mancini et al.[1966].

2.3. Изучение показателей эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом

Под эндогенной интоксикацией следует понимать состояние, при котором в органах и тканях организма накапливается избыток метаболитов нормального или аномального обмена веществ, а также эндогенного токсического вещества клеток [8,23,68], при этом для диагностирования данного состояния применяются взаимодополняющие клинические и лабораторные методики, так, например, если клиническое оценивание интоксикационного синдрома основана лишь на опыте и субъективизме врача, то лабораторная методика является более эффективной и информативной из-за чего в основном уделяют большее значение лабораторным методам диагностики при синдроме эндогенной интоксикации.

Имеются широкий спектр методик определения уровня эндогенного интоксикационного процесса в организме, включающая определение токсичности плазмы через парамицейный тест, анализ уровня среднемолекулярных пептидов (СМП), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), гематологического показателя интоксикации (ГПИ), концентрации СРБ и биологических тестов [60].

В ходе нашего собственного исследования мы изучали сорбционную активность эритроцитов согласно методом А. А. Тогобаева и коллег [102], при этом в группе контроля этот показатель составил $29,62 \pm 1,69\%$ [102].

Для оценки уровня среднемолекулярных пептидов (СМП) в крови больных мы использовали следующий метод: образцы плазмы крови обрабатывали 10% раствором трихлоруксусной кислоты в пропорции 2:1, и после 30-минутного центрифугирования при скорости 3000 оборотов в минуту осажденный осадок отделяли от супернатанта, который затем разбавляли дистиллированной водой в соотношении 1:10. Для количественной оценки уровня СМП мы использовали показатель оптической плотности при длине волны 254 нм. Токсичность вычисляли в единицах экстенции. В контрольной группе уровень СМП составил $0,215 \pm 0,003$ ед. экст [26].

2.4. Изучение отдельных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом

При кожном лейшманиозе выраженность иммунологических нарушений обуславливает клиническое течение дерматоза, возможность развития осложненных форм и в последующем явлений металеишманиоза. Выраженность данной воспалительной реакции во многом может определяться активностью определенных цитокинов (провоспалительных: ИЛ-6; ФНО-альфа; противовоспалительных: ИЛ-4; иммунорегуляторных: ИЛ-2), которые способны влиять не только на клиническое течение кожного лейшманиоза, но и обуславливать торпидность в отношении проводимого лечения.

К одним из видов провоспалительных цитокинов, состоящий из удлиненных бета-цепей и являющийся основным низкомолекулярным медиатором межклеточной связи относят ФНО- α (фактор некроза опухоли- α), определение содержания которого играет важную роль при анализе иммунного состояния в организме.

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) является гликопротеином с молекулярной массой от 15 до 20 кДа, синтезируемый Th2-лимфоцитами, мастоцитами, эозинофилами и базофилами, при этом практически все эффекты ИЛ-4 связаны регулированием развития иммунного ответа по Th2-маршруту.

Преобладание ИЛ-4 в окружении наивных Th0-клеток приводит к их дифференцировке в Th2-клетки и развитию гуморальной иммунной системы, кроме этого, одновременно наблюдается понижение синтеза ИЛ-12, вследствие чего наблюдается ингибирование дифференцировки Th1.

Также, ИЛ-4 проявляет противоопухолевое действие, способствуя увеличению численности Т-лимфоцитов и инфильтрированию опухоли эозинофильными клетками с ингибированием выработки воспалительных цитокинов TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-8 и простагландинов, активированными моноцитами, а также производство цитокинов Th1-лимфоцитами, помимо этого, под воздействием интерлейкина-4 наблюдается повышение уровня эозинофилов, кумуляция мастоцитов, инициирование переключения синтеза IgG1 на IgG4 и IgE, а также стимулирует высвобождение гистамина и других биологически активных молекул мастоцитами, тем самым участвуя в формировании гиперчувствительных реакций I типа, кроме этого, посредством активации Th2 иммунных реакций, ИЛ-4 косвенно участвует в естественном изгнании некоторых нематод из кишечной полости, одновременно усиливая риск развития лейшманиоза путем подавления Th1-иммунного ответа, в связи с чем точное измерение концентрации ИЛ-4 имеет значимость при оценке иммунной системы в организме.

Исследование ФНО-альфа и других цитокинов проводилось с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием специальных наборов реагента « α -TNF-IFA-BEST», являющийся компонентом, реагентом которого являются моноклональные антитела к TNF- α , сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета.

В начальной стадии анализа образцы, как и контрольные, помещаются в ячейки, где имеются антитела, зафиксированные на поверхности, при этом TNF- α , содержащийся в образцах, связывается с этими антителами, а лишний материал убирается путем промывки, а связавшийся TNF- α взаимодействует с конъюгатом №1 в процессе инкубации. Лишний конъюгат №1 удаляется путем промывки. На 3 стадии связавшийся конъюгат №1 взаимодействует с конъюгатом №2 в процессе инкубации, при этом после 3й промывки количество связавшегося конъюгата №2 определяют с помощью цветной реакции, используя пероксидазу хрена-перекиси водорода и тетраметилбензидин как хромоген. Реакцию прерывают добавлением стоп-реагента, после которого осуществляют измерение оптической плотности растворов в ячейках измеряют при длине волны 450 нм, при этом уровень окраски является пропорциональным к уровню TNF- α . Набор реагентов рассчитан на проведение 96 анализов, включая контрольную группу.

Для исследования небольших партий проб (от 1 исследуемой пробы до 89) предусмотрено проведение 6 независимых постановок ИФА. Диапазон измеряемых концентраций 0-250 пг/мл.

Аналогично проводилась ИФА-диагностика на другие указанные цитокины, обязательно параллельно контрольным образцам.

2.5. Изучение распределения генов СС, СТ, ТТ цитохрома P-450 (CYP2D6) у больных с различными формами кожного лейшманиоза

Молекулярно-генетические исследования у больных кожным лейшманиозом. Генетические исследования проведены у больных зоонозным кожным лейшманиозом, у которых из венозной крови был выделен ДНК CYP2D6 (rs1065852) C>T (100C>T 1 расположенный на эксоне) с помощью праймера NCBI primer design tools онлайн с выделением ASuHPI рестриктазы на Олигокалькуляторе БГУ (<http://www.bio.bsu.by/molbiol/oligocalc.html>). Из выделенной ДНК в дальнейшем определялись качественные и количественные параметры с помощью спектрофотометрических

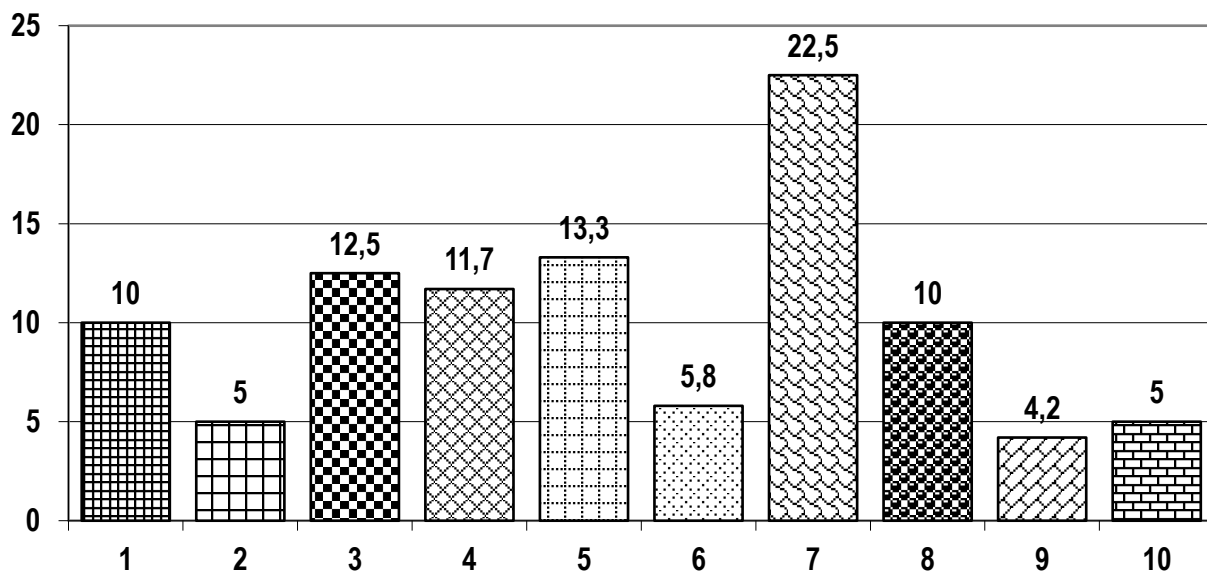
исследований на спектрофотометре «Shimadzu Biotech» (Japan) на 1% агаровом геле методом электрофореза. Для выделения гена CYP2D6*10 методом амплификации использован метод ПЦР диагностики (Изоген, Россия). Методом электрофореза на 1% агаровом геле были определены продукты амплификации. С использованием метода ПЦР-ПДРФ анализа проведено генотипирование полиморфного варианта 100С>Т гена CYP2D6. В результате ПЦР амплификации региона SNP 100С>Т гена CYP2D6 были получены ампликоны ожидаемой длины.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ЗООНОЗНЫМ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ

3.1. Выборка больных зоонозным кожным лейшманиозом

Исходя из поставленных цели и задач исследований нами было проведено обследование и лечение 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом, являющихся жителями Бухарской области Республики Узбекистан (мужчин – 53,3% и женщин – 46,7%).

На рисунке 3.1 представлены больные кожным лейшманиозом в зависимости от места жительства.



Примечание: 1 – Пешку, 2 – Жандар, 3 – Вобкент, 4 – Ромитан, 5 – Каган, 6 – Гиждуван, 7 – Бухара и Бухарский район, 8 – Каракул, 9 – Шафрикан, 10 – Олот

Рис. 3.1. Распределение больных ЗКЛ в зависимости от места проживания

Как видно из рис. 3.1, наибольшее количество больных являлись жителями г. Бухары и Бухарского района, местность которой характеризуется полупустыней и в силу своей профессиональной деятельности пациенты постоянно находились в самых эпидемических центрах ЗКЛ, в связи с этим не представлялось возможным точно определить инкубационный период кожного лейшманиоза у данной выборки больных.

При изучении анамнеза пациентов было установлено, что у большинства больных вначале заболевания отмечалось появление на различных участках кожного покрова специфических высыпаний ярко-красного цвета величиной с горошину, которые сопровождались умеренными субъективными ощущениями (боль, зуд) и незначительным отеком. Изъязвление наблюдалось у больных в среднем на 15-20 сутки с момента появления бугорков. Как правило, в центральной части образовавшихся бугорков развивался точечный некроз с образованием на поверхности плотной темной корки. При удалении последней представлялось дно язвочки белесоватого цвета с незначительным

серозным отделяемым. Необходимо отметить, что лейшманиомы увеличивались в размерах за счет распада окружающего инфильтрата. В некоторых случаях происходил периферический рост лейшманиозных язв вследствие чего образовывались обширные очаги поражения, неправильной формы с обильным гнойно-некротическим отделяемым.

По клиническим формам больные были распределены, согласно классификацию П. В. Кожевникова, следующим образом: лейшманиомы – у 25 (20,8%) больных; изъязвленные лейшманиомы - у 38 (31,7%) больных; лейшманиомы с лимфангитами и лимфаденитами - у 28 (23,3%) больных; лейшманиомы с бугорками обсеменения – у 25 (20,8%) больных; явления металеишманиоза установлены у 4 (3,3%) больных.

Распределение больных по полу и клиническим формам зоонозного кожного лейшманиоза представлено на рисунке 3.2.

Как видно из представленных данных, не выявлено значительных различий в клинических проявлениях у лиц мужского и женского пола, так как изученные формы встречались с примерно одинаковой частотой. Так, изъязвленная лейшманиома встречалась у 19,2% мужчин и у 12,5% - женщин. Следовательно, в дальнейшем рассматриваемые клинические формы возможно обобщать в одну группу, независимо от половой принадлежности.



Рис. 3.2. Клиническое распределение больных ЗКЛ по половой принадлежности

Далее нас интересовал вопрос о возможной взаимосвязи возраста самих пациентов с клиническими проявлениями зоонозного кожного лейшманиоза. Результаты данного анализа представлены нами в таблице 3.1.

Таблица 3.1

Распределение больных ЗКЛ по возрасту

Группа	До 20 лет		20-30		31-40		41-50		Свыше 50	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 (n=25)	5	4,2	11	9,2	5	4,2	8	6,7	9	7,5
2 (n=38)	6	5,0	13	10,7	3	2,5	2	1,7	4	3,3
3 (n=28)	5	4,2	8	6,7	4	3,3	5	4,2	3	2,5
4 (n=25)	5	4,2	11	9,2	3	2,5	6	5,0	4	3,3
Итого:	21	17,6	43	35,8	15	12,5	21	17,6	20	16,6

Как видно из данных представленных в таблице 3.1, в основном больные с различными клиническими вариантами ЗКЛ были в возрасте от 20 до 50 лет (72,5%), что подтверждает актуальность данной проблемы, так как

заболевание встречается у активного, трудоспособного населения, который активно перемещается и подвергается укусам moskitov.

На эффективность лечения влияют сроки давности любого заболевания, включая и зоонозный кожный лейшманиоз, что было проанализировано и представлено на рисунке 3.3.

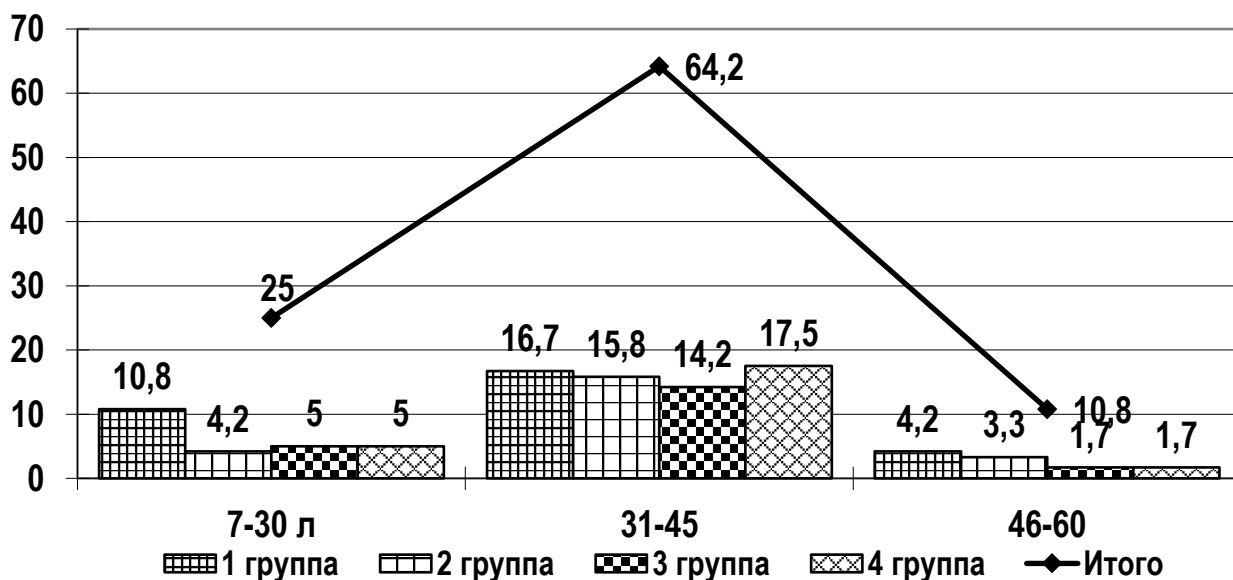


Рис. 3.3. Распределение больных ЗКЛ по давности заболевания в зависимости от клинической формы дерматоза

Как видно из представленных данных, наибольшее число больных (89,2%) было с давностью заболевания до 45 дней. Это указывает на позднюю обращаемость пациентов за врачебной помощью, когда развиваются уже осложнения ЗКЛ, что в последующем приводит к развитию торпидности в отношении проводимого лечения.

При обследовании больных были выявлены язвенные поражения кожи овальной или неправильной формы. Как правило, поверхность дна этих язв была неровной и глубокой, имела белесоватый оттенок с серозно-гнойным отделяемым. У отдельных больных гнойно-некротическое отделяемое подсыхало и в этих случаях язва как бы покрывалась буровато-гнойной коркой. Края язв чаще всего имели резко обрезанный характер, в отдельных участках – фестончатый.

Как правило, вокруг язв выявлялся плотный специфический инфильтрат ярко-красного, синюшно-красного цвета, причем резко отграниченный от здоровой кожи.



Рис. 3.4. Больной с обычной лейшманиомой на коже

В большинстве случаев инфильтрат имел валикообразный характер с своеобразным ободком, составляющим от 3 до 10мм, в отдельных случаях достигающий до 20-30 мм.



Рис. 3.5. Больной с осложненной лейшманиомой (явления лимфаденита и лимфангита)

Обращает на себя внимание характер консистенции инфильтрата вокруг лейшманиом, имеющий умеренно плотный, тестоватый характер, на поверхности которого выявлялись небольшие чешуйки.



Рис. 3.6. Больная с лейшманиомами и бугорками обсеменения на коже



Рис. 3.7. Больной с лейшманиомой в сочетании с бугорками обсеменения и явлениями лимфангита на коже

У некоторых больных в указанном инфильтрате могут выявляться небольшие очаги некроза, которые просвечиваются в виде слегка желтоватых точек. По характеру краевого инфильтрата можно относительно судить о давности заболевания. Так, на ранних этапах края инфильтрата имеют ровный, отечный характер, с увеличением давности существования кожно-патологического процесса, края инфильтрата приобретают бугристый характер, края язвы приобретают фестончатый характер и вокруг лейшманиомы появляются бугорки обсеменения.

В нашей выборке 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом максимальное количество лейшманиом на одного пациента достигало 13 язв.

Далее в таблице 3.2 приводятся данные касательно количества язв в зависимости от клинической формы зоонозного кожного лейшманиоза.

Таблица 3.2

Количество лейшманиом при ЗКЛ

Группа	Число лейшманиом (n)									
	1		2		3		4		5 и >	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 (n=25)	10	8,3	7	5,8	6	5,0	10	8,3	5	4,2
2 (n=38)	13	10,8	3	2,5	3	2,5	6	5,0	3	2,5
3 (n=28)	7	5,8	4	3,3	5	4,2	3	2,5	6	5,0
4 (n=25)	11	9,2	2	1,7	7	5,8	7	5,8	2	1,7
Итого:	41	34,2	16	13,3	21	17,5	26	21,7	16	13,3

Следует обратить внимание на локализацию язвенных поражений зоонозного кожного лейшманиоза, проявления которого имеют разнообразный характер и эти данные представлены в таблице 3.3.

Как видно из представленных данных в таблице 3.3, у большинства больных характерные проявления ЗКЛ локализовались на коже верхних и нижних конечностях, частота которых превышала аналогичный показатель локализации, к примеру, на голове в 14-15 раз. Локализация на коже нижних конечностей, с учетом характера сосудистой и лимфатической систем, и приводит к соответствующим осложнениям в виде развития лимфангиитов и лимфаденитов, которые и обуславливают особенности клинических проявлений осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза.

Таблица 3.3

Локализация лейшманиом при зоонозном кожном лейшманиозе

Группа	Локализация
--------	-------------

	Голова		Шея и туловище		Конечности верхние		Конечности нижние	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 (n=25)	5	4,2	16	13,3	10	8,3	7	5,8
2 (n=38)	3	2,5	5	4,2	2	1,7	18	15,0
3 (n=28)	1	0,8	3	2,5	4	3,3	17	14,2
4 (n=25)	3	2,5	2	1,7	8	6,7	16	13,3
Итого:	12	10,0	26	21,7	24	20,0	58	48,3

Следует подчеркнуть, что локализация лейшманиом определяла клиническое течение ЗКЛ. Так, при локализации лейшманиом на коже лица проявления имели скоротечное течение, когда быстро образовывались глубокие язвы с подрытыми, фестончатыми краями. На коже туловища лейшманиозные язвы отличались большими размерами и скудным гнойным отделяемым. При локализации язв на коже нижних конечностей очаги поражения характеризовались наличием обильного гнойного отделяемого, выраженными явлениями лимфангитов и лимфаденитов, т.е. классическая картина кожного лейшманиоза (рис. 3.8).

На кистях лейшманиомы представляли собой обширные язвенные участки, переходящие с тыльной поверхности кистей на предплечья, отличающиеся легкой травматизацией и образованием диффузных инфильтратов. Резкая болезненность была свойственна для лейшманиозного панариция, когда язвы располагались в области околоногтевых валиков (рис. 3.9).



Рис. 3.8. Классическая картина ЗКЛ на коже нижних конечностей



Рис. 3.9. Больная с проявлениями лейшманиозного панариция

Следует отметить, что с увеличением давности заболевания зоонозного кожного лейшманиоза повышается частота развития осложненных его форм, что представлено на рисунке 3.10. Как видно из представленных данных, с увеличением давности заболевания возрастает частота осложненных форм, чаще всего в виде развития лимфангоитов и лимфаденитов.

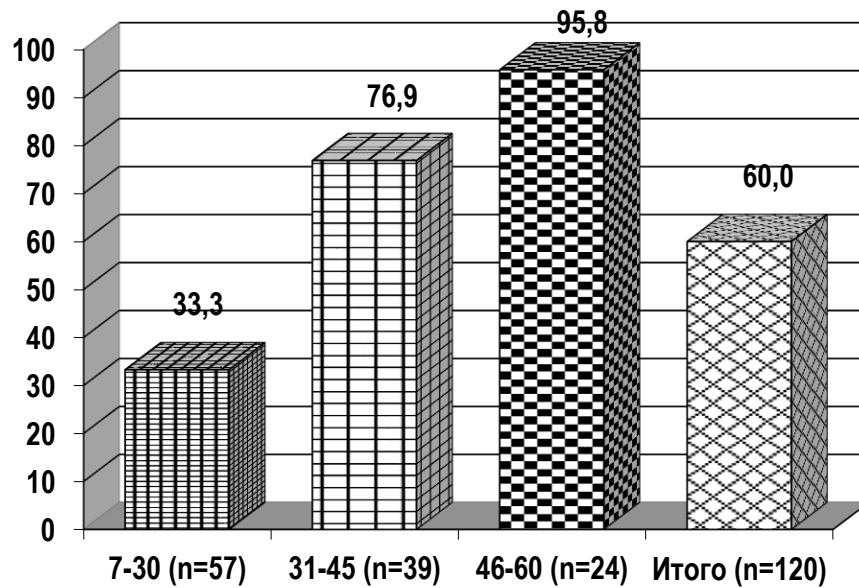


Рис. 3.10 Зависимость осложнений зоонозного кожного лейшманиоза от давности заболевания

Необходимо отметить, что лимфангоиты чаще всего диагностировались на коже верхних и особенно нижних конечностей (рис. 3.7).

Как правило, лимфангоиты проявлялись образованием в подкожно-жировой клетчатке рядом с краем язвы плотных узлов размерами от мелкой горошины до лесного ореха округлой формы, хорошо отграниченные от окружающих тканей, подвижных и малоболезненных. Вначале своего образования узлы имеют довольно плотную консистенцию, кожа над ними натянута с незначительным блеском. Узлы находятся на расстоянии 1-3-5 см друг от друга, причем более крупные очаги возникают рядом с лейшманиозными язвами, а более мелкие – уже по периферии. Нередко узлы располагаются по ходу поверхностных сосудов и в этих случаях формируется патогмоничный симптом «четок», описанный как специфический симптом зоонозного кожного лейшманиоза. С увеличением длительности существования лейшманиозных язв узлы спаиваются с подлежащими тканями, принимают тестоватую консистенцию и появляется болезненность, причем кожа над ними приобретает синюшно-красный цвет. В редких случаях явление лимфангита проявляется образованием одиночного, довольно

крупного узла, располагающегося на расстоянии 2-3см от самой лейшманиомы. На коже верхних и нижних конечностей четко прослеживалась тенденция распространения узловатых элементов до ближайших групп лимфатических узлов (подколенные, кубитальные, паховые и др.).

Важным диагностическим и прогностическим моментом является тот факт, что образовавшиеся узлы (лимфадениты) не подвергаются изъязвлению. Наряду с образованием узлов (лимфангитов), вокруг лейшманиозных язв могут формироваться бугорки обсеменения, располагаясь поверхностно в самой коже на расстоянии 0,5-1-3-5 см от самой язвы. Величина бугорков весьма вариабельна: от конопляного зерна до крупной горошины, располагаясь сгруппировано в количестве три и более бугорков, с образованием конгломератов с бугристой поверхностью темно-красного цвета.

Как видно по клиническим вариантам течения зоонозного кожного лейшманиоза, каждый клинический случай строго индивидуален не только по формам, но и по характеру осложнений, которые обусловлены преморбидным состоянием самих пациентов. Возникающие осложнения, выраженность их клинических проявлений в конечном счете приводит к различным косметическим дефектам, значительно снижающие качество жизни самих пациентов.

Таким образом, зоонозный кожный лейшманиоз у жителей Бухарской области имеет свои особенности, заключающиеся в повышенной частоте осложненных форм (68,3%), которые способны приводить к значительным косметическим дефектам, особенно располагаясь на открытых участках кожного покрова. Заболевание встречается у 72,5% больных трудоспособного возраста, что представляет собой медико-социальную проблему. Особо необходимо подчеркнуть, что явления лимфаденита при зоонозном кожном лейшманиозе не подвергаются изъязвлению, хотя в собственных наблюдениях у единичных больных данный процесс развивался, что приводило к

образованию дополнительных, иногда множественных язв, характеризующиеся торпидностью в отношении проводимого лечения.

Для предупреждения развития осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза необходимо изучение патогенетических механизмов данного заболевания, механизмы воспалительной реакции (цитокиновый статус) и состояние иммунной системы пациента, которые и определяют течение кожно-патологического процесса.

В настоящем исследовании предусмотрено изучение иммунного и цитокинового статуса, а также вероятность развития признаков эндогенной интоксикации, определяющих течение ЗКЛ, вероятность развития того или иного осложнения. Выяснение патогенетических механизмов ЗКЛ и его осложнений позволит дифференцированно подойти к лечению данной патологии и дать научное и практическое обоснование использования препаратов системной энзимотерапии (вобэнзим).

3.2. Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных зоонозным кожным лейшманиозом

Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных зоонозным кожным лейшманиозом. Иммунный статус организма в определенной степени обуславливает клиническое течение, преимущественную форму любого патологического процесса. Вторичное иммунодефицитное состояние в иммунной системе может возникать вследствие различных заболеваний, при которых могут образовываться продукты обмена, имеющих подавляющее действие на иммунитет. Как было показано в литературном обзоре, при кожном лейшманиозе могут выявляться различные состояния иммунного статуса, что определяет течение и исход указанного дерматоза.

Вторичная иммунологическая недостаточность, с которой сталкиваются дерматологи, является приобретенным нарушением иммунной реактивности, являющийся результатом патологических процессов на фоне той или иной

соматической или инфекционной патологией, а также на фоне экстремального воздействия определенных факторов на организм.

Дело в том, что зоонозный кожный лейшманиоз оставляет после себя стойкий иммунитет, ввиду чего важно знать исходное состояние иммунологической реактивности организма больных данным дерматозом.

При осуществлении комплексного иммунологического обследования пациентов с ЗКЛ изучали состояние клеточных и гуморальных иммунных комплексов у 120 пациентов на основании клинического и анамнестического статуса.

Таблица 3.4 содержит сравнительные данные по результатам иммунного статуса общей группы пациентов и контрольной группы, состоящей из 19 практически здоровых людей в возрасте от 21 до 36 лет.

Как можно увидеть из таблицы 3.4, у пациентов с ЗКЖ наблюдалось значительное увеличение концентрации В-лимфоцитов относительно контрольной группы, составив $31,5 \pm 1,22\%$ и $16,6 \pm 0,23\%$, соответственно ($p < 0,001$), в то время как общая концентрация Т-лимфоцитов была ниже у больных с ЗКЖ в отличие группы контроля, составив $38,3 \pm 1,16\%$ и $58,3 \pm 0,78\%$ соответственно ($p < 0,001$), также и уровень субпопуляции Т-лимфоцитарных клеток был статистически значимо сниженным у пациентов с ЗКЛ в отличие группы контроля, составив $32,2 \pm 0,56\%$ и $42,6 \pm 0,50\%$ соответственно ($p < 0,001$) с повышением концентрации Т-супрессорных клеток ($28,7 \pm 1,01\%$ и $16,1 \pm 0,43\%$, соответственно при $p < 0,001$). Обнаруженные нами различия привели соответственно к значительному снижению показателя иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который у больных зоонозным кожным лейшманиозом составлял всего $1,12 \pm 0,02$ против $2,65 \pm 0,06$ в контроле, т.е. показатель ИРИ у больных ЗКЛ был понижен примерно в 2 раза, что представляет собой убедительное подтверждение подавления иммунитета у пациентов, страдающих ЗКЛ.

Таблица 3.4

Показатели иммунного статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом

Показатели иммунитета	Контрольная группа (n=19)	Больные ЗКЛ (n=120)	P
Лимфоциты, %	32,3±0,78	45,2±1,31	<0,001
СДЗ, %	58,3±0,78	38,3±1,16	<0,001
СД19, %	16,6±0,23	31,5±1,22	<0,001
СД4, %	42,6±0,50	32,2±0,56	<0,001
СД8, %	16,1±0,43	28,7±1,01	<0,001
ИРИ	2,65±0,06	1,12±0,02	<0,001
IgA, г/л	2,3±0,05	0,55±0,01	<0,001
IgM, г/л	1,4±0,03	1,75±0,04	<0,001
IgG, г/л	12,1±0,28	27,7±0,72	<0,001
ЦИК, у.е.	14,1±0,30	35,4±0,96	<0,001

Кроме этого, при анализе гуморального иммунитета было определено статистически значимое понижение концентрации IgA у пациентов с ЗКЛ в отличии от пациентов группы контроля, составив 0,55±0,01 г/л и 2,3±0,05 г/л соответственно ($p < 0,001$), и повышением уровня IgA у пациентов с ЗКЛ в отличии от пациентов группы контроля, составив 27,7±0,72 г/л и 12,1±0,28 г/л соответственно ($p < 0,001$), при этом, концентрация IgM была выше у пациентов с ЗКЛ, составив 1,75±0,04 г/л, в отличии группы контроля, где данный показатель составил 1,4±0,03 г/л ($p < 0,05$), так, на основании полученных результатов можно сказать о наличии дисфункций в клеточном и гуморальном иммунитете у больных с ЗКЛ.

Тем более, что выявляется значительное повышение циркулирующих иммунных комплексов, имеющих непосредственное отношение к развитию признаков эндогенной интоксикации при данном заболевании (35,4±0,96 у.е. против 14,1±0,30 у.е. в контроле при $p < 0,001$).

Исходя из вышеуказанного, у пациентов с ЗКЛ определяется дисфункция в иммунной системе, в частности в клеточном звене.

Далее нами было проведено оценивание связи между уровнем дисфункции иммунитета и продолжительностью присутствия кожно-патологических процессов, результаты которого можно увидеть на таблице 3.5.

Таблица 3.5

Показатели иммунного статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от длительности заболевания

Показатели иммунитета	Контрольная группа	Длительность ЗКЛ (дни)		
		7-30 (n=30)	31-45 (n=77)	46-60 (n=13)
Лимфоциты, %	32,3±0,78	36,8±2,31	46,2±1,61**	54,4±3,49***
СДЗ, %	58,3±0,78	53,6±2,07	31,4±0,79***	25,8±1,18***
СД19, %	16,6±0,23	26,5±2,19***	32,2±1,55***	37,6±3,75***
СД4, %	42,6±0,50	31,7±1,59**	30,5±0,63***	28,8±0,86***
СД8, %	16,1±0,43	29,2±1,59**	30,9±1,20***	35,3±1,95***
ИРИ	2,65±0,06	1,08±0,05**	0,98±0,03***	0,82±0,02***
IgA, г/л	2,3±0,05	0,63±0,02***	0,54±0,02***	0,44±0,04***
IgM, г/л	1,4±0,03	1,64±0,07***	1,82±0,06***	1,88±0,15***
IgG, г/л	12,1±0,28	24,0±0,09***	27,9±0,92***	35,5±0,96**
ЦИК, у.е.	14,1±0,30	32,7±1,48***	36,1±1,31***	44,8±1,61***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - p<0,01, *** - p<0,001)

Проведенные исследования указывают, что имеется прямая зависимость между выраженностью иммунологических нарушений и давностью существования кожно-патологического процесса. Так, при длительности существования клинических проявлений зоонозного кожного лейшманиоза от

7 до 30 дней содержание Т-клеток имели недостоверное различие по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. Что касается Т-субпопуляции и иммунорегуляторного индекса, то значение ИРИ было достоверно снижено по сравнению с данными контрольной группы: $1,08 \pm 0,05$ и $2,65 \pm 0,06$, соответственно при $p < 0,01$. Аналогичная тенденция отмечалась и по показателям гуморального звена иммунитета, где уже в начале развития заболевания отмечалась достоверная активизация этого звена, проявляющаяся в значительном повышении показателей IgG по сравнению с данными контрольной группы. Отдельно нужно обратить внимание на уровень циркулирующих иммунных комплексов, который при длительности ЗКЛ от 7 до 30 дней имел достоверные различия по сравнению с данными контрольной группы ($32,7 \pm 1,48$ у.е. и $14,1 \pm 0,30$ у.е., соответственно при $p < 0,001$). С нарастанием длительности заболевания уровень ЦИК повышался и уже при длительности от 46 до 60 дней содержание циркулирующих иммунных комплексов составляло $44,8 \pm 1,61$ у.е., отличаясь не только от данных контрольной группы ($14,1 \pm 0,30$ у.е.), но и аналогичного показателя у пациентов с длительностью кожно-патологического процесса от 7 до 30 дней ($32,7 \pm 1,48$ у.е., $p < 0,001$).

Таким образом, у больных зоонозным кожным лейшманиозом развивается иммунодефицитное состояние, усугубляющееся по мере увеличения длительности существования кожно-патологического процесса, начинаясь с 30-дневного срока заболевания, что, естественно, должно учитываться при разработке адекватной терапии данных пациентов.

Далее нами было проведен анализ корреляции уровня дисфункции иммунитета и клинической формой ЗКЛ, то есть вариации течения дерматозов по месту расположения очагов, виду высыпаний, осложнений и эффективности лечения. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.6

Таблица 3.6

**Зависимость иммунного статуса от клинических вариантов течения
зоонозного кожного лейшманиоза**

Показатели иммунитета	Контроль- ная группа	Больные ЗКЛ			
		I группа (n=25)	II группа (n=38)	III группа (n=28)	IV группа (n=25)
Лимфоциты, %	32,3±0,78	34,4±1,9	44,2±1,6***	52,5±3,0***	54,2±2,3***
СДЗ, %	58,3±0,78	49,1±2,3***	33,3±1,2***	34,7±2,0***	32,1±1,5***
СД19, %	16,6±0,23	19,2±1,1*	28,1±1,3***	41,2±2,2***	42,5±2,1***
СД4, %	42,6±0,50	36,1±1,1**	33,5±1,1**	29,9±0,9***	27,9±1,1***
СД8, %	16,1±0,43	26,3±1,2**	29,2±2,3**	34,1±2,0***	35,8±2,7***
ИРИ	2,65±0,06	1,37±0,04**	1,15±0,05**	0,88±0,04***	0,78±0,05***
IgA, г/л	2,3±0,05	0,65±0,02***	0,51±0,03***	0,48±0,03***	0,52±0,03***
IgM, г/л	1,4±0,03	1,51±0,05	1,59±0,07*	1,89±0,09***	2,12±0,09***
IgG, г/л	12,1±0,28	25,6±0,9***	28,1±1,6***	27,9±1,2***	29,8±2,0***
ЦИК, у.е.	14,1±0,30	29,4±1,1***	37,1±1,8***	39,5±1,7***	38,3±2,5***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$). Больные ЗКЛ представлены: I группа – лейшманиомы; II группа – изъязвленные лейшманиомы; III группа – лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденитов; IV группа – лейшманиомы с бугорками обсеменения.

При различных вариантах зоонозного кожного лейшманиоза сохраняется тенденция нарушений показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, выявленное нами в общей выборке больных ЗКЛ. Даже при наличии одиночных лейшманиозных язв в организме больных формируются нарушения как гуморального в меньшей степени, так и клеточного в большей степени звеньев иммунитета.

Нами выявлены наиболее значимые иммунологические нарушения у больных IV группы, представленные в клинике наличием лейшманиозных язв,

образованием по их периферии явлений лимфангитов и обязательно бугорков обсеменения, указывающих на распространение воспалительного процесса, а значит, развития выраженной торпидности в отношении проводимого лечения. Так, у больных I группы показатель ИРИ составлял $1,37+0,04$ против $2,65+0,06$ в контрольной группе при $p<0,001$, а уже у больных IV группы: $0,78+0,05$ и $2,65+0,06$, соответственно при $p<0,001$, т.е. выявляются достоверные различия в показателе ИРИ между больными I и IV группами: $1,37+0,04$ и $0,78+0,05$, соответственно, при $p<0,05$.

Для больных IV группы выявлялись наиболее выраженные изменения клеточного звена иммунитета, т.е. явления вторичного иммунодефицита. Данное положение соответственно приводило и к усилению процессов эндогенной интоксикации при ЗКЛ. При появлении осложнений лейшманиозных язв (явлений лимфангитов и лимфаденитов) усиливается выраженность эндогенной интоксикации, что проявлялось увеличением более чем в 2 раза показателя циркулирующих иммунных комплексов по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы. По результатам данных, при ЗКЛ наблюдается снижение активности клеточных звеньев иммунной системы и повышение активности гуморальных звеньев, при этом у больных ЗКЛ с наличием осложненных форм, особенно при наличии лейшманиозных язв с явлениями лимфангита и бугорками обсеменения она была более выраженной.

Полученные результаты указывают на необходимость использования различных иммунокорректирующих средств при всех вариантах течения зоонозного кожного лейшманиоза, но особенно при возникновении осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза.

С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что именно усугубление иммунологических нарушений приводит к развитию осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза, для чего приводим собственные наблюдения.

Представленные два клинических наблюдения убедительно показывают, что присоединение осложнений к типичной лейшманиозной язве значительно усугубляет изменения со стороны иммунного статуса, а высокие уровни циркулирующих иммунных комплексов указывают на возникновение признаков эндогенной интоксикации у данной категории больных ЗКЛ.



Рис. 3.10 Больной с металеishманиозом

По результатам данных, при ЗКЛ наблюдается снижение активности клеточных звеньев иммунной системы и повышение активности гуморальных звеньев, при этом формирования осложнений связана с декомпенсацией компенсаторно-приспособительных систем организма, что выражается более выраженными иммунологическими нарушениями, которая требует корректирующего лечения, позволяющая увеличить терапевтический эффект с предупреждением развития осложнений дерматозов

3.3. Показатели цитокинового статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Цитокины являются биологически активными сигнальными молекулами, вырабатываемые различными клетками иммунного комплекса, которые играют роль посредников в иммунной системе, формируя иммунную реакцию.

Выявление особенностей изменения цитокинового статуса в зависимости от формы зоонозного кожного лейшманиоза позволяет адекватно определять тактику лечения и выбор препаратов для коррекции иммунных процессов.

Как было отмечено ранее, при разных клинических вариантах зоонозного кожного лейшманиоза отмечаются нарушения иммунорегуляторного звена, характеризующиеся достоверным ($p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой) понижением иммунорегуляторного индекса, за счет снижения Т-хелперов и, соответственно, повышения Т-супрессоров на фоне снижения общего количества Т-лимфоцитов и повышения – В-лимфоцитов.

В данном разделе приводятся результаты исследований состояния показателей цитокинового статуса в сыворотке крови у 84 больных зоонозным кожным лейшманиозом, в сопоставлении с аналогичными показателями лиц контрольной группы (практически здоровые лица).

Результаты изучения отдельных цитокинов в общей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом представлены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Показатели цитокинового статуса у больных зоонозным кожным лейшманиозом

Обследованные группы	Цитокины	
	ИЛ-4, пг/мл	ФНО-альфа, пг/мл
Контрольная группа	1,9±0,10	5,3±0,26
Больные ЗКЛ (n=84)	3,1±0,39	14,5±0,75*

Примечание: * - достоверность различий между больными ЗКЛ и лицами контрольной группы при $p < 0,05$.

Предоставленные данные указывают о увеличении уровня ИЛ-4 у пациентов с ЗКЛ по сравнению с пациентами группы контроля, составив 3,1±0,39 пг/мл и 1,9±0,10 пг/мл соответственно ($p > 0,05$), а также отмечалось повышение концентрации TNF- α в группе пациентов с ЗКЛ (14,5±0,75 пг/мл) в 2,7 раз относительно показателей группы контроля, где данный показатель был равен 5,3±0,26 пг/мл ($p < 0,05$).

Возникновение и развитие воспалительного процесса, связанного с образованием язв на фоне лейшманий, могут привести к последовательности нарушений в иммунной системе, включая изменения в уровне цитокинов, которые направлены на сохранение адаптивных механизмов организма, на фоне чего и были обнаружены данные количественные изменения в цитокиновом спектре, соответственно, учитывая роль вышеуказанных цитокинов в стимулировании или индцировании клеточного и гуморального звеньев иммунитета, можно выдвинуть предположение о развитии осложнений при ЗКЛ на фоне снижения или нарушения данных цитокинов.

Течение зоонозного кожного лейшманиоза отличается длительным характером, нередко в течение нескольких месяцев, когда даже после успешного лечения могут появляться признаки металеишманиоза, следовательно, характер иммунной, в частности, цитокиновой системы может влиять на хронизацию кожно-патологического процесса и развитие описанных осложнений. Длительность существования кожно-патологического процесса имеет непосредственное участие в декомпенсации гомеостаза организма, ввиду чего нами были проанализированы данные по содержанию про- и противовоспалительных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от давности существования дерматоза. Результаты исследований содержания ИЛ-4 и ФНО-альфа в сыворотке крови больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от длительности заболевания представлены в таблице 3.8.

Как видно из представленных данных, выявляется определенная зависимость между уровнем рассматриваемых цитокинов и длительностью заболевания зоонозным кожным лейшманиозом. Так, если при длительности заболевания от 7 до 30 дней (появление и незначительное изъязвление лейшманиом) содержание ИЛ-4 составляло $3,1 \pm 0,36$ пг/мл и ФНО-альфа – $6,75 \pm 0,48$ пг/мл, то при длительности дерматоза от 46 до 60 дней - повышалось соответственно в 2 раза. Это указывает на то, что с увеличением длительности

заболевания примерно в 2 раза нарастает иммунологическая недостаточность и активность цитокинов, отвечающих за воспалительный характер клинических проявлений зоонозного кожного лейшманиоза.

Таблица 3.8

Зависимость цитокинов ИЛ-4 и ФНО-альфа от давности зоонозного кожного лейшманиоза

Обследованные группы	Цитокины	
	ИЛ-4, пг/мл	ФНО-альфа, пг/мл
Контрольная группа	1,9±0,10	5,3±0,26
От 7 до 30 дней (n=30)	3,1±0,36	6,75±0,48*
От 31 до 45 дней (n=41)	2,6±0,45	8,75±0,30*
От 46 до 60 дней (n=13)	2,1±0,10	10,4±0,40*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Классическое течение зоонозного кожного лейшманиоза характеризуется образованием лейшманиомы, которая в большей степени своего развития подвергается изъязвлению с последующим образованием рубцов, характер которых во многом предопределяется выраженностью язвенного процесса и возможным развитием осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза. По этой причине важно было изучить характер изменений цитокинового статуса в зависимости от клинических вариантов течения зоонозного кожного лейшманиоза, результаты которых представлены в таблице 3.9.

Среди больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза отмечается прямая зависимость между тяжестью течения рассматриваемого дерматоза и активностью определенных цитокинов, отвечающих за выраженность воспалительной реакции. Так, у больных I группы данные ФНО-альфа были достоверно повышены, а значения ИЛ-4 были понижены, по сравнению с аналогичными показателями

контрольной группы, но в то же время, достоверно отличались от данных III и IV групп больных ЗКЛ, что является доказательством активного участия цитокинов в развитии осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза. Приведенные данные по цитокиновому статусу по характеру своих изменений и зависимости от определенных клинических параметров (длительность существования заболевания, клинические формы и др.) полностью соответствуют данным иммунологических нарушений, которые были описаны нами в предыдущей подглаве.

Таблица 3.9

Характер цитокинового статуса при различных клинических вариантах зоонозного кожного лейшманиоза

зоонозного кожного лейшманиоза Обследованные группы	Цитокины	
	ИЛ-4, пг/мл	ФНО-альфа, пг/мл
Контрольная группа	1,9±0,10	5,3±0,26
I группа - лейшманиомы (n=20)	2,8±0,27	9,7±0,46*
II группа – изъязвленные лейшманиомы (n=27)	1,1±0,43	15,7±1,32*
III группа - лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденов (n=22)	1,8±0,71*	16,9±1,15*
IV группа - лейшманиомы с явлениями бугорков обсеменения (n=15)	2,3±0,61*	16,9±1,15*
Общая группа ЗКЛ (n=84)	3,1±0,39	14,5±0,75

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Подводя итоги, полученные в данной главе, мы пришли к следующему заключению: у больных кожным лейшманиозом особенно с осложненными формами выявляются значительные нарушения со стороны изученных про- и противовоспалительных цитокинов, когда отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение ФНО-альфа, наряду с понижением ($p > 0,05$) содержания ИЛ-4, что выражает сущность гнойно-некротического процесса характерного для

данного дерматоза и возможные осложнения заболевания, которые во многом регулируются определенными цитокинами.

Таким образом, характер активности отдельных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом указывает на преимущественный Th2-тип нарушений иммунного ответа, который можно коррелировать с помощью иммуномодулирующих и, несомненно, противовоспалительных препаратов, свойства которых объединены в одной группе – системной энзимотерапии, использование которой и планировалось в настоящем исследовании.

3.4. Характеристика показателей эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Эндогенная интоксикация может развиваться при различных заболеваниях, при которых, согласно патогенезу, наблюдается повышенный распад тканей (гнойно-некротический процесс), усиливаются процессы метаболизма, недостаточно функционирует печень (орган детоксикации) и выявляются признаки микроциркуляторных нарушений [8, 20, 33,102].

Следует отметить, что синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) сам по себе может влиять на течение заболевания, определяет его исход и, самое главное, значительно отягощает течение основного заболевания [84, 116].

При СЭИ в организме образуются эндогенные токсины, которые способны повреждать различные клеточные структуры, изменяя их метаболизм, причем оказывается дистанционное действие для указанного синдрома [107].

Литературные данные и собственные исследования выявили значительные изменения в иммунной системе больных кожным лейшманиозом, что, естественно, способно приводить к накоплению избыточного количества высокотоксичных продуктов обмена и, следовательно, к развитию эндогенной интоксикации.

Имеются широкий спектр методик определения уровня эндогенного интоксикационного процесса в организме, включающая определение

токсичности плазмы через парамицеллярный тест, анализ уровня среднемолекулярных пептидов (СМП), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), сорбционной способности эритроцитов (ССЭ), лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), гематологического показателя интоксикации (ГПИ), концентрации СРБ и биологических тестов.

Мы поставили перед собой задачу оценить выраженность синдрома эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от клинических вариантов течения указанного дерматоза, причем нами были выбраны два наиболее доступных и информативных показателя эндогенной интоксикации, как ССЭ и СМП, ранее подтвержденные в других исследованиях [84,116].

На основе проведенного анализа было определено увеличение показателей эндогенных интоксикационных параметров у пациентов с ЗКЖ (табл. 5.1)

Таблица 5.1

Характер эндогенной интоксикации у больных ЗКЛ по сравнению с контрольной группой

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6 ± 1,45	0,215 ± 0,013
Больные ЗКЛ (n=120)	38,9 ± 0,91*	0,943 ± 0,011*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

В общей группе больных зоонозным кожным лейшманиозом отмечается достоверное повышение изученных показателей ССЭ и СМП по сравнению с контрольной группой (22 практически здоровых лиц), что подтверждает факт наличия эндогенной интоксикации при указанном дерматозе.

Далее были проанализированы данные, касающиеся выраженности эндогенной интоксикации в зависимости от пола пациентов ЗКЛ, результаты которых представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Показатели СЭИ у больных ЗКЛ в зависимости от половой принадлежности

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013
Больные ЗКЛ:		
мужчины (n=64)	39,0±1,29*	0,948±0,015*
Женщины (n=56)	38,7±1,26*	0,937±0,017*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Как показали исследования, не выявлено зависимости между показателями СЭИ и половой принадлежности пациентов, ввиду чего в дальнейших расчетах возможно рассмотрение данных эндогенной интоксикации в общей группе больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Далее было изучено состояние эндогенной интоксикации у больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза и полученные результаты представлены в таблице 5.3.

Как показывают проведенные исследования, выявляется прямая зависимость между клиническими проявлениями ЗКЛ и изученными показателями эндогенной интоксикации.

Так, при возникновении лейшманиомы, т.е. в самом начальном периоде заболевания уже отмечалось повышение показателей СЭИ: ССЭ – 34,7±1,52% против 29,6±1,45% в контроле при $p < 0,05$; СМП – 0,905±0,009 ед.экст. против 0,215±0,013 ед.экст. в контроле. У больных зоонозным кожным лейшманиозом, характеризующийся наличием лейшманиом в сочетании с явлениями лимфангита и лимфаденитов выявлены наиболее значимые изменения со стороны показателей СЭИ даже по сравнению с группой больных, клиническая картина которых была представлена только изъязвленными лейшманиомами: ССЭ – 42,2±2,22% и 34,7±1,22%, соответственно при $p < 0,01$; СМП – 0,991±0,022 ед.экст. и 0,905±0,009 ед.экст. при $P < 0,001$.

Таблица 5.3

Характеристика показателей эндогенной интоксикации в зависимости от клинического течения зоонозного кожного лейшманиоза

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013
I группа - лейшманиомы (n=25)	33,2±3,05*	0,755±0,001*
II группа – изъязвленные лейшманиомы (n=38)	38,1±2,05*	1,115±0,003*
III группа - лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденита (n=28)	42,1±2,19*	1,205±0,001*
IV лейшманиомы с лимфангитами и бугорками обсеменения (n=25)	45,5±3,05*	1,421±0,004*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Как видно из приведенных данных, показатель среднемoleкулярных пептидов во всех обследованных группах имел практически одинаковые значения, но достоверно был повышен по сравнению с аналогичным показателем контрольной группы.

Далее нами было проведен анализ корреляции уровня эндогенной интоксикации с возрастной группой пациентов с ЗКЖ (табл. 5.4)

Полученные результаты указывают, что у больных ЗКЛ нет четкой зависимости выраженности эндогенной интоксикации от возраста самих пациентов. Так, показатели СЭИ у больных до 20 лет были практически однотипны с пациентами в возрастной группе старше 50 лет: ССЭ – 35,6±1,45% и 35,7±1,90%, соответственно при $p > 0,05$; СМП – 0,916±0,024 ед.экст. и 0,939±0,019 ед.экст., соответственно при $p > 0,05$. Таким образом, нами не выявлено какой-либо зависимости развития эндогенной интоксикации от возраста пациентов зоонозным кожным лейшманиозом, где в первую очередь влияло клиническое течение самого дерматоза.

Таблица 5.4.

Зависимость СЭИ от возраста больных ЗКЛ

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013
Больные до 20 лет (n=21)	35,6±1,55	0,916±0,024*
Больные от 20 до 30 лет (n=43)	36,2±1,48*	0,934±0,019*
Больные от 30 до 40 лет (n=15)	36,3±2,63*	0,937±0,029*
Больные от 40 до 50 лет (n=21)	37,9±2,31*	0,879±0,037*
Больные старше 50 лет (n=20)	35,7±1,90*	0,939±0,019*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Как любой патологический процесс, связанный с распадом тканей (образованием лейшманиозных язв), длительность существования патологического процесса должна сказываться на выраженности развивающегося СЭИ, ввиду чего нами был проведен анализ взаимосвязи эндогенной интоксикации с длительностью течения кожно-патологического процесса и результаты отображены в таблице 5.5. Как показали проведенные исследования, при длительности существования кожно-патологического процесса до 30 дней показатели ССЭ и СМП не имели достоверных различий по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы.

Таблица 5.5.
Зависимость эндогенной интоксикации от длительности существования зоонозного кожного лейшманиоза

Обследованные группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,45	0,215±0,013
7-30 дней (n=30)	30,4±0,78	0,891±0,014*
31-45 дней (n=77)	40,0±1,07*	0,949±0,015*
46-60 дней (n=13)	51,5±1,31*	1,027±0,031*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

С повышением длительности заболевания повышение значений ССЭ и СМП принимают значимый характер как в группе больных ЗКЛ с длительностью 31-45 дней, так и в группе 46-60 дней, что говорит о том, что с увеличением сроков сохранения патологических высыпаний ЗКЛ нарастает выраженность эндогенной интоксикации.

Далее были проанализированы данные, касающиеся возможности развития эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от количества образовавшихся лейшманиозных язв, что нашло свое отображение в таблице 5.6.

Как показали проведенные исследования, уже на ранних этапах развития зоонозного кожного лейшманиоза, даже при минимальных проявлениях заболевания, не говоря уже об осложненных его формах, появляются признаки эндогенной интоксикации, которые и определяют дальнейшее течение кожно-патологического процесса.

Таблица 5.6.
Зависимость эндогенной интоксикации от количества лейшманиозных язв

Количество язв	Показатели СЭИ	
	ССЭ (%)	СМП (ед.экст.)
Контрольная группа (n=22)	29,6±1,69	0,215±0,003
1 (n=41)	31,6±0,96	0,918±0,013*
2 (n=13)	33,4±2,51	0,924±0,021*
3 (n=21)	38,5±1,46*	0,983±0,032*
4 (n=26)	46,0±1,22*	0,899±0,021*
5 и более (n=16)	51,7±1,12*	1,044±0,045*

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы при $p < 0,05$.

Правильная оценка эндогенной интоксикации и проведение соответствующей корригирующей терапии, несомненно, скажется на общем течении и исходе зоонозного кожного лейшманиоза.

Таким образом, современное течение зоонозного кожного лейшманиоза характеризуется учащением осложненных форм заболевания, связанное с функционированием иммунной системы (состояние вторичного иммунодефицита), включением в воспалительный процесс целого каскада цитокиновых нарушений, в частности, понижение концентрации противовоспалительного цитокина – ИЛ-4, и соответственно, повышение провоспалительного цитокина ФНО-альфа, которые определяют Th2-иммунный ответ, опосредованно влияя на тяжесть течения лейшманиозного процесса, который характеризуется не только осложненными формами ЗКЛ, но и выраженностью эндогенной интоксикации, которая должна учитываться при разработке патогенетически обоснованного метода терапии данного заболевания включением препарата системной энзимотерапии.

3.5. Результаты молекулярно-генетического анализа генов цитохрома P-450 у больных зоонозным кожным лейшманиозом

На сегодняшний день имеется множество данных, указывающих на то, что каждый организм реагирует индивидуально на химические воздействия, включая прием лекарственных препаратов, что указывает на то, что в зависимости от генетических особенностей различные люди могут проявлять разную резистентность или чувствительность к медикаментам, при этом под влиянием генов происходит детерминация ответа организма на лекарства посредством кодирования протеинов, регулирующие метаболизм ксенобиотиков и попадания их в клеточное пространство, поэтому, изучение генетических особенностей может позволить в установлении индивидуальном реагировании организма на попавшее лекарства, при этом эффект от фармакотерапии во многом зависит от таких возрастных, гендерных, этнических показателей, от состояния организма, питания, наличия коморбидной патологии и генетического полиморфизма. Определение полиморфизма в генах способствует не только детальному анализа патологического состояния, но и также в разработке оптимальной методики

осуществления фармакотерапии учитывая индивидуальные особенности больного согласно персонализированной фармакотерапии, повышая эффект от лечения и предоставляя экономическую значимость.

Данные различия реакции на проводимое лечение, в основном связаны с уровнем активности биотрансформирования лекарств в печени под влиянием цитохрома P450, при этом стоит отметить, регуляция последнего осуществляется геном CYP2D6, локализованный в гепатоцитат и участвующий в метаболизме около 40 различных препаратов.

Под влиянием цитохрома P450 осуществляется метаболизм антидепрессантов, бета-блокаторов и других препаратов, кроме этого, под влиянием данного фермента осуществляется реакция катализа, при этом при наличии генов CYP2D6 с другими семействами генов, имеющая около 90 известных аллелей, наблюдается полиморфная ассоциация, что приводит к повышению или понижению скорости метаболизма различных препаратов, так например, под влиянием данного гена происходит регуляция статинов, изучение которого является важным при выборе препаратов у конкретного больного.

Биотрансфармационные особенности цитохрома P450 могут проявляться по-разному: в одних случаях это может привести к увеличенному выведению (стимуляция), в других — к замедлению (ингибция) метаболизма лекарственных препаратов, при котором ксенобиотики могут проявляет токсическое влияние на гепатоциты, в связи чем анализ полиморфизма главного гена CYP2D6 может помочь в определении оптимальной дозы препаратов в конкретном случае пациентов с учетом индивидуальных особенностей пациента.

При вариации гена CYP2D6 100C-T (G/A) наблюдается повышение деятельности P450 и располагается на 1 экзониде, в результате чего, данная вариация гена передается аутросомно-рецессивным путем с замещением

аминокислоты пролин на серин (р.Pro34Ser), в результате чего метаболизм препарата уменьшается.

У людей с гетерозиготным или гомозиготным генотипом CYP2D6 с полиморфизмом С>Т отмечается сниженная активность фермента, что снижает скорость метаболизма препарата и увеличивает вероятность токсического влияния лекарства на организм.

На были обследованы 90 пациентов с сельским типом КЛ и 20 пациентов группы контроля, при этом средний возраст больных был равен $30,5 \pm 2,7$ лет. Изолированная ДНК из периферической венозной крови была получена с использованием набора "Рибо-Прен" от AmpliSens (Россия), а затем её концентрация и качество были оценены при помощи спектрофотометра от Shimadzu Biotech (Япония) и электрофореза на 1% агаровом геле, результаты которого указаны на рис. 1 и 2.

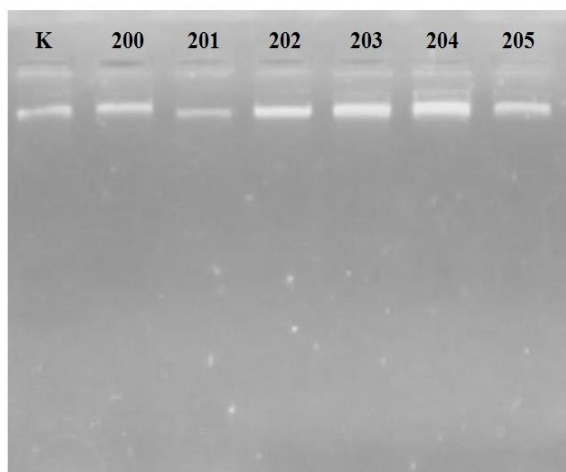


Рис.5.1. Распределение ДНК больных кожным лейшманиозом и лиц контрольной группы (К) на 1% агаровом геле.

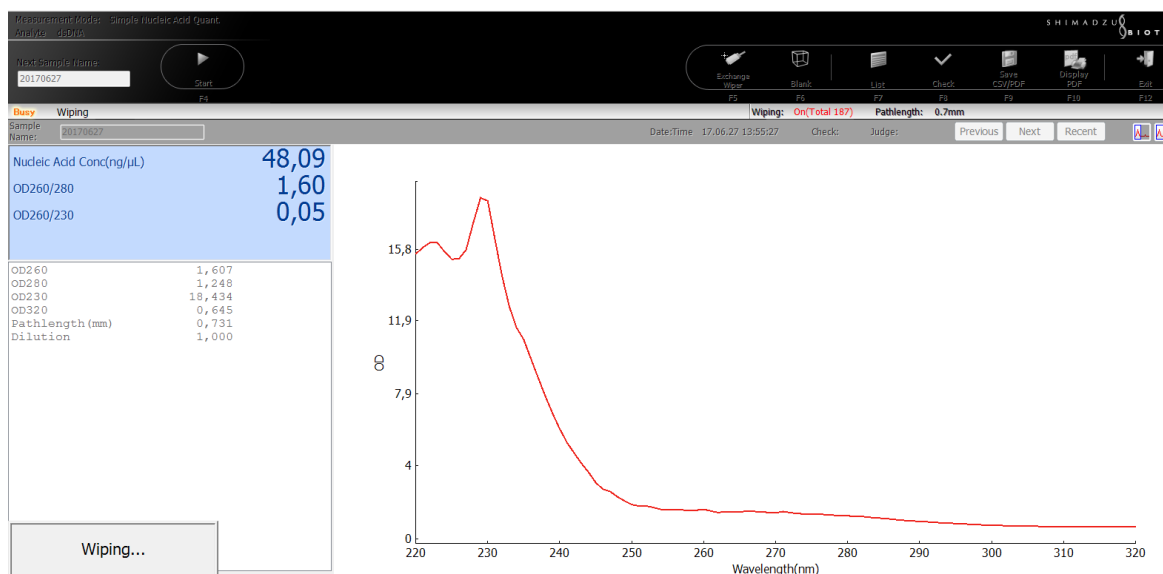


Рис. 5.2. Результаты качества проведения спектрофотометрии у больных кожным лейшманиозом

Для определения гена CYP2D6 с помощью амплификационного метода применяли набор ПЦР core (Isogen, РФ), в ходе которого был использован метод денатурации при 94°C в течение 5 мин, 40 циклов при 94°C 25сек, при 62°C 25 сек, при 72°C 40 сек и при окончании 72°C 5 мин, а процесс амплификации ПЦР осуществляли с помощью метода электрофореза на 2% агаровом геле с выделением 271 пар нуклеотидов (рис. 5.3).

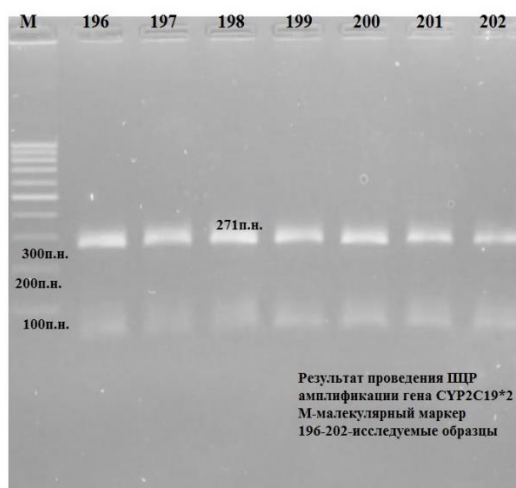


Рис. 5.3. Распределение гена CYP2D6 на 2% агаровом геле (М – маркер)

Полиморфизм генотипа CYP2D6'10 100C>T был проанализирован с использованием фермента ASuHP1 рестриктазы, оптимизированный в ходе осуществления исследований, при этом рестрикция осуществлялась при 37°C в течение 16 часов с последующим переносом веществ на 8% полиакриламидный гель и проводились дальнейшие исследования и интерпретация результатов (рис. 5.4).

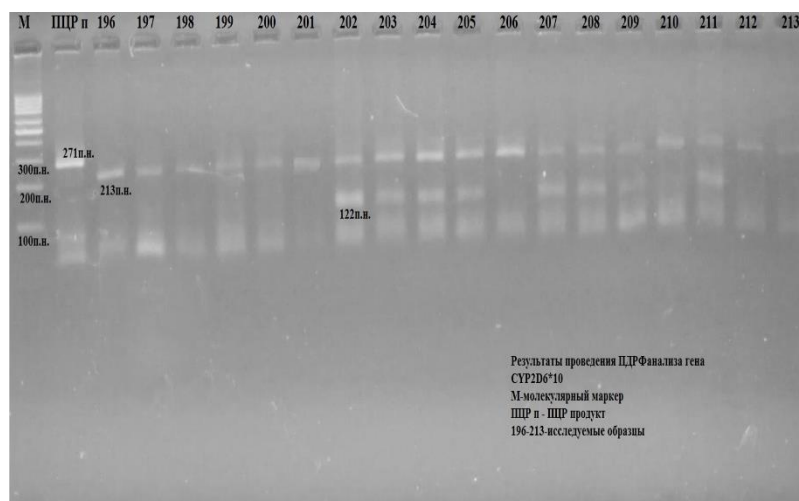


Рис. 5.4. Результаты рестрикции полиморфизма CYP2D6'10 100C>T

На основании осуществленной рестрикции было определено при генотипе СС 212 и 58 парных нуклеотидов, при генотипе ТТ – 122 и 101 парных нуклеотидов и при генотипе СТ – 58, 101,122 и 213 парных нуклеотидов.

На основании полученных результатов определения полиморфизма гена CYP2D6'10 100C>T, у 29 больных с кожной формой лейшманиоза, составивших 71% отмечалось наличие нормального генотипа СС, у 12 пациентов, составивших 29%, отмечалось наличие генотипа СТ, причем ни у одного из пациентов нами не было обнаружено наличие мутационного гена ТТ, при этом С-аллели определялись у 41 пациентов, составившие 77% исследованных, а Т-аллели у 12 пациентов, составившие 23%, следовательно, генотип СС был обнаружен в 2,4 раза чаще, чем ТТ-генотип, а преобладание аллелей С проявилось приблизительно в 3,4 раза чаще, чем аллели Т (рис. 5.5,

5.6, 6.6). У 10 больных группы контроля, составивших 45,4% отмечалось наличие нормального генотипа СС, у 12 пациентов, составивших 54,6%, отмечалось наличие генотипа СТ, при этом вариация генотипа ТТ не определялась. Анализируя результаты пациентов с лейшманиозом и сравнивая их с данными группы контроля, можно заметить, что частота встречаемости гетерозиготы СТ была выше в 1,9 раза, а гетерозиготы ТТ - в 1,2 раза.

В исследованной общей группе (90 пациентов) полиморфизм гена CYP2D6 определялся следующим образом: у 68 пациентов (75,5%) было обнаружено наличие генотипа СС, у 20 человек (22,2%) - генотипа СТ, а у 2 пациентов (2,3%) - генотипа ТТ, при этом следует отметить, что данным литературных источников, нормальный генотип СС определялся у 63% населения, мутантный генотип ТТ - у 10% населения, а генотип СТ - у 27% населения, в то время как у населения Средней Азии мутантный генотип ТТ встречается от 3,9% до 35% исследуемых. На основании осуществленного анализа пациентов с кожным лейшманиозом по гену CYP2D6 была определена снижение деятельности цитохрома Р450 на 29%, что обуславливает снижение фармакотерапии, резистентность организма и развитию токсических осложнений при применении ксенобиотиков, что указывает о необходимости назначения индукторов цитохрома Р450 у данной категории больных.

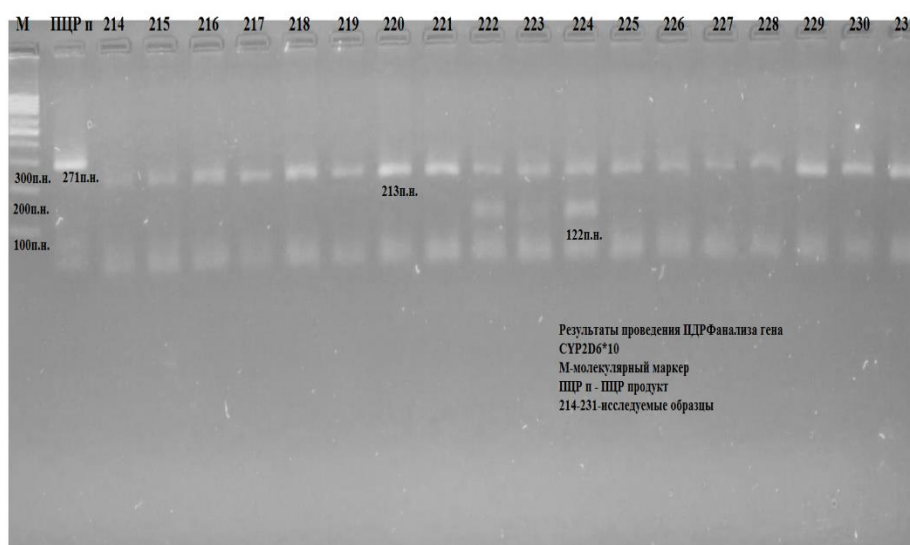


Рис.5.5. Результаты рестрикции полиморфизма CYP2D6*10 100 С>Т



Рис.5.6. Результаты рестрикции полиморфизма CYP2D6*10 100 C>T

Учитывая генетическую предрасположенность системы P450, при назначении препарата важно определить характерные индукторные или ингибиторные свойства препарата, что безусловно, отразится на терапевтической эффективности этого препарата, так как применяемые при терапии лейшманиоза медикаменты обладают высокую токсичность и риск развития осложнений.

При распределении генотипов по полиморфизму 100 CYP2D6, представленные в таблице, определено что частота встречаемости С аллеля дикого типа была равна 74%, а минорного аллеля Т-26% (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Частота генотипов по варианту CYP2D6 100C>T (n=90)

Частота генотипов по варианту CYP2D6 100C>T	Количество больных	
	абс.	%
СС	68	75,5%
СТ	20	22,2%
ТТ	2	2,3%

С-аллель	67	74%
Т-аллель	23	26%
Всего	90	100,0%

У пациентов с кожным лейшманиозом частота встречаемости аллелей С превышала аллели Т в 3,4 раза, что свидетельствует о особенностях метаболизма лекарств, используемых в терапии этой болезни, а выявленное у 34,1% пациентов гена CYP2D6 доказывает понижение биотрансформирование ксенобиотиков в организме, наличия СЭИ и учащением развития осложненных форм дерматоза, что требует проведения соответствующей терапии (использования вобэнзима в качестве индуктора цитохрома Р-450).

Таким образом, проведенные исследования указывают на важность полученных результатов, так как объясняют патогенез развития осложненных форм кожного лейшманиоза и возникновение случаев резистентности к проводимой терапии у данных пациентов при лечении и указываются пути патогенетической терапии больных указанным трансмиссивным заболеванием, через активацию системы цитохрома Р450.

ГЛАВА IV. ДИНАМИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И ЦИТОКИНОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С У БОЛЬНЫХ ЗООНОЗНЫМ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗЦОМ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ

Проведенные исследования указали, что кожный лейшманиоз характеризуется образованием специфических язв, нередко с осложнениями, сопровождающиеся выраженными иммунологическими нарушениями, которые могут приводить к развитию эндогенной интоксикации, вместе с установленным этиологическим фактором. Необходимо согласиться с тем, что эндогенная интоксикация является одной из главных составляющих воспалительно-деструктивного патологического процесса в организме, что,

несомненно, требует своей коррекции, так как в противном случае может развиваться торпидность и устойчивость в отношении проводимой терапии.

Как указывают литературные источники, при некоторых кожных заболеваниях, включая псориаз [116], экзему [84] и другие состояния наблюдается развитие СЭИ, что усложняет течение болезни и повышает резистентность к проводимому лечению [20,107,114].

Имеются разнообразие препаратов, цель которых заключается в устранении экзо- или эндогенной интоксикации, причем некоторые из них направлены на предотвращение вторжения токсинов, другие стимулируют функции органов, ответственных за их инактивацию. Кроме этого имеются препараты, которые увеличивают выведение токсинов, а также те, которые прямо устраняют их из организма. Кроме того, в лечении СЭИ у пациентов с кожными заболеваниями широко применяются растительные энтеросорбенты на подобии полифепана, личносорба, микроцеля [114], фитопрепарата катрела, а также аллохола, фестала и эубиотиков [25].

Нами использован метод системной энзимотерапии (СЭТ) в комбинации со стандартным лечением (макролид Рокситромицин как этиотропный препарат), причем в качестве препарата СЭТ был применен вобэнзим.

Необходимо отметить, что при применении энзимных препаратов все компоненты подбирались таким образом, чтобы повысить эффективность синергизма, так препарат вобэнзим содержал в своем составе трипсин, папаин и бромелаин, оказывающие положительный эффект терапии. Из-за того, что препараты СЭТ покрыты кислотоустойчивой оболочкой, растворение их происходит в тонком кишечнике.

При назначении энзимных препаратов важно обратить внимание на правильную схему их приема, так как они должны приниматься натощак, не менее чем 40 минут до еды, при этом таблетки следует проглатывать целиком и запивать большим количеством воды (не менее 200-250 мл). В нашем исследовании вобэнзим назначался в дозе 3 таблеток 3 раза в день в течение

20 дней, и в зависимости от метода фармакотерапии пациенты с ЗКЛ были разделены на две группы, у первой группы (I группа), состоящая из 57 пациентов, применяли стандартное лечение, а у второй группы (II группа), которая состояла из 63 пациентов применяли комбинированную схему терапии, включающая применение препарата вобэнзима в дозе 3 таблеток 3 раза в день в течение 20 дней.

Эффективность лечения оценивалась по таким критериям, как период очистки лейшманийного очага от гнойно-некротических образований, наличие паразитологического выздоровления, эпителизация язв, а также полное исчезновение осложнений при ЗКЛ (таблица 7.1) под контролем бактериологического метода исследования в начале, через 10-20-30 дней лечения. По результатам исследования, если в начале терапии у всех пациентов (100%) обеих групп выявлялся возбудитель, то на 10 день в I группе возбудитель определялся в 29 случаях (50,8%), в то время как в II группе только в 19% случаях, на 20 день- в первой группе у 7 (12,3%), а во второй группе в 2 (3,2%) случаях, на 30 день- в первой группе у 2 (3,5%), а во второй группе у всех пациентов результат был отрицательным, что указывает о полном выздоровлении и терапевтическим эффектом в более быстрые сроки у пациентов II группы, которые получали комплексную терапию.

Таблица 7.1

**Зависимость срока очищения лейшманиозных язв от давности
заболевания**

Давность заболевания, сутки	1 группа (n=57)	2 группа (n=63)	P
7-30	6,25±0,16	4,7±0,13	<0,001
31-45	9,7±0,27	6,15±0,27	<0,001

На фоне проведенной терапии отмечалось уменьшение всех признаков с эпителизацией очагов, причем у пациентов II группы, которые получали комплексную терапию, отмечалось более быстрое заживление, а именно, на

23,6±1,91 сутки по сравнению с пациентами I группы, у которых данный процесс наблюдался на 29,1±1,55 сутки ($p < 0,05$).

Остальные показатели сравнительной эффективности представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2

Сроки полного заживления язв в зависимости от клинических форм зоонозного кожного лейшманиоза (сутки)

Давность заболевания, сутки	I группа (n=57)	II группа (n=63)	P
Лейшманиомы	20,5±1,91	16,1±0,97	<0,05
Изъязвленные лейшманиомы	25,6±1,27	20,6±2,03	<0,05
Лейшманиомы с лимфангитами и лимфаденитами	27,2±2,54	22,6±2,78	<0,05
Лейшманиомы с бугорками обсеменения	29,1±1,55	23,6±1,91	<0,05

Было выявлено, что процесс заживления язв, вызванных лейшманиозом, зависело от их местоположения, размера и клинического течения ЗКЛ, при этом при нахождении язвы на разгибательной поверхности конечностей, особенно в области суставов, то сроки очищения от гнойно-некротических образований, эпителизации и образования рубцов замедлялись, в особенности на конечностях, а при локализации на лице и шее сроки очищения укорачивался, что скорее всего связано с процессом травматизации данной области. Более выраженный терапевтический эффект у больных ЗКЛ, получавших дополнительно препарата вобэнзим, объясняется в значительном снижении уровня эндогенной интоксикации, данные которых представлены в таблице 7.3. (исследования проводились сразу после окончания лечения).

Таблица 7.3.

Динамика показателей СЭИ у больных зоонозным кожным лейшманиозом в процессе проводимой терапии

Наблюдаемые группы	Показатели СЭИ	
	ССЭ, %	СМП, ед.экст.
I группа (стандартное лечение)		
До лечения	39,2±1,34	0,926±0,006
После лечения	33,2±2,52*	0,515±0,008
II группа (стандартное лечение в сочетании с вобэнзимом)		
До лечения	38,6±1,25	0,959±0,016
После лечения	27,1±1,16*	0,185±0,001*
Контрольная группа	29,6±1,71	0,215±0,003

Примечание: * - различия относительно данных до и после лечения при $p < 0,05$.

Как указывалось, препараты системной энзимотерапии способны оказывать иммуномодулирующий эффект, ввиду чего были проанализированы данные по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных зоонозным кожным лейшманиозом пролеченных разработанным методом, включающей препарат Вобэнзим. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4

Динамика иммунологических показателей у больных зоонозным кожным лейшманиозом леченных системной энзимотерапией

Показатели иммунитета	Контроль	Больные ЗКЛ	
		I группа (n=42)	II группа (n=42)
Лимфоциты, %	32,3±0,75	42,4±2,15	45,4±2,18
		40,5±1,30	26,4±0,73*
CD3-клетки, %	58,3±0,75	37,9±1,64	36,1±1,86
		42,0±0,67*	50,1±0,72*
CD19-клетки, %	16,6±0,36	32,0±2,17	30,8±2,00
		31,1±0,66	17,0±0,49*
CD4-клетки, %	42,6±0,50	33,7±0,11	32,8±0,51
		35,1±0,45	40,2±0,82*

CD8-клетки, %	16,1±0,43	29,5±1,40	28,9±1,67
		27,4±0,57	17,1±0,48*
ИРИ	2,65±0,06	1,14±0,04	1,13±0,04
		1,18±0,07	2,35±0,11*
IgA, г/л	2,4±0,05	0,55±0,02	0,56±0,02
		1,51±0,02*	1,69±0,01*
IgM, г/л	1,4±0,06	1,79±0,07	1,72±0,08
		2,0±0,02	2,4±0,01
IgG, г/л	12,1±0,28	28,4±1,18	26,3±1,31
		20,1±0,89*	10,2±0,78*
ЦИК, у.е.	14,0±0,50	35,8±1,65	35,7±1,53
		27,2±0,14*	15,5±1,18*

Примечание: в числителе указаны данные до лечения, в знаменателе – после лечения; * - достоверность различий при $p < 0,05$.

Как показали представленные данные по динамике иммунологических показателей среди больных зоонозным кожным лейшманиозом, получавшие две методики лечения, во II группе пациентов были выявлены значительное положительное влияние вобэнзима на показатели иммунного статуса. Так, в I группе больных иммунорегуляторный индекс практически не отличался до и после проведенного лечения: $1,14 \pm 0,04$ и $1,18 \pm 0,07$ при $p > 0,05$.

Во II группе пациентов ЗКЛ повышение значений ИРИ уже имели достоверный характер по сравнению с исходным уровнем до проводимого лечения: $1,13 \pm 0,04$ и $2,35 \pm 0,11$, соответственно при $p < 0,05$. В группе больных ЗКЛ, получавших вобэнзим, отмечалось достоверное повышение активности клеточного звена иммунитета и снижение активности гуморального звена иммунитета, что, по-видимому, было связано с уменьшением секреции В-клетками определенных цитокинов. Динамика такого показателя, как ЦИК, указывающего на факт развития эндотоксемии, причем в обеих группах данный показатель после проведенного лечения снижался по сравнению с исходным уровнем: при I группе – с $35,8 \pm 1,65$ у.е. до $27,2 \pm 0,94$ у.е. при

$p < 0,05$; при II группе – с $35,7 \pm 1,53$ у.е. до $15,5 \pm 1,18$ у.е. Это указывает на то, что, несмотря на методику лечения, положительная динамика в большей или меньшей степени все же приводит к уменьшению признаков эндогенной интоксикации, так как в обоих случаях применяется этиотропное лечение макролидом рокситромицин.

Таким образом, вобэнзим оказывает выраженный иммуномодулирующий эффект при его применении у больных зоонозным кожным лейшманиозом, чем и объясняется больший положительный эффект у больных второй группы больных указанным дерматозом.

Далее, естественно, нами были проанализированы данные, касающиеся уровня цитокинов (ИЛ-4 и ФНО-альфа) у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от методики лечения и результаты этих исследований представлены в таблице 7.5.

Таблица 7.5.
Динамика содержания цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом в зависимости от методики лечения

Цитокины	Контроль	Больные ЗКЛ	
		I группа (n=30)	II группа (n=31)
ИЛ-4, пг/мл	$1,9 \pm 0,10$	$2,47 \pm 0,58$	$2,39 \pm 0,62$
		$2,98 \pm 0,75$	$4,15 \pm 0,33^*$
ФНО- α , пг/мл	$5,3 \pm 0,26$	$12,44 \pm 1,41$	$13,80 \pm 1,44$
		$10,13 \pm 1,75^*$	$6,31 \pm 0,73^{**}$

Примечание: * - достоверность различий до и после лечения в наблюдаемых двух группа больных при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$.

Проводимое лечение приводит к нормализации показателей цитокинов (ИЛ-4 и ФНО-альфа), хотя если у больных I группы - это лишь некоторая положительная динамика, то у больных ЗКЛ II группы – достоверные изменения содержания изученных про- и противовоспалительных цитокинов (достоверное повышение ИЛ-4 и достоверное понижение содержания ФНО-

α), указывающих и подтверждающих противовоспалительное и иммуномодулирующее действие вобэнзима при его использовании у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Использование системной энзимотерапии в сочетании с другими лекарствами помогает снизить их нежелательные эффекты, ограничить неблагоприятное воздействие на органы, поддерживать гомеостаз, иммунную функцию и другие процессы.

Таким образом, применение системной энзимотерапии, в частности, препарата Вобэнзим, в комплексном лечении различных клинических форм зоонозного кожного лейшманиоза имеет свое патогенетическое обоснование, что способствует более быстрому разрешению клинических проявлений заболевания и уменьшению развития различных осложнений и выраженности рубцовой атрофии кожи, что обуславливается нормализующим влиянием Контаба на показатели иммунного и цитокинового статуса, а также уменьшению выраженности эндогенной интоксикации. Кроме того, необходимо отметить и такие важные клинические признаки зоонозного кожного лейшманиоза, которые также устраняются при применении препарата вобэнзим (отечность и инфильтрация очагов поражения, а также наличие субъективных ощущений). Простота использования и выраженный терапевтический эффект являются залогом широкого использования разработанного метода лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день в Центрально Азиатских странах висцеральная и городская (кожная) формы лейшманиоза, поражающие внутренние органы и кожу, почти полностью побеждены, однако зоонозная форма кожного лейшманиоза (ЗКЛ) все еще остается одной из проблемных задач медицины. Согласно авторам, наибольшее количество случаев ЗКЛ в нашей стране отмечается в Бухарской, Кашкадарьинской и Хорезмских областях, где каждый год регистрируются десятки, а то и сотни новых случаев этого

заболевания [1, 2, 7, 13, 22, 61], при этом интенсивность проявления эпизодов в данных местностях различается, а заболеваемость населения имеет свои особенности в каждом из них, обусловленная географическим расположением населенных пунктов, наличием естественных очагов инфекций, уровнем контакта людей с этими очагами и уровнем иммунной защиты [35, 46, 56, 65, 77, 78, 79].

Согласно данным эпидемиологического анализа данной патологии, заболеваемость кожным лейшманиозом имеет определенную сезонность, при этом первые случаи начинают регистрироваться в конце мая, после чего заболеваемость растет, достигая пика в сентябре-октябре, а затем постепенно снижается, а в декабре и январе отмечаются лишь отдельные случаи заболевания, причем это, как правило, поздние обращения больных за медицинской помощью [7, 21, 51, 52, 86], кроме этого, важно отметить, что показатели заболеваемости кожным лейшманиозом может влиять на распространение висцеральной формы лейшманиоза, которая также зафиксирована на территории Узбекистана [13].

У кожного лейшманиоза имеется инкубационный период, колеблющийся от нескольких суток до 3-4 недель, а иногда может достигать и 1-2 месяцев [40, 86, 87, 88].

Отмечается постепенное изменение возрастного контингента больных кожным лейшманиозом, так если в конце прошлого века преобладали дети, в последние годы большинство случаев приходится на взрослое население, составляя от 75 до 90% от общего числа.

Важно отметить, что характерным клиническим проявлением кожного лейшманиоза считаются наличие специфических язв, число которых может значительно различаться, так, например, согласно данным Н.Ф. Родякина [86], количество язв в одном больном может достигать 11,4, а по мнению А.Ш. Ваисова [21], количество язв в среднем равно 4,2, в то время как по данным исследований М.К. Шарипова и его коллег [37] установили о наличии 1-3 язв

у 80% больных с ЗКЛ, при этом при этом в настоящее время в качестве терапии кожной формы лейшманиоза применяют различную методику, включая химиотерапевтическую, хирургическое вмешательство, иммунобиологические препараты и другие [121, 127,135,139,140,147].

В большинстве случаев достигается терапевтический эффект, хотя 30-40% пациентов остаются лейшманиозные язвы с присоединением клинических проявлений, характеризующих осложненные формы дерматоза и, в конечном счете, процесс заканчивается образованием рубца.

Таким образом, существуют самые разнообразные методы терапии кожного лейшманиоза, как системного, так и местного применения, которые оказывают в определенной степени этиотропное и клиническое воздействие, хотя могут возникать явления металеишманиоза, которые зависят от исходной клинической картины кожного лейшманиоза, ввиду чего продолжается разработка патогенетически обоснованных, комплексных методов терапии, так как необходимо учесть и выраженность остаточной рубцовой атрофии кожи после перенесенного кожного лейшманиоза.

Для решения важнейших проблем кожного лейшманиоза, особенно лечения, продолжаются исследования и одним из приоритетных направлений является использование препаратов системной энзимотерапии. Одной из основных задач современной фармакотерапии является подбор и разработка препарата, имеющий высокий фармакологический эффект, низкую частоту неблагоприятных эффектов, повышенный уровень переносимости.

Таким образом, в настоящем исследовании проанализированы данные, касающиеся изучения показателей иммунного и цитокинового статуса, эндогенной интоксикации в сопоставлении с клиническими вариантами зоонозного кожного лейшманиоза, что позволяет целенаправленно использовать патогенетически обоснованные средства системной энзимотерапии, в частности, препарат вобэнзим.

Для решения поставленных задач была определена выборка из 120 больных зоонозным кожным лейшманиозом, являющихся жителями Бухарской области Республики Узбекистан. Наибольшее число больных зоонозным кожным лейшманиозом являлись жителями Каракульского, Каганского и Ромитанского районов Бухарской области. Несмотря на то, что среди жителей г. Бухары и Бухарского района было выявлено наибольшее количество больных (22,5%), при тщательном выяснении было установлено, что в силу своих профессиональных занятий они находились в эндемических районах Караулского и Коганского туманов.

В среднем изъязвление лейшманиом отмечалось на 15-20 сутки с момента появления бугорков. В последующем развивались соответствующие проявления лимфангита, лимфаденита, бугорков обсеменения и сочетание указанных клинических признаков заболевания.

По клиническим формам больные были распределены следующим образом: изъязвленные лейшманиомы без осложнений (1 группа) были выявлены у 38 (31,7%) больных; лейшманиомы с явлениями лимфангитов и лимфаденитов – у 28 (23,3%) больных (2 группа); лейшманиомы с бугорками обсеменения – у 25 (20,8%) больных (3 группа); лейшманиомы с явлениями лимфангита и бугорками обсеменения – у 29 (24,2%) больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Большинство больных зоонозным кожным лейшманиозом находились в молодом, трудоспособном возрасте, что подтверждает актуальность данной проблемы, так как заболевания приводит к частичной потере трудоспособности и в последующем к развитию косметических дефектов любой локализации.

Наибольшее количество пациентов (89,2%) имели давность заболевания более 45 дней, что указывает на позднюю обращаемость пациентов к врачам-дерматологам и как следствие, развитие торпидности в отношении последующего лечения.

При обследовании больных были выявлены язвенные поражения кожи овальной или чаще неправильной формы. Как правило, поверхность дна этих язв была неровной и глубокой, имела белесоватый оттенок с серозно-гнойным отделяемым. Вокруг язв выявлялся плотный специфический инфильтрат ярко-красного, синюшного цвета, резко отграниченный от здоровой кожи. В большинстве случаев инфильтрат имел валикообразный характер с своеобразным ободком.

Нами было выявлено, что по характеру краевого инфильтрата можно предполагать длительность существования кожно-патологического процесса. Так, на ранних этапах заболевания края указанного инфильтрата имеют ровный, отечный характер, причем с увеличением продолжительности заболевания края инфильтрата приобретают неровный, бугристый характер.

У большинства больных были выявлены единичные (2-3 элемента) лейшманиомы, только у одного пациента насчитывалось 13 лейшманиозных язв. Следует указать, что в литературе описаны случаи, когда у одного больного насчитывалось более 3-х десятков язв [137,143,244].

Описанные классические локализации лейшманиозных язв на открытых участках сохраняются и представлены в нашей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом, причем локализация кожно-патологического процесса в определенной степени определяет клиническое течение дерматоза. Так, если лейшманиомы располагались на коже головы, язвы имели весьма глубокий характер, что в последующем приводило к развитию выраженных рубцов. На коже туловища язвы также имели крупные и глубокие размеры со скудным гнойным отделяемым. Лейшманиозные язвы на конечностях характеризовались меньшими размерами, но обильными гнойными отделяемыми. Именно при локализации лейшманиозных язв на коже нижних и верхних конечностях развиваются признаки лимфангиитов и лимфаденитов, что складывается, согласно литературным данным, в симптомокомплекс – Остро-некротизирующая форма кожного лейшманиоза [142,149,150].

Необходимо указать, что важным диагностическим и прогностическим моментом является тот факт, что при лимфаденитах не выявлено нами их изъязвлений, при анализе данных проявлений в области подколенных и паховых лимфатических узлов.

У 25 больных выявлено образование вокруг лейшманиозных язв специфических бугорков обсеменения, которые были представлены бугорками в самой коже на расстоянии 0,5-1 см от самой лейшманиозной язвы.

Как видно по клиническим вариантам течения зоонозного кожного лейшманиоза каждый клинический случай дерматоза строго индивидуален не только по формам, но и по характеру возникающих осложнений, которые обусловлены преморбидным состоянием самих пациентов. Возникающие осложнения, выраженность их клинических проявлений в конечном счете приводит к различным косметическим дефектам, иногда к довольно выраженным, что значительно снижает качество жизни пациентов.

Для предотвращения развития осложнений при ЗКЛ необходимо изучение патогенетических механизмов этого заболевания. Это включает анализ состояния иммунной и цитокиновой системы, а также оценку вероятности развития признаков эндогенной интоксикации. Эти факторы определяют дальнейшее прогрессирование кожно-патологического процесса и влияют на эффективность проводимого лечения [140].

В связи с этим в настоящем исследовании предусматривалось изучение состояния иммунного и цитокинового статуса, показателей эндогенной интоксикации в сопоставлении с клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза, что позволило разработать патогенетически обоснованный метод терапии данного дерматоза, с широким его применением в амбулаторных условиях и использование препарата системной энзимотерапии – Вобэнзим.

Нужно подчеркнуть, что состояние иммунной системы во многом определяет клиническое течение любого заболевания, по этой причине было

проведено изучение основных показателей данной системы у 120 больных с различными клиническими формами зоонозного кожного лейшманиоза в сопоставлении с аналогичными показателями лиц контрольной группы (19 практически здоровых лиц).

Нами было выявлено, что среди больных зоонозным кожным лейшманиозом отмечается угнетение клеточного и повышение гуморального звеньев иммунитета, а именно, было выявлено достоверное повышение количества В-лимфоцитов по сравнению с данными контрольной группы: $31,5 \pm 1,22\%$ и $16,6 \pm 0,23\%$, соответственно при $p < 0,05$. Показатель клеточного звена, а именно содержание Т-лимфоцитов у больных зоонозным кожным лейшманиозом было достоверно понижено и составляло $38,3 \pm 1,16\%$ против $58,3 \pm 0,78\%$ в контрольной группе при $P < 0,05$. Дефицит Т-клеточного звена иммунитета отображался и в их субпопуляции, когда отмечалось соответствующее снижение уровня Т-хелперов ($20,2 \pm 0,56\%$ против $38,5 \pm 0,50\%$ в контроле при $p < 0,05$) и повышение уровня Т-супрессоров ($38,0 \pm 1,01\%$ против $18,9 \pm 0,43\%$ в контроле при $p < 0,05$). Такое состояние показателей субпопуляции Т-лимфоцитов несомненно сказалось на значениях иммунорегуляторного индекса, который среди больных зоонозным кожным лейшманиозом составил $0,58 \pm 0,02$ против $2,06 \pm 0,06$ в контроле при $P < 0,05$. Понижение иммунорегуляторного индекса примерно в 4 раза у больных зоонозным кожным лейшманиозом является убедительным доказательством наличия иммунодефицитного состояния при указанном дерматозе, что согласуется с имеющимися литературными данными [21, 58, 111, 134].

Значения гуморального звена иммунитета имели неоднородный характер и основные изменения касались IgA и IgG, которые у больных зоонозным кожным лейшманиозом были изменены, причем содержание IgA было пониженным по сравнению с контрольной группой: $0,55 \pm 0,01$ г/л и $2,31 \pm 0,05$ г/л, соответственно при $p < 0,05$, а содержание IgG, наоборот, повышенным – $27,7 \pm 0,72$ г/л против $12,1 \pm 0,28$ г/л в контроле при $P < 0,05$.

Следует указать, что такая иммунологическая характеристика свойственна для большинства заболеваний, имеющих установленный возбудитель заболевания и развивающийся в последующем гнойно-некротический процесс [32, 53, 57, 69, 76, 88, 113, 121]. По этой причине нами выявлена соответствующая картина со стороны основных иммуноглобулинов.

Важным диагностическим и прогностическим моментом является изучение циркулирующих иммунных комплексов, которые в общей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом были повышены примерно в 2,5 раза и составляли $35,4 \pm 0,96$ у.е. против $14,1 \pm 0,30$ у.е. в контрольной группе при $p < 0,05$. Эти данные о развитии эндогенной интоксикации у больных зоонозным кожным лейшманиозом были в последующем подтверждены изучением дополнительных показателей, характеризующих уровень развившейся эндогенной интоксикации, что было отмечено при аналогичных исследованиях при других кожных заболеваниях [10, 25, 84, 116].

По результатам данных, при ЗКЛ наблюдается снижение активности клеточных звеньев иммунной системы и повышение активности гуморальных звеньев. Наличие гнойно-некротического процесса у пациентов зоонозным кожным лейшманиозом, длительность его существования несомненно сказывается на выраженности иммунологических нарушений, что было подтверждено полученные данные среди больных, разделенных на 3 группы: 1 группа – длительность заболевания от 7 до 30 дней; 2 группа – длительность заболевания от 31 до 45 дней; 3 группа – длительность заболевания – от 46 до 60 дней. Было отмечено, что наиболее значимые нарушения клеточного и гуморального иммунитета наблюдались у больных с давностью зоонозного кожного лейшманиоза от 46 до 60 дней, т.е. у больных 3 группа. Это укладывается в позицию общего иммунологического надзора, когда с увеличением длительности заболевания нарастают нарушения иммунного статуса [58,110,118, 142,148].

Таким образом, у больных зоонозным кожным лейшманиозом с давностью заболевания более 30 дней обязательно должны назначаться иммуномодулирующие препараты, ввиду выявляемого иммунодефицитного состояния у больных с данным дерматозом.

Состояние показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета напрямую зависело от клинической формы зоонозного кожного лейшманиоза, когда в собственных исследованиях минимальные нарушения данной системы были обнаружены у больных с лейшманиомой без осложнений, а наиболее выраженные отклонения отмечались у больных IV группы (лейшманиомы с явлениями лимфангиитов и бугорков обсеменения). В первом случае показатель ИРИ составлял $0,7 \pm 0,04$, а во втором – $0,50 \pm 0,05$, в то время как в контрольной группе данный показатель составлял $2,06 \pm 0,06$. Количество СД19-клеток (В-лимфоциты) у больных с минимальными проявлениями зоонозного кожного лейшманиоза составляло $19,2 \pm 1,1\%$, у больных с максимальными – $42,5 \pm 2,1\%$ при $p < 0,05$, т.е. расхождение указанных показателей в 2 раза. Кроме того, при появлении осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза также почти в 2 раза повышался показатель ЦИК: обычная лейшманиома – $29,4 \pm 1,1$ у.е. и осложненная лейшманиома – $38,3 \pm 2,5$ у.е. при достоверности различий между ними $p < 0,05$.

Полученные данные указывают, что при зоонозном кожном лейшманиозе отмечается угнетение клеточного и активация гуморального звена иммунитета, выраженность которых преобладала у пациентов ЗКЛ с наличием осложненных форм, особенно при наличии лейшманиозных язв с явлениями лимфангиитов и бугорками обсеменения. Полученные результаты указывают на необходимость использования различных иммунокорригирующих средств при всех вариантах течения зоонозного кожного лейшманиоза, но особенно при возникновении осложненных его форм. С другой стороны, необходимо подчеркнуть, что именно усугубление

иммунологических нарушений приводит к развитию осложненных форм зоонозного кожного лейшманиоза.

Уже в начале развития зоонозного кожного лейшманиоза формируется вокруг образовавшегося бугорка мощный инфильтрат, который является следствием активации определенных клеток иммунной системы. Многочисленные исследования [143, 151] подтверждают, что значительная часть мононуклеаров воспалительного инфильтрата составляют Т-клетки. С помощью метода иммуногистохимического окрашивания обнаружено, что Т-лимфоциты находятся между кератиноцитами по всей поверхности эпидермиса и формируют плотные скопления в дерме.

Важно отметить, что многие клетки иммунной системы, у больных зоонозным кожным лейшманиозом, способны вырабатывать биологически активные молекулы связи, которые играют роль медиаторов в иммунной системе, определяя профиль иммунного ответа. Эти вещества известны как цитокины [48,67,81,104,141].

Несомненно, что существуют различные типы указанных цитокинов, которые осуществляют разнообразные функции: провоспалительные (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), противовоспалительные (ИЛ-4), иммунорегуляторные (ИЛ-2, ИФН- γ) и ряд других. Интерес к цитокинам в последние годы возрос по той причине, что разработаны специальные блокираторы этих цитокинов, так называемые биологические препараты, используемые при лечении различных заболеваний, включая и кожные.

В связи с этим нами были проведены исследования двух классов цитокинов, а именно, про- и противовоспалительных цитокинов у 84 больных зоонозным кожным лейшманиозом. Контрольную группу составляли 19 практически здоровых лиц, у которых значения ИЛ-4 составило $1,9 \pm 0,10$ пг/мл, а ФНО- α – $5,3 \pm 0,26$ пг/мл.

Проведенные исследования показали, что у больных зоонозным кожным лейшманиозом отмечается достоверное повышение показателя ФНО- α

($14,5 \pm 0,75$ пг/мл против $5,3 \pm 0,26$ пг/мл в группе контроля при $p < 0,001$), что укладывается в общую концепцию развивающегося гнойно-некротического процесса [104,131].

Содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у больных зоонозным кожным лейшманиозом было несколько повышено ($3,1 \pm 0,39$ пг/мл против $1,9 \pm 0,10$ пг/мл в группе больных при $p > 0,05$), что указывает на усиление компенсаторно-приспособительных механизмов организма, которые в последующем позволят создать условия для развития стерильного иммунитета при данной форме кожного лейшманиоза.

Возникновение и развитие воспалительного процесса, связанного с образованием язв на фоне лейшманий, могут привести к последовательности нарушений в иммунной системе, включая изменения в уровне цитокинов, которые направлены на сохранение адаптивных механизмов организма, на фоне чего и были обнаружены данные количественные изменения в цитокиновом спектре, соответственно, учитывая роль вышеуказанных цитокинов в стимулировании или индигировании клеточного и гуморального звеньев иммунитета, можно выдвинуть предположение о развитии осложнений при ЗКЛ на фоне снижения или нарушения данных цитокинов.

Нами было установлено, что существует определенная зависимость между уровнем цитокинов – ИЛ-4 и ФНО- α – и длительностью существования кожно-патологического процесса. Было отмечено, что чем дольше существовал кожно-патологический процесс, тем в большей степени выявлялись изменения изученных про- и противовоспалительных цитокинов. Так, если провоспалительный цитокин – ФНО- α составлял $6,75 \pm 0,48$ пг/мл у больных зоонозным кожным лейшманиозом с длительностью заболевания от 7 до 30 дней, то при длительности дерматоза от 46 до 60 дней данный показатель составлял уже $13,6 \pm 1,12$ пг/мл, что имело достоверное ($p < 0,05$) расхождение, в то время как содержание ИЛ-4 сохранялось на прежнем уровне, что указывает на отсутствие противовоспалительной активности

организма. Таким образом, с увеличением длительности заболевания почти в 2 раза нарастает иммунологическая недостаточность и активность определенных провоспалительных цитокинов, которая проявляется в секреции отдельных про- и противовоспалительных цитокинов, отвечающих за воспалительный характер клинических проявлений зоонозного кожного лейшманиоза.

Данное положение было подтверждено дифференцированным изучением указанных цитокинов у больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза. При наличии у больных только лейшманиомы значения ИЛ-4 и ФНО- α были значительно изменены по сравнению с больными, у которых регистрировались лейшманиомы с явлениями лимфангитов и бугорками обсеменения: ИЛ-4 – $2,8 \pm 0,27$ пг/мл и $1,1 \pm 0,43$ пг/мл; ФНО- α – $9,7 \pm 0,46$ пг/мл и $15,7 \pm 1,32$ пг/мл (повышение показателя почти в 2 раза), так как эти цитокины являются антагонистами их значения прямо противоположные.

Полученные данные по цитокиновому статусу, характер их зависимости полностью соответствуют имеющимся единичным литературным данным по данному вопросу [141].

Таким образом, характер активности отдельных цитокинов у больных зоонозным кожным лейшманиозом указывает на преимущественный Th2-тип нарушений иммунного ответа, что можно коррелировать с помощью современных иммуномодулирующих препаратов, в частности, в настоящем исследовании был применен препарат системной энзимотерапии – Вобэнзим.

Как было показано, у больных зоонозным кожным лейшманиозом выявляются значительные иммунологические нарушения, которые способны, наряду с другими эндогенными факторами, приводить к развитию эндогенной интоксикации, которая сама по себе влияет на течение и исход любого патологического процесса [20, 25, 47, 60, 71]. Следует подчеркнуть, что причинами развития эндогенной интоксикации в организме могут являться

повышенное образование эндогенных токсинов, снижение активности физиологических детоксикационных процессов, а также нарушения функции их выведения [92, 107, 115].

Подтверждением сказанного явились данные, полученные в общей выборке больных зоонозным кожным лейшманиозом по сравнению с контрольной группой. Так, по обоим изученным показателям эндогенной интоксикации: ССЭ и СМП были получены результаты достоверно превышающие аналогичные показатели лиц контрольной группы (ССЭ – $38,9 \pm 0,91\%$ против $29,6 \pm 1,45\%$ в контроле при $p < 0,05$; СМП – $0,943 \pm 0,011$ ед.экст. против $0,215 \pm 0,013$ ед.экст. в контроле при $p < 0,05$).

Необходимо подчеркнуть, что выраженность эндогенной интоксикации нарастала параллельно тяжести клиническим проявлениям зоонозного кожного лейшманиоза. Так, если при наличии только лейшманиозной язвы показатели ССЭ и СМП составляли $34,7 \pm 1,52\%$ и $0,905 \pm 0,009$ ед.экст., то уже у пациентов с наличием лейшманиозных язв с явлениями лимфангитов и бугорков обсеменения – $42,2 \pm 2,22\%$ и $0,991 \pm 0,022$ ед.экст., кроме показателя СМП остальные имели достоверный характер ($P < 0,05$).

Было отмечено, что при всех клинических вариантах течения зоонозного кожного лейшманиоза показатель эндогенной интоксикации – СМП – имели практически одинаковые значения, хотя достоверно повышенные по сравнению с аналогичным показателем лиц контрольной группы. Два остальных показателя, а именно ССЭ и ЦИК имели зависимость от клинической формы зоонозного кожного лейшманиоза, что указывает на их практическое использование, в качестве маркера оценки тяжести кожно-патологического процесса.

Зоонозный кожный лейшманиоз является заболеванием с установленным этиологическим фактором (простейшие – лейшмании), которые внедряясь в кожный покров вызывают воспалительную реакцию, приводящую в последующем к гнойно-некротическому, образованию язв и их

осложнений в виде лимфангитов, лимфаденитов и бугорков обсеменения. По этой причине любой патологический процесс, связанный с распадом тканей (образованием лейшманиозных язв) и тем более длительность существования этих явлений должна сказываться на выраженности эндогенной интоксикации, как это было ранее показано при других кожных заболеваниях таких как псориаз, экзема, вульгарные угри и другие [10, 25, 30, 84, 116].

Полученные нами данные полностью подтверждают высказанные положения, так как было установлено, что при длительности заболевания от 7 до 30 дней показатель ССЭ составлял $30,4 \pm 0,78\%$ (контроль – $29,6 \pm 1,45\%$), при длительности от 46 до 60 дней – $51,5 \pm 1,31\%$ при достоверности различий $p < 0,05$.

Таким образом, с увеличением длительности существования кожно-патологического процесса нарастает выраженность эндогенной интоксикации, требующая обязательной своей коррекции, где также возможно использование системной энзимотерапии, согласно литературным данным, оказывающей детоксицирующий эффект [23, 54, 59, 68, 83].

Клинические проявления зоонозного кожного лейшманиоза весьма характерны, тем более что существует прямая корреляция возникновения данного дерматоза с определенными эндемическими участками, располагающимися по всему миру: в Узбекистане [7, 21], в Казахстане [45], в Туркменистане [31,32,86], в Дагестане [4], в Арабских странах [89], в Кении [126], в Иране [127, 136], в Великобритании [131, 133], в Эквадоре [135], в Алжире [160], в Венесуэле [146], в Кувейте [149], в Тунисе [143], в Египте [109], в Гватемале [108], в Марокко [112], в Гвиане [111], в Аргентине [120], в Колумбии [128], в Бразилии [135, 137), в Индии [158], в Ливии [70], в Шри-Ланке [122], возможно связанное с наследственной предрасположенностью.

Для подтверждения диагноза повсеместно используется бактериологический метод выявления лейшманий с очагов поражений, простой и доступный во всех отношениях метод диагностики. Хотя с

развитием высокотехнологических методов используется и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими антигенами [153], позволяющих диагностировать как кожный, так и висцеральный лейшманиоз, часто встречающийся в странах Латинской Америке [146, 105, 121].

Соответственно широкому распространению зоонозного кожного лейшманиоза, когда регистрируются сотни тысяч больных, предлагаются и применяются множество лекарственных средств, которые в определенной степени решают проблемы кожного лейшманиоза. Так, используются препараты сурьмы [144, 150, 153], антибиотики [45, 119], в частности паромомицин [131, 223], диазепам [133], стибоглюконат - пентостам [108], противогрибковыми препаратами, сульфоновые препараты, типа дапсона, глюкантим, метронидазол [86] и ряд других лекарственных препаратов.

Исходя из проведенных исследований, терапия больных зоонозным кожным лейшманиозом проводилась с использованием стандартного лечения, а также включения энзимной терапии. Выбор системной энзимотерапии основывался на возможностях патогенетического воздействия данной группы препаратов на такие важные функции организма, как иммунный статус, детоксицирующую, противовоспалительную, противоотечную и ряд других, которые представлены у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Для успешного лечения зоонозного кожного лейшманиоза необходимо обязательно устранять все моменты, связанные с возникновением признаков эндогенной интоксикации, которая имеет место, как показали наши исследования, при данном дерматозе и зависит от многих клинических и анамнестических параметров.

Ранее были получены данные о патогенетической и практической значимости изучения эндогенной интоксикации с целью ее последующей коррекции при ряде кожных заболеваний, в частности, при псориазе [116], экземе [25, 84]. Необходимо помнить о том, что при любом заболевании наличие эндогенной интоксикации отягощает течение основного заболевания

и способствует появлению определенной резистентности к проводимой терапии [20, 107, 114].

Эндогенная интоксикация имеет отношение и цитокиновому статусу, так как среди механизмов эндогенной интоксикации, среди других, фигурирует накопление медиаторов воспаления (цитокинов) и прежде всего это касается противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), с последующим развитием аутоиммунных процессов [33, 60, 71].

Таким образом, проведенные исследования послужили основанием для разработки и внедрения нового метода терапии больных зоонозным кожным лейшманиозом. В зависимости от методики лечения больные зоонозным кожным лейшманиозом были подразделены на 2 группы: I группа (57 пациентов) получала стандартное лечение; II группа (63 пациентов) получала, наряду со стандартной терапией, препарат системной энзимотерапии – Вобэнзим.

Эффективность лечения оценивалась по таким критериям, как период очистки лейшманийного очага от гнойно-некротических образований, наличие паразитологического выздоровления, эпителизация язв, а также полное исчезновение осложнений при ЗКЛ.

Проведенное лечение в двух группах больных зоонозным кожным лейшманиозом указало, что лучший терапевтический эффект отмечался у больных, получавших комплексное лечение в сочетании с вобэнзимом. Так, если у больных I группы очищение лейшманиозных язв отмечалось на $6,25 \pm 0,17$ дни с момента лечения, то у больных II группы данный показатель составлял уже $4,7 \pm 0,13$ дней, достоверно отличаясь от значений больных I группы ($p < 0,05$). При более длительном существовании лейшманиозных язв очищение от гнойно-некротического налета несколько удлинялось и уже у больных I группы (стандартное лечение) составляло $9,7 \pm 0,25$ дней, у больных II группы – $6,15 \pm 0,27$ дней (стандартное лечение в сочетании с вобэнзимом), что также имело достоверное различие между собой ($p < 0,05$).

Включение системной энзимотерапии способствовало более быстрой эпителизации лейшманиозных язв, которое отмечалось у больных II группы на $23,56 \pm 2,05$ сутки, в то время как у больных I группы этот показатель был более значительным – $29,14 \pm 1,55$ сутки при $p < 0,05$. Эпителизация лейшманиозных очагов находилась в определенной зависимости от локализации самих очагов. Естественно, что на коже головы, туловища эпителизация была более быстрой, чем при локализации на конечностях, особенно нижних, что связано с особенностями кровоснабжения, частотой травматизации на этих участках, а также диагностическими ошибками, которые значительно удлиняют сроки не только очищения лейшманиозных язв от гнойно-некротического налета, но и полного заживления и формирования рубца.

Более выраженный терапевтический эффект у больных, получавших комплексное лечение в сочетании с вобэнзимом, объясняется тем, что было выявлено нормализующее влияние системной энзимотерапии на изученные параметры иммунного и цитокинового статуса, а также на показатели эндогенной интоксикации.

Так, у больных обеих групп кожным лейшманиозом отмечалось понижение значений ССЭ и СМП по сравнению с исходным уровнем, хотя только у больных II группы эти изменения носили достоверный характер: ССЭ – $38,6 \pm 1,25\%$ до лечения и $27,1 \pm 1,16\%$ после лечения при $p < 0,05$; СМП – $0,959 \pm 0,016$ ед.экст. до лечения и $0,185 \pm 0,001$ ед.экст. после лечения при $P < 0,05$. Следует отметить, что полученные данные по показателям эндогенной интоксикации практически приближались к аналогичным показателям контрольной группы: ССЭ - $27,1 \pm 1,16\%$ и $29,6 \pm 1,71\%$ - в контроле при $P > 0,05$; СМП – $0,185 \pm 0,001$ ед.экст. и $0,215 \pm 0,003$ ед.экст. в контроле при $P > 0,05$.

Следовательно, подобранный препарат системной энзимотерапии способен положительно влиять на показатели ССЭ и СМП, а, следовательно,

устранять признаки эндогенной интоксикации, выявленные у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Несомненно, что нормализация показателей эндогенной интоксикации во многом была связана с иммуномодулирующим действием вобэнзима у больных зоонозным кожным лейшманиозом. Изучение динамики основных иммунологических показателей у больных I и II группы с зоонозным кожным лейшманиозом показало, что использование вобэнзима оказывало более выраженное действие на иммунный статус. Так, у больных II группы показатель ИРИ составлял до лечения $0,59 \pm 0,04$ и после лечения $2,77 \pm 0,11$, т.е. практически не отличался от аналогичного показателя контрольной группы – $2,0 \pm 0,05$ при $p > 0,05$. По другим показателям также у больных II группы были выявлены более значимые изменения, указывающие на повышение клеточного и понижение уровня гуморального иммунитета, т.е. выявлен выраженный иммуномодулирующий эффект применяемого вобэнзима у больных зоонозным кожным лейшманиозом.

Все ранее отмеченные критерии эффективности препарата вобэнзим по клиническим параметрам и данным параклинических исследований указали на его противовоспалительный эффект, наблюдаемый у больных кожным лейшманиозом, что подтверждено исследованиями про- и противовоспалительных цитокинов в динамике его применения. Так, провоспалительный цитокин – ФНО- α у больных I группы уменьшался, хотя изменения до и после лечения имели недостоверный характер: $12,44 \pm 1,41$ пг/мл и $10,13 \pm 1,75$ пг/мл, соответственно при $p > 0,05$. У больных II группы указанный показатель уже имел достоверные различия до и после лечения: $13,80 \pm 1,44$ пг/мл и $6,31 \pm 0,73$ пг/мл, соответственно при $p < 0,001$. Аналогичная динамика выявлена и со стороны уже противовоспалительного цитокина ИЛ-4, значения которого повышались после лечения у больных II группы: $2,39 \pm 0,62$ пг/мл и $4,15 \pm 0,33$ пг/мл, соответственно при $p < 0,05$.

Таким образом, проведенное лечение приводит к определенной нормализации показателей ФНО- α и ИЛ-4, хотя если у больных I группы это была лишь некоторая положительная динамика, то у больных II группы зоонозным кожным лейшманиозом изменения носили достоверный характер и приближались к значениям лиц контрольной группы. Полученные данные указывают, во-первых, на их патогенетическую значимость в развитии и течении зоонозного кожного лейшманиоза, а, во-вторых, использованный препарат системной энзимотерапии, оказывает терапевтический эффект, связанный с его противовоспалительными, иммуномодулирующими свойствами, проявляемых у больных данным заболеванием.

Разработанный метод лечения больных с различными клиническими вариантами течения зоонозного кожного лейшманиоза имеет патогенетическую обоснованность, отличается простотой применения и, что очень важно, удобен для широкого амбулаторного лечения больных, страдающим указанным дерматозом.

Лечение больных кожным лейшманиозом представляет сложную задачу, хотя известен этиологический фактор (лейшмании), основные клинические проявления заболевания и их осложнения. Ранее использованные антибактериальные препараты сняты с производства (например, мономицин), другие не обладают бактерицидными свойствами против простейших, а препараты солей тяжелых металлов, что так широко используется в восточных государствах, могут давать серьезные осложнения, особенно со стороны почек. С каждым годом количество больных кожным лейшманиозом, не только сельским, но уже и с городскими типами, увеличивается, что подтверждается статистическими данными из южных регионов республики (Бухарская, Кашкадарьинская, Сурхандарьинская, Навоийнская, Джизакская области). В этой связи необходима разработка этиопатогенетической терапии больных кожным лейшманиозом, особенно для использования в амбулаторных условиях. В этой связи считаем, что разработанный метод

лечения больных кожным лейшманиозом позволит в достаточной мере решить данную актуальную задачу дерматологии и позволит в кратчайшие сроки значительно снизить заболеваемость данным дерматозом. Новшеством данного исследования является использование препаратов системной энзимотерапии в комплексном лечении больных зоонозным кожным лейшманиозом, которое имеет свое патогенетическое обоснование и как результат более высокая терапевтическая эффективность среди больных данной патологии, обусловленная нормализацией различных показателей иммунного и цитокинового статуса, устранением признаков эндогенной интоксикации и, как следствие, повышение эффективности, наряду с традиционным методом лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом. Доступность и возможность широкого использования разработанного метода лечения больных зоонозным кожным лейшманиозом позволяет в определенной степени решать проблему данного дерматоза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдиев Ф.Т. Организация борьбы с паразитарными болезнями в Узбекистане. Мед. паразитол. и паразит. бол. 2001;3:60-61.
2. Абдуллаев Д.М. Лечение кожного лейшманиоза иммуномодулятором гепон. Мат. респ. конф. дерматовенерологов. Ташкент. 2008. С.9-10.
3. Абидова З.М., Рахматов А.Б., Рахимов И.Р. Кожный лейшманиоз. Ташкент: Niso Poligraf. 2018. 192с.
4. Агакишев Д. Д. Эволюция клинических проявлений кожного лейшманиоза, приводящих к диагностическим ошибкам. Вестн. дерматол. 2005;3: 64-65.
5. Адаскевич В.П., Козин В.М. Кожные и венерические болезни. Москва. Мед.лит. 2006. 672с.
6. Аляви С. Ф. Клинико-экспериментальное обоснование применения мази «Лешмицин» при зоонозном кожном лейшманиозе. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ташкент. 2000. 24 с.
7. Аполленина А. В., Яковлев М. Ю., Рудин А. А. Эндотоксинсвязывающие системы крови. Журн. микробиол. 1990;11:100-106.
8. Арифов С. С., Шадыев Д. Б., Кабулов Ш. М. Состояние синдрома эндогенной интоксикации у больных вульгарными угрями. Мат. VIII Всеросс. съезда дермато-венерологов. Москва. 2001. С.157.
9. Баранов В.С. Генная терапия: мечты, разочарования, перспективы. Медицинский Академический журнал. 2006;1:32-38.
10. Баранов В.С. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины. Санкт-Петербург. 2009. 528с.
11. Баратова М.Р. Клиника современного течения городского типа лейшманиоза. Актуальные проблемы дерматовенерологии. Ташкент. 2006. С.71-72.
12. Брагина Е.Ю. Ферментативная система биотрансформации ксенобиотиков. Полиморфизм генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и патология. Анализ роли полиморфных вариантов генов ферментов

метаболизма ксенобиотиков в детерминации бронхиальной астмы и туберкулеза. //Автореф. дисс...канд.мед.наук. Томск. 2005. 32с.

13. Братанова М. Л., Гариб Н. Ф., Ниязметов Р. Э. Опыт применения вобэнзима при лечении урогенитального хламидиоза у беременных с угрозой невынашивания. Инфекция, иммунитет, фармакология. 2003;2:18-20.

14. Бронштейн А.М., Малышев Н.А., Давыдов И.В. Наблюдения зоонозного кожного лейшманиоза у московских туристов, посетивших Тунис, и их успешной терапии кетоконазолом. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2005;6:30-33.

15. Бурмакова Л. М., Пархоменко Л. М., Пархоменко В. Ю. Синдром эндогенной интоксикации при язвенной болезни 12-перстной кишки и желчекаменной болезни. Клин. лаб. диагностика. 1999;2:11-13.

16. Ваисов А. Ш. Применение коллаген-мономицинового комплекса в терапии остро-некротизирующего кожного лейшманиоза. Автореф. дисс... канд. мед. наук. Ташкент. 1977. 16с.

17. Ваисов А. Ш. Применение лазеротерапии в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиоза. Новости дерматол венерол. 2009;2:13-14.

18. Виссарионова В. А. Новые аспекты системной энзимотерапии. Москва. 2001.160с.

19. Волик А. П., Рассказов А. И., Бугин В. Н. Синдром эндогенной интоксикации и возможность терапевтической коррекции его при хронических дерматозах. Мат. VIII Всеросс. съезда дермато-венерологов. Москва. 2001. 198с.

20. Габриэлян Н. И., Дмитриев А. А., Кулаков Г. П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при неврологических заболеваниях. Клин. медицина. 1981;10:38-42.

21. Глазкова Ю.П., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Влияние комплексного лечения с использованием иммуносупрессивной терапии на цитокиновый статус больных красным плоским лишаем слизистой оболочки полости рта и губ. Вест. последипл. мед. образ. 2011;2-3:24-26.

22. Гостроверхова И.П. Лейшманиоз кожи. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2010;3:45-47.
23. Дикова О. В., Селиванова С. В. Роль свободных радикалов и лечение эндотоксикоза в патогенезе экземы. Мат. VIII Всеросс. съезда дерматовенерологов. Москва. 2001. С.125.
24. Дмитриева А.И. Роль полиморфных генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков и гена p53 в патогенезе онкологических заболеваний. //Автореф. дисс...д-ра мед.наук. Томск. 2009. 44с.
25. Жарин В.А. Полиморфизм генов биотрансформации ксенобиотиков. Военная медицина. 2013;3:122-124.
26. Закиров Р.Р. К методам терапии кожного лейшманиоза. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2010;1-2:93-96.
27. Иванов О. Л. Кожные и венерические болезни. Москва: Медицина. 1997. С.140-143.
28. Изоэнзимная идентификация изолятов лейшманий, выделенных от больших песчанок, москитов и больных людей в очагах зоонозного кожного лейшманиоза в Туркменистане / Стрелкова М. В., Елисеев Л. М., Понировский Е. Н. и др. Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 1993;5:34-37.
29. Иммуноглобулин в комплексной терапии зоонозного кожного лейшманиоза / Добржанская Р. С., Солганик Р. И., Ермаков М. Н. и др. Вестн. дерматол. 1996;6:71-73.
30. Иргашев Ш. Б. Характеристика эндогенной интоксикации при инфаркте миокарда. Узбекистон тиббиет журнали. 1997;11:55-57.
31. Какабаева О. А., Абиева А. А. Опыт применения цефотаксима в лечении кожного лейшманиоза. Мат.V съезда дерматовенерологов Узбекистана. Ташкент. 2008. С.64-65.
32. Карашуров Е. С., Островский А. Г., Дузгина Е. В. Методы определения степени интоксикации. Врачебное дело. 1988;7:47-49.

33. Карибаева А.Т., Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т. Иммунокомпетентные клетки и цитокины в иммунном ответе при дерматомикозах. Проблемы мед. микол. 2010;2:95-96.
34. Келлина О.И., Стрелкова М.В. Исследования по лейшманиозам в ИМПИТМ им.Е.И.Марциновского. Мед. паразитол. и паразит. бол. 2010;4:19-22.
35. Кожные и венерические болезни / Под ред. Скрипкина Ю. К. Москва: Медицина. 1995.Том 1. С.422-456.
36. Кожные и венгерические болезни / Под ред. Иванова О. Л. Москва: Медицина. 1997. С.142-143.
37. Корчагина Р.П. Полиморфизм генов трансформации ксенобиотиков GSNV1, GSTT1, CYP2D6, вероятных маркеров риска онкологических заболеваний в популяциях коренных этносов и русских Северной Сибири. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2011;3:448-451.
38. Кулагин В. И. Применение системной энзимотерапии в хирургии, дерматологии и педиатрии. Вестн. дерматол. 2001;6:62.
39. Курдина М.И. Случай бугоркового лейшманиоза. Росс. журн. кож. и вен. бол. 2001;3:27-29.
40. Кукес В.Г., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Клиническая фармакогенетика. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2007. 248с.
41. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств, научные основы персонализированной медицины. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 234с.
42. Лысикова М., Вальд Д., Масиновски З. Механизмы воспалительной реакции и воздействие на них с помощью протеолитических энзимов. Цитокины и воспаление. 2004;3:48-60.
43. Любан Б.Л., Бекмуратова Э.Э., Хашимов Ф.Ф. Опыт лечения остронекротизирующего кожного лейшманиоза мазью Лейшкутан. Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2002;3-4:68-71.

44. Мазуров В. И., Лиля А. М., Крекова Ю. В. Использование препаратов вобэнзима и флогэнзима в комплексной терапии сахарного диабета. Информационное письмо. Санкт-Петербург. 2000. 7с.
45. Малахова М. Я. Метод регистрации эндогенной интоксикации. Учебное пособие для врачей. Санкт-Петербург. 1995. 33с.
46. Маннанов А.М., Сиразитдинова В.Ф., Мукарамов М.А. Случай кожного лейшманиоза. Клин. Дерматол. и венерол. 2004;2:28-29.
47. Мусин А.Г., Хазиева А.В., Нигматуллина А.Э. Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков, его роль в биотрансформации лекарственных препаратов. Медицинский вестник Башкортостана. 2014;2:168-178.
48. Мустафаев Х. М. Эпидемиологическая ситуация по зоонозному кожному лейшманиозу в Узбекистане. Мед. паразитол. и паразит. бол. 1991;6:24-26.
49. Мустафаев Х. М. Современные особенности эпидемиологии и оптимизации мероприятий эпидемиологического надзора в очагах зоонозного кожного лейшманиоза на осваиваемых территориях: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Москва. 1991.17с.
50. Мушара А.Х., Сергеева Н.С. О перспективах применения полиоксидония при лечении резистентных форм кожного лейшманиоза в Йемене. Вестн. последиплом.мед.образования. 2001;1:50-51.
51. Насонова В. А. Системная энзимотерапия. Практическое руководство для врачей. Санкт-Петербург. 2003. 32с.
52. Насыров Ф. Ш. Корреляты вирулентности лейшманий. // Автореф. дисс...д-ра. мед. наук. Ташкент. 1995. 31с.
53. О резистентных формах кожного лейшманиоза в Ливии / Хаддад С. М., Тищенко А. Л., Траоре С. М. и др. // Вестн. дерматол. 1998;4:57-59.
54. Оболенский С. В., Малахова М. Я., Ершов А. А. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии. Вестн. хирургии.1991;3:95-100.

55. Особенности выявления и лечения кожного лейшманиоза в некоторых арабских странах / Тищенко Л. Д., Хаддад С. М., Траоре С. М. и др. Вест. Росс. Университета Дружбы народов. 1999;1:60-64.
56. Паразитарные болезни человека. Руководство для врачей. /Под ред. В.П.Сергиева, Ю.В.Лобзина, С.С.Козлова. Санкт-Петербург: Фолиант. 2006. 592с.
57. Петров В.А. Лейшманиозы. /Инфекционные болезни у детей. Под ред. В.В.Ивановой. Москва.- Медицинское информационное агентство. 2002. С.526-533.
58. Понировский Е.И., Кондрашин А.В., Ерохин П.И. Основные этапы и итоги изучения лейшманиозов и москитных лихорадок в Туркменистане. //Мед.паразитол. и паразит. бол. 2010;4:29-33.
59. Понировский Е.Н., Чарыев Е.Ч. Особенности ландшафтного распределения лейшманиозов в Туркменистане. Мед. паразитол. и паразит. бол. 2010;4:13-17.
60. Рансбергер К. Перспективы системной энзимотерапии. Инфекция, иммунитет, фармакология. 2003;1:4-10.
61. Рахматов А. Б., Абдурашидов А. А., Хакимов З. З. Значение определения степени эндогенной интоксикации при экземе. Новости дерматол. и венерол. 2000;1-2:66-69.
62. Рахматов А.Б., Джалалова Н.А., Касымов И.А. Эпидемиологическая ситуация заболеваемости лейшманиозом в Узбекистане. Журн.теоретич. клин.мед. 2014;3:32-37.
63. Руководство по инфекционным болезням. /Под ред. В.М.Семенова. Москва. ООО «Медицинское информационное агентство». 2009.
64. Рюмин Д.В. Кожный лейшманиоз. Вестн. последиплом.мед.образования. 2010;2:42-54.
65. Сергиев В.П., Лобзин Ю.В., Козлов С.С. Паразитарные болезни человека. Руководство для врачей. Санкт-Петербург. Фолиант. 2006. 592с.

66. Смирнова В.С. Клиническая фармакология. Санкт-Петербург: ФАР Миндекс. 2004. 172с.
67. Спицын В.А. Экологическая генетика человека. Москва: Наука. 2008. 356с.
68. Смирнова Н. С., Акилов О. Е. Патогенетическое обоснование применения системной энзимотерапии в лечении поздних акне. Вестн. последиплом. мед. образования. 2002;1:22.
69. Ташбаев Н.С. Современная эпидемиологическая характеристика зоонозного кожного лейшманиоза и усовершенствование профилактических мероприятий. Автореф. дисс...канд.мед.наук. Ташкент. 2011. 19с.
70. Тогобаев А. А., Кургузкин А. В., Рикун И. В. Оценка синдрома эндогенной интоксикации. Лаб. дело. 1988;9:22-24.
71. Уманский М. А., Пинчук Л. Б., Пинчук В. Г. Синдром эндогенной интоксикации. Киев: Здоровья, 1979. 298с.
72. Федяинова И. Э. Роль и лечебное применение интерферона при лейшманиозах (Обзор литературы). Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 1992;5-6:57-61.
73. Федяинова И. Э. Особенности иммунного ответа при зоонозном кожном лейшманиозе и методы его коррекции. Автореф. дисс...канд. мед. наук. Москва. 1993. 25с.
74. Фузайлов Ю. М. О возможности применения грамицидина для лечения зоонозного кожного лейшманиоза. Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 1995;1:45.
75. Хаддад С.М., Тищенко А.Л., Траоре С.М. О резистентных формах кожного лейшманиоза в Ливии. Вестн. дерматол. 1998;5:32-34.
76. Хайдарова Г.М. Влияние лазерного монохроматического излучения на культуральные и биологические свойства лейшманий. Автореф. дисс...канд.биол.наук. Ташкент. 1998. 22с.
77. Хервальд Б. Лейшманиозы. /Внутренние болезни по Т.Р.Харрисону. Под ред.Э.Фаучи и соавт. Москва: Практика. 2002.

78. Химкина Л. Н., Добротина Н. Н., Копытова Т. В. Значение эндогенной интоксикации при хронических дерматозах и методы их коррекции. *Вестн. дерматол.* 2001;5:40-43.
79. Черняк Ю.И., Колесникова С.И., Черняк Е.В. Цитохром Р-450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. Учебно-методическое пособие. Иркутск. 2014. 186с.
80. Шуйкина Э.Е., Курдина М.И., Курбатова И.В. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах. *Мед. паразитол. и паразит. бол.* 2009;3:45-47.
81. Aara N, Khandeiwal K, Bumb RA. Clinico-epidemiologic study of cutaneous leishmaniasis in Bikaner, rajasthan India. *Am J Trop Med Hyg.* 2013;89:111-115.
82. Abpeikar Z, Safaei M, Akbar A, Natam G. The novel treatment based on tissue engineering, cell therapy and nanotechnology for cutaneous leishmaniasis. *Int J Pharm.* 2023;633:122615. Doi:10.1016.
83. Ahmed N, Malik S, Tahir M, Rahman A. Comparison of oral Dapsone with intramuscular meglumine antimoniate in cutaneous leishmaniasis. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2022;34(4):802-806.
84. Alegret M. Pleiotropic effects of statins and related pharmacological experimental approaches. *Exp Clin Pharmacol.* 2006;289:627-636.
85. Armijos RX. Clinical trials of the safety and immunogenicity of the Leishvacin in healthy university student volunteers living in a non-endemic highland area of Ecuador. University of Central Ecuador. 1997;2:950-974.
86. A randomized trial comparing a pentavalent antimonial drug and recombinant interferon-gamma in the local treatment of cutaneous leishmaniosis / Harms G., Chehade A. K., Douba M. et al. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Heg.* 1991; 85:214-216.
87. A randomized, placebo-controlled trial of a two-week regimen of aminosidine (paromomycin) ointment for treatment of cutaneous leishmaniasis in Iran / Asilian A., Jalayer T., Whitworth J. A. et al. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 1995; 53:648-652.

88. Administration of recombinant interleukin-2 reduces the parasite load of patients with disseminated cutaneous leishmaniasis / Akuffo H., Kaplan G., Kleissing R. et al. *J. Infect. Dis.* 1990;161:775-780.
89. Albalawi AE, Alanazi AD, Sharifi I, Ezzatkah F. A systematic review of cuminum and its derivatives as valuable sources of antileishmanial agents. *Acta Parasitol.* 2021;66(3):797-811.
90. Al-Jawabrch A., Diezmann S., Muller M. Identification of geographically distributed sub-populations of *Leishmania major* by microsatellite analysis. *BMC Evol. Biol.* 2008;24:183-185.
91. Alimohmmadian MH, Ajdary S, Bahrami F. Historic review of the role of CL4+ T-cell subsets in development of the immune responses against cutaneous and visceral leishmaniasis. *Iran Biomed J.* 2022;26(2):99-109.
92. Antiproliferative effect of diazepam of different *Leishmania* species / Dagger F., Campos Z., Rangel H. et al. *Acta Parasitologica Turcica.* 1997;21:183.
93. Armijos R. X. Clinical trials of the safety and immunogenicity of the Leisnvacin in healthy university student volunteers living in a non-endemic highland area of Ecuador. University of Central Ecuador. 1997. P.950.
94. Arraes S. M., Marini M. T., Martello D. Serological investigation of subclinical cutaneous leishmaniasis cases following an outbreak in an endemic area. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2008;41:205-208.
95. Assolini JP, Carloto AC, Bortoleti B, Tomiotto F. Nanomedicine in leishmaniasis: a promising tool for diagnosis, treatment and prevention of disease. *Eur J Pharmacol.* 2022;923:174934. Doi: 10.1016
96. Azeredo-Coutinho R. B., Matos D. C., Armba G. G. Contrasting human cytokine responses to promastigote whole-cell extract and the *Leishmania* analogue receptor for activated C kinase antigen of *L.amazonensis* in natural infection versus immunization. *Clin. Exp. Immunol.* 2008;153:369-375.

97. Babajev K. B., Babajev O. G., Korepanov V. I. Treatment of cutaneous leishmaniasis using a carbon dioxide laser. *Bull. World Health Org.* 1991;69:103-106.
98. Barchiche A., Madiou M. Outbreak of cutaneous leishmaniasis: about 213 cases in the wilaya of Tizi-Ouzou. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2008;10:122-128.
99. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical diagnostic and chemo-therapeutic developments in the last 10 years. *Clin.Infect.* 1997;24:684-688.
100. Bharati K. Human genetic polymorphism and Leishmaniasis. *Infect Genet Evol.* 2022;98:105203. doi:10.1016
101. Bogdan C., Gessner A., Rollinghoff M. Cytokines in Leishmaniasis: a complex network of stimulatory and inhibitory interactions. *Immunobiology.* 1993; 189:356-396.
102. Choi SH, Beer J, Charrow A. Climate change and the displaced person: how vectors and climate are changing the landscape of infectious diseases among displaced and migrant populations. *Int J Dermatol.* 2023;62(5):681-684.
103. Conde L, Maciel G, de Assis GM, Nico D. Humoral response in Leishmaniasis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:1063291.doi:10.3389
104. Control of the leishmaniasis: report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ.* 1990;793:1-158.
105. Crettol S. Pharmacogenetics of phase I and phase 2 drug metabolism *Curr Pharm Des.* 2010;16:204-216.
106. Cytokines in the treatment of leishmaniasis: from study of immunopathology to patient therapy / Ho G. L., Badaro R., Hatzigeorgioud D. et al. *Biotherapy.* 1994;7:223-235.
107. Deborggraeve S., Laurent T., Espinosa D. A simplified and standardized polymerase chain reaction format for the diagnosis of Leishmaniasis. *J. Infec. Dis.* 2008;24:122-125.

108. de Jesus F, Cardoso CC, Gomes-Silva A. Candidate gene case-control and functional study shows macrophage inhibitory factor (MIF) polymorphism is associated with cutaneous leishmaniasis. *Cytokine*. 2013;61:165-169.
109. de Souza ML, Dos Santos WM, de Sousa AL, Ferraz LRM. Cutaneous leishmaniasis: new oral therapeutic approaches under development. *Int J Dermatol*. 2022;61(1):89-98.
110. de Vries HJC, Dchalling HD. Cutaneous Leishmaniasis: a 2022 updated narrative. Review into diagnosis and management. *Amer J Clin Dermatol*. 2022;23(6):823-840.
111. Devsani N, Vemula D, Bhandari V. The glycoprotein gp-63 a potential pan drug target for developing new antileishmanial agents. *Biochimie*. 2023;207:75-82.
112. Din SZU, Ahmed K, Rengasamy KR, Gul N. Efficacy of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2023;45:103957.doi:10.1016
113. Dogra J. A double-blind study on the efficacy of oral dapsone in cutaneous leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*. 1991;85:212-215.
114. Dogra J. Leishmaniasis therapy: oral itraconazole versus intralesional berberine in cutaneous Leishmaniasis. *Acta Parasitologica Turcica*. 1997;21:179-181.
115. Dowlati Y. Treatment of cutaneous Leishmaniasis. *Clinics in Dermatology*. 1996;14:513-517.
116. Dutheil F. Xenobiotic metabolizing enzymes in the central nervous system: contribution of cytochrome P-450 enzymes in normal and pathological human brain. *Biochimie*. 2008;90:426-436.
117. Effect of topical paromomycin on cell-mediated immunity during cutaneous leishmaniasis / Frankenburg S., Gross A., Jonas F. et al. *Int. J. Dermatol*. 1993;32:68-70.
118. Efficacy of cryotherapy and intralesional Pentostam in the treatment of cutaneous leishmaniasis / Gurel M. S., Tatli N., Seyrek A. et al. *Acta Parasitologica Turcica*. 1997;21:183-184.

119. Ejnjal R, Charoute H, Talimi H, Rhazlane M. Meta-analysis of a polymorphism in TNF- α gene and susceptibility to leishmaniasis. *Cytokine*. 2021;140:155437. Doi:10.1016
120. El Darouti M. A., Al Rubaie S. M. Cutaneous leishmaniasis: treatment with combined cryotherapy and intralesional stibogluconate injection. *Int. J. Dermatol*. 1990;29:56-59.
121. Evaluation on the efficacy of intralesional glucantime injections as a treatment of zoonotic cutaneous Leishmaniasis caused by *Leishmania major* in Tunisia / Ben Salah A., Marakchi H., Chahed M. K. et al. *Acta Parasitologica Turcica*. 1997;21:180-184.
122. Frezard F, Aguiar MMG, Ferreira LAM, Ramos GS. Liposomal amphotericin B for treatment of leishmaniasis: from the identification of critical physicochemical attributes to the design of effective topical and oral formulations. *Pharmaceutics*. 2022;15(1):99. Doi:10.3390
123. Gebremeskele BT, Adane G, Adem M, Tajebe F. Diagnostic performance of cutaneous leishmaniasis. *Syst Rev*. 2023;12(1):240. Doi:10.1186
124. Gollob K. J., Antonelli L. R., Keesen T. S. Immunoregulatory mechanisms and CD4-CD8-(double negative) T cell subpopulations in human cutaneous leishmaniasis: a balancing act between protection and pathology. *Int. Immunopharmacol*. 2008;8:1338-1343.
125. Gonzalez U., Pinart M., Reveiz L. Interventions for Old World cutaneous leishmaniasis. *Cochrane Database. Syst. Rev*. 2008;8:50-67.
126. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nature Genetics*. 2012;7:195-200.
127. Haiiaran Y, Mohebbali M, Alimoradi S. Isolation and characterization of pathogenic *Leishmania turanica* from *Nekosia indica* by PCR-RFLP and ITS1 sequencing in Iran. *Trans Soc Trop Med Hyg*. 2008;29:123-133.
128. Hengge U. R., Marini A. Cutaneous leishmaniasis. *Hautarzt*. 2008;59: 627-632.

129. Herwaldt B. L., Neva F. A., Berman J. D. Allopurinol in the treatment of American cutaneous leishmaniasis. *N. Engl. J. Med.* 1992;327:498-499.
130. Ho J.L. Cytokines in the treatment of leishmaniasis: from studies of immunopathology to patient therapy. *Biotherapy.* 1994;7:223-225.
131. Horev A, Sagi O, Zur E, Ben-Shimol S. Topical liposomal amphotericin B gel treatment for cutaneous leishmaniasis caused by leishmanial major: a double-blind, randomized, placebo-controlled, pilot study. *Int J Dermatol.* 2023;62(1):40-47.
132. Jadavi A, Bahrami M, Khatami A. Efficacy of intra-lesional injections of meglumine antimoniate once a week vs. twice a week in the treatment of cutaneous leishmaniasis caused by *L.tropica* in Iran. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(7):e0010569. Doi:10.1371.
133. Jafarzadeh A, Nair A, Nemati M, Sharifi I. Immunological role of keratinocytes in leishmaniasis. *Parasite Immunol.* 2021;43(9):e12870.doi:10.1111
134. Inhibition and induction of human cytochrome P-450 enzymes: current status /O.Pelkonen et al. *Arch Toxicol.* 2008;82:667-675.
135. Ingelmen-Sundberg M. The human genome project and novel aspects of cytochrome P-450 research. *Tox Appl Pharmacol.* 2005;207:52-56.
136. Karmaoui A, Sereno D, El Jaafari S, Hajji L. Seasonal patterns of zoonotic cutaneous leishmaniasis caused by *L.major* and transmitted by phlebotomus papatasi in the North Africa region: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms.* 2022;10(12):2391. Doi:10.3390
137. Karmaoui A, Sereno D, El Jaafari S, Hajji L. A systematic review and global analysis of the seasonal activity of phlebotomus sergenti the primary vectors of *L.tropica*. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(12):e0010886. Doi: 10.1371.
138. Khamesipour A, Mohammadi A, Jaafari M, Eskandari S. Pilot study of safety and efficacy of topical liposomal amphotericin B for cutaneous leishmaniasis by leishmanial major in Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J.* 2022;28(9):658-663.

139. Kelleci K, Bagorova M, Ihlamur M, Abamor RS. Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: a review. *J Vector Borne Dis.* 2023;60(2):125-141.
140. Kihel A, Hammi I, Darif D, Lemrani M. The different faces of the NLRP3 inflammasome in cutaneous leishmaniasis: a review. *Cytokine.* 2021;147:155248. Doi:10.1016
141. Kimblin N., Peters N., Debrabant A. Quantification of the infections dose of *Leishmania major* transmitted to the skin by single sand flies. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2008;105:10125-10130.
142. Knight CA, Harris DR, Gugssa A, Lee CM. Leishmaniasis: recent epidemiological studies in the Middle East. *Front Microbiol.* 2023;13:1052478.doi:10.3389
143. Kronenberg K., Brosch S., von Stubet E. Vaccinations against cutaneous leishmaniasis infection. *G. Ital. Dermatol. Venerol.* 2008;143:125-137.
144. Lages CS, Suffia I, Velilla PA. Functional regulatory T-cells accumulate in aged hosts and promote chronic infections disease reactivation. *J Immunol.* 2008;181:835-848.
145. Launois P., Tacchini-Cottier F., Kieny M. P. Cutaneous leishmaniasis: progress towards a vaccine. *Expert. Rev. Vaccines.* 2008;7:1277-1287.
146. Lera-Nonose DS, De Oliveira LF, Brustolin A, Santos TS. Genetic variations in the human immune system influence susceptibility to tegumentary leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2021;17(5):513-537.
147. Leroux M, Lawton P, Delton I. Fatty acid composition and metabolism in leishmanial parasite species: potential biomarkers or drug targets for leishmaniasis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4702. Doi:10.3390.
148. Li Pomi F, Peterle L, Vaccaro M, Borgia F. Daylight photodynamic therapy for cutaneous leishmaniasis in a pediatric setting: a case report and literature review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;44:103800. doi: 10.1016

149. Liu L, He Y, Chang J. Efficacy of photodynamic therapy in cutaneous leishmaniasis: a systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023;43:103627. doi:10.
150. Machado AU, Contri RV. Effectiveness and safety of ozone therapy for dermatological disorders. *Indian J Dermatol.* 2022;67(4):479. Doi:10.4103.
151. Mackay AM. The evolution of clinical guidelines for antimicrobial photodynamic therapy of skin. *Photochem Photobiol Sci.* 2022;21(3):385-395.
152. Mathison BA, Bradley BT. Review of the clinical presentation, pathology, diagnosis and treatment of leishmaniasis. *Lab Med.* 2023;54(4):363-371.
153. McGwire BS, Satoskar AR. Leishmaniasis: clinical syndromes and treatment. *Q J Med.* 2013;15:122-125.
154. Meymandi S., Dabiri S. Meymandi M. Immunopathology of autoleukocytic therapy of cutaneous Leishmaniasis. *Arch. Iranian. Med.* 2005;8:229-233.
155. Mirzari A, Maleki M, Masoumi E, Maspi N. A historical review of the role of cytokine involved in leishmaniasis. *Cytokine.* 2021;145:155297.doi:10.1016.
156. Mota CA, Oyama J, Brustolin AA, Perez de Souza JV. Three decades of clinical trials on immunotherapy for human leishmaniasis: a systematic review and meta-analysis. *Immunotherapy.* 2021;13(8):693-721.
157. Nasiri Z, Kalantari M, Mohammadi J, Daliri S. Cutaneous leishmaniasis in Iran. A review of epidemiological aspects, with emphasis on molecular findings. *Parasite.* 2022;29:47.doi:10.
158. Nasreen SA, Hossain MA, Paul SK. PCR-based detection of *Leishmania* DNA in skin samples of post kala-azar dermal leishmaniasis patients from an endemic area of Bangladesh. *J Infect Dis.* 2012;65:315-317.
159. Neuvonen PJ. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47:463-474.

