Рахматов А.Б., Давуров Д.М., Атанязов А.Б., Хакимжанов О.А.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
дерматовенерологии и косметологии, Ташкент, Узбекистан

Rakhmatov A., Davurov Zh., Ataniyazov A., Khakimzhanov O.
Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Dermatology and
Cosmetology, Tashkent, Uzbekistan

Современные аспекты кожного лейшманиоза

Modern Aspects of Skin Leishmaniasis

Резюме

В настоящее время в эндемичных зонах Республики Узбекистан продолжают регистрироваться случаи кожного лейшманиоза, в основном зооантропонозного типа, что требует наличия высокоэффективных лекарственных препаратов как системного, так и местного применения.

Под наблюдением находились 145 пациентов (мужчины – 82, женщины – 63) с диагностированным зооантропонозным типом кожного лейшманиоза. Во всех случаях диагноз был подтвержден обнаружением в очагах поражений лейшманий, которые в последующем использовались для культуральных исследований.

По клиническим формам были выделены 84 (57,9%) пациента с лейшманиозной язвой, 54 (37,2%) – лейшманиомой и явлениями лимфангита, 7 (4,9%) – бугорковой лейшманиомой. Проявления кожного лейшманиоза в большинстве случаев локализовались на открытых участках кожи, и у одного пациента могло быть более 10 элементов заболевания.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности 1% мази мегосин у пациентов с кожным лейшманиозом.

Основанием для использования 1% мази мегосин являлись данные о влиянии вещества госсипол, получаемого из хлопчатника, на вирусы, микробы и простейшие, что было доказано в собственных изысканиях при проведении специальных культуральных исследований.

Проведенные микробиологические исследования по выделению культуры лейшманий на жидкой среде ЭД-1 и твердой среде NNN позволили установить элиминационные свойства госсипола, входящего в состав 1% мази мегосин. Эти данные позволили при лечении 145 пациентов с различными формами кожного лейшманиоза использовать в качестве наружного средства 1% мазь мегосин наряду с другими препаратами, предусмотренными стандартами. Использование 1% мази мегосин способствует ускорению регресса проявлений кожного лейшманиоза и элиминации лейшманий из очагов поражений к концу стационарного лечения.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, клиника, микробиологические исследования, наружная терапия.

Abstract

Until now, in the endemic zones of the republic, cases of cutaneous leishmaniasis continue to be registered, mainly of the zoonanthroponic type, which requires the availability of highly effective medications, both systemic and local use.

The study included 145 patients (male – 82, female – 63) who were diagnosed with zooanthroponic type of cutaneous leishmaniasis. In all cases, the diagnosis was confirmed by the detection of Leishmania lesions in the foci, which were subsequently used for cultural studies.

According to clinical forms have been allocated 84 (57.9%) with leishmaniasis ulcer, 54 (37.2%) – with leishmaniosis and phenomena of lymphangitis, 7 (4.9%) – tubercular leishmanioma. Manifestations of cutaneous leishmaniasis in most cases were localized in open areas of the skin and one patient could have more than 10 elements of the disease.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of 1% ointment of megasin at patients with cutaneous leishmaniosis. The basis for use of 1% ointment of megasin was data on the effect of the substance gossypol obtained from cotton on viruses, microbes and protozoa, which was proved in our own research during special cultural studies.

Conducted microbiological studies on the isolation of Leishmania culture on the liquid-environment «ED-1» and solid-environment «NNN» allowed to establish the elimination properties of gossypol, which is part of 1% ointment of megasin. These data allowed the treatment of 145 patients with various forms of cutaneous leishmaniosis to use as an external remedy – 1% ointment of megasin, along with other drugs provided for by the standards. The use of 1% ointment of megasin accelerates the regression of manifestations of cutaneous leishmaniasis and the elimination of leishmaniasis from lesions by the end of inpatient treatment.

Keywords: cutaneous leishmaniasis, clinic, microbiological studies, topical therapy.

В республике сохраняется природный резервуар кожного лейшманиоза, что приводит к увеличению заболеваемости, осложненным форм и торпидности в отношении проводимого лечения ввиду отсутствия эффективных лекарственных препаратов [4, 5].

Клинические проявления кожного лейшманиоза вполне специфичны – на местах укусов москитов вначале появляются бугорковые высыпания, количество которых бывает переменным, затем некоторые элементы подвергаются распаду с образованием лейшманиозной язвы. Осложненные формы зооантропоного кожного лейшманиоза протекают с вовлечением лимфатической системы (явления лимфаденита и/или лимфангита) и появлением специфических симптомов (симптом «четок» и др.) заболевания. Патоморфоз дерматоза приводит к появлению атипичных форм, например металеishманиоза, который может протекать на протяжении нескольких лет и приводить к диагностическим ошибкам [1, 2, 6, 7].

В течение многих десятилетий основным препаратом для лечения кожного лейшманиоза (сельский и городской тип) являлся мономицин [8], который впоследствии был снят с производства, затем стали применяться разнообразные антибиотики и антибактериальные средства [9], хотя в большинстве случаев не достигалось терапевтического эффекта и течение дерматоза затягивалось до естественной эпителизации язв и образования косметических дефектов.

В доступной литературе имеются сведения об использовании в наружной терапии кожного лейшманиоза таких препаратов, как коллаген-мономициновый комплекс [10], мази Лейшмицин [11], Лейшкутан [12], Лейшмаколл [13], причем указанные средства нередко применялись только в виде монотерапии указанного дерматоза.

С учетом определенных патогенетических механизмов кожного лейшманиоза (иммунный и цитокиновый статус, антиоксидантная система и др.) при лечении данного заболевания применяются разнообразные иммуномодулирующие и противовирусные средства, в частности система интерферона гамма [14–16]. Показано, что противовирусные средства обладают антипролиферативным и антицитокиновым эффектом, в связи с чем и было использовано противовирусное вещество госсипол, получаемое из хлопчатника и включенное в препарат мегосин [17–19].

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности 1% мази мегосин при лечении пациентов с кожным лейшманиозом.

Под наблюдением находились 145 пациентов (мужчины – 82, женщины – 63) с зоонозным кожным лейшманиозом. Средний возраст пациентов составлял $31,3 \pm 1,7$ года. Во всех случаях диагноз кожного лейшманиоза подтверждался микроскопическим обнаружением лейшманий в очагах поражений.

Среди наблюдаемых пациентов были выделены следующие клинические формы кожного лейшманиоза: бугорковая лейшманиома – 7 (4,9%) пациентов, изъязвленная лейшманиома – 84 (57,9%), осложненная лейшманиома (лимфаденит, лимфангит) – 54 (37,2%). Анализ клинического течения патологического процесса показал, что количество очагов поражения варьировало от 1 до 17 элементов у одного пациента, преимущественно на открытых участках кожи. Давность заболевания составляла $3,1 \pm 0,4$ месяца. Весьма характерна клиническая картина специфического лимфангита, который проявлялся в основном на верхних и нижних конечностях с образованием симптома «четок», причем с возможным изъязвлением отдельных элементов. Присоединение вторичной пиококковой инфекции было зарегистрировано лишь у 11 из 145 (7,6%) пациентов.

Для подтверждения обоснованности использования препарата мегосин у пациентов с кожным лейшманиозом были проведены микробиологические исследования. В препарате мегосин действующим веществом является уникальное соединение, полученное методом химического синтеза, в результате которого к полимерным молекулам окисленной перйодатным методом карбоксиметилцеллюлозы ковалентно присоединены молекулы госсипола [20]. Госсипол является природным полифенолом, содержащимся в хлопчатнике и защищающим растение от различных неблагоприятных факторов. В результате многочисленных исследований было доказано, что госсипол обладает противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной и иммуномодулирующей активностью, а также может оказывать антибактериальный эффект [19]. Ранее на основе госсипола были созданы различные лекарственные формы, которые использовались в медицинской практике [17].

Для проведения культуральных исследований биологический материал после инокуляции в течение 24 часов после забора материала доставлялся в микробиологическую лабораторию. Рост культуры оценивался в течение 4 недель, и только после этого делалось заключение о ее негативности. Образцы патологических материалов параллельно сеяли на ранее приготовленную жидкую модифицированную среду ЭД-1 (разработана сотрудниками Центра Э.Х. Эшбаевым и С.М. Давуровым) и

на стандартную (твердую) среду NNN. Режим термостата составлял 22 °С. Только у 37 из 145 (25,5%) пациентов были выделены культуры лейшманий. Результаты культуральных исследований изучали через 48 часов после проведенного посева и продолжали в течение 14 дней. Уже на 3-и сутки в жидкой среде обнаруживался рост лейшманий, несколько позднее – на среде NNN, когда появлялся специфический налет. Из со-держимых питательных сред в последующем готовились препараты для микроскопирования, которое проводилось нативно при увеличении светооптического микроскопа 10×40. В положительных случаях выявлялись подвижные промастиготы длиной 10–20 мкм. Приготовленные мазки из образовавшихся колоний окрашивали по Романовскому – Гимзе. Промастиготы имели голубую окраску и четко выделялись.

Для изучения чувствительности лейшманий к препарату мегосин, который был разработан в НИИ биоорганической химии Академии наук Республики Узбекистан, проводилось добавление 1% порошка препарата в жидкую среду и готовились специальные лунки для диффузного метода с использованием твердой среды NNN. Биологический материал с положительными пробами на лейшмании пересеивали на среды, а затем подвергали инкубации при 22 °С в течение 14 дней. Из пересеянных материалов лейшмании уже не выявлялись. При использовании твердой среды NNN в ней формировались специальные лунки диаметром 0,5 и глубиной 0,2 см, на которые наносили 1% мазь мегосин. Патологические материалы из заранее известных положительных проб наносили с помощью бактериологической петли на среду NNN вокруг лунок зигзагообразными движениями. Затем все пробы помещали в термостат для инкубации, и результаты изучались через 14 дней. Следует указать, что во всех пробах рост колоний простейших вокруг лунок не наблюдался, что является доказательством подавления роста лейшманий *in vitro*.

Все пациенты получали лечение согласно разработанным Стандартам диагностики и лечения кожных и венерических болезней (2019 г.) с использованием инъекций канамицина, витаминотерапии и системной энзимотерапии, а также наружно применялась 1% мазь мегосин. Курс лечения в стационаре составлял $13,5 \pm 1,7$ дня. 1% мазь наносилась на очаги поражения 2 раза в день в течение 15–30 дней (стационарно и амбулаторно). Каких-либо побочных явлений от использования 1% мази мегосин у пациентов с кожным лейшманиозом не наблюдалось.

Критериями эффективности проводимой терапии являлись следующие признаки: сроки уменьшения инфильтрата, очищение лейшманиом от некротических масс, элиминация возбудителя (лейшманий) из очагов поражений. Проведенные клинические наблюдения показали, что за-живление лейшманиозных язв зависит от локализации очагов, размеров и клинической формы дерматоза (см. таблицу). При расположении очагов поражений на коже дистальных частей верхних и нижних конечностей рассасывание инфильтратов (бугорков), очищение язв от гнойно-некротических масс происходило примерно в 1,5–2 раза медленнее, нежели на других участках, например на коже туловища. У пациентов, у которых патологические очаги располагались на коже лица, шеи, рассасывание воспалительного процесса и клиническое улучшение наступало примерно на 7–10-е сутки лечения. Назначенное лечение пациенты получали стационарно, а затем продолжали в амбулаторных условиях.

Эффективность терапии в зависимости от клинической формы кожного лейшманиоза

Форма лейшманиоза	Сроки разрешения элементов (дни)
Бугорковые лейшманиомы	7,2±0,3
Лейшманиозные язвы	11,5±0,7
Осложненные лейшманиомы	17,9±2,5

Наблюдение за пациентами в течение 1 месяца показало, что у пациентов с бугорковой формой кожного лейшманиоза регресс патологических очагов начинался на 5–7 дней раньше, чем у пациентов с лейшманиозной язвой. Так, у пациентов с бугорковой стадией дерматоза начало регресса (уменьшение эритемы, отека, болезненности и др.) отмечалось на 5–6-й день лечения, в то время как у пациентов с лейшманиозной язвой – на 8–10-е сутки лечения. На 3–4-е сутки лечения наблюдалось заметное уменьшение воспалительного процесса в виде уменьшения эритемы и отечности очага. На 7–8-е сутки лечения язвы полностью очищались от гнойно-некротического налета. Уже на 12–14-е сутки лечения на лейшманиозных язвах можно было выделить образование грануляционной ткани по типу симптома «рыбьей икры».

Следует указать, что при выписке из стационара в очагах поражения лейшмании уже не выявлялись ни в одном случае. При использовании 1% мази мегосин у пациентов с кожным лейшманиозом, независимо от клинической формы заболевания, отмечалась положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении воспалительных явлений, отека, инфильтрации и быстрой элиминации возбудителя из очагов поражений, что подтверждает этиопатогенетическую направленность выбранного наружного средства. Проведенные исследования указывают, что при ограниченных проявлениях зоонозного кожного лейшманиоза возможно применение 1% мази мегосин в виде монотерапии с хорошим клиническим эффектом.

Таким образом, на основании экспериментальных и клинических данных была доказана эффективность использования 1% мази мегосин, содержащей госсипол, при различных формах кожного лейшманиоза. Мегосин оказывает многофункциональное действие, что приводит не только к быстрой элиминации лейшманий из очагов поражений, но и к разрешению проявлений дерматоза (бугорки, язвы и др.) за счет бактерицидного, антиотечного, противовоспалительного действия входящего в состав госсипола [17–19, 21]. Практической дерматологии предлагается новое наружное средство комбинированного действия – 1% мазь мегосин, способная элиминировать лейшмании из очагов поражений и ускорять регресс проявлений кожного лейшманиоза, что уменьшает вероятность развития рубцов. Предложенный метод отличается высокой комплаентностью и эффективностью, что позволяет широко использовать его в амбулаторной практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abidova Z.M., Rahmatov A.B., Rahimov I.R. (2018) *Kozhnyy leishmanioz*. Tashkent: Niso Poligraf, 192 p.
2. Rodyakin N.F. (1982) *Kozhnyy leishmanioz*. Ashkhabad: Ylm., 190 p.
3. Hengge U.R., Marini A. (2008) *Cutaneous leishmaniasis*. *Hautarzt*, vol. 59, pp. 627–632.
4. Zakirov R.R. (2010) K metodam terapii kozhnogo leishmanioza. *Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 1–2, pp. 93–96.
5. Rahmatov A.B., Kamolov Z.R., Abidova Z.M. (2013) Optimizatsiya terapii zoonoznogo kozhnogo leishmanioza. *Ukrainskij zhurnal dermatologii, venerologii i kosmetologii*, no 4, pp. 72–76.
6. Kalamkaryan A.A., Mordovcev V.N., Trofimova L.Ya. (1989) *Klinicheskaya dermatologiya. Redkie i atipichnye dermatozy*. Erevan: Ajastan, 567 p.
7. Berenbejn B.A., Studnicin A.A. (1989) *Differencial'naya diagnostika kozhnyh boleznej*. Moskva: Medicina, 672 p.
8. Timoshenko I.I. (1975) O lechenii kozhnogo leishmanioza monomicinom. *Voenno-meditsinskij zhurnal*, no 10, pp. 75–77.
9. Sadyk M.H., Kochergin N.G. (1985) Vibromicin i levamisol' v terapii kozhnogo leishmanioza. *Vestn. dermatol.*, no 8, pp. 43–46.
10. Vaisov A.Sh. (1977) *Primenenie kollagen-monomicinovogo kompleksa v terapii ostronekrotiziruyushchego kozhnogo leishmanioza*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Tashkent, 16 p.
11. Alyavi S.F. (2000) *Kliniko-eksperimental'noe obosnovanie primeneniya mazi «Leishmicin» pri zoonoznom kozhnom leishmanioze*. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Tashkent, 24 p.
12. Lyuban B.L., Bekmuratova E.E., Hashimov F.F. (2002) Opyt lecheniya ostronekrotiziruyushchegosya kozhnogo leishmanioza maz'yu «Leishcutan». *Novosti dermatovenerologii i reproduktivnogo zdorov'ya*, no 3–4, pp. 68–71.
13. Tursunov S.S., Yusupov K.A. *Ambulatornoe lechenie bol'nyh kozhnym leishmaniozom kollagen-monomicinovym kompleksom «Leishmakoll»*. Nauchnye osnovy bor'by s parazitami i gnusom. Tashkent. 1983. S.27.
14. Shujkina E.E., Sergiev V.P., Kuznecov V.P. (1993) *Primenenie lejkinferona v lechenii zoonoznogo kozhnogo leishmanioza. II. Lechenie bol'nyh. Med. parazit. i parazit. bol.*, no 2, pp. 28–31.
15. Fedayainova I.E. (1992) Rol' i lechebnoe primenenie interferona pri leishmaniozah. (Obzor literatury). *Med.parazit. i parazit. bol.*, no 5–6, pp. 57–61.
16. Romancev M.S., Kovalenko A.A., Shul'dyakova O.A. (2004) Induktory interferona: protivovirusnoe i immunomoduliruyushchee dejstvie. *Vrach.*, no 3, pp. 56–57.
17. Lavrenova G.V., Lavrenov V.K. (1997) *Enciklopediya lekarstvennyh rastenij*. Doneck, 541 p.
18. Lordelo M.M., Davis A.J., Calhoun M.C. (2005) Relative toxicity of gossypol enantiomers in broilers. *Poult. Sci.*, vol. 84, pp. 1376–1382.
19. Wang X., Howell C.P., Chen F., Yin J. (2009) Gossypol-A polyphenolic compound from cotton plant. *Adv. Food. Nutr. Res.*, vol. 58, pp. 215–263.
20. Sajitkulov A.M. (1995) *Induktory interferona rastitel'nogo proiskhozhdeniya*. Avtoref. diss. ... d-ra biol. nauk. Moskva, 44 p.
21. Huang S.F., Chu S.C., Hsu L.S., Tu Y.C. (2019) Antimetastatic effects of gossypol on colon cancer cells by targeting the u-PA and FAK pathways. *Food Funct.*, vol. 10, pp. 8172–8181.

Подана/Submitted: 25.08.2021

Принята/Accepted: 24.09.2021

Контакты/Contacts: rahmatov1953@gmail.com