

## ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ГЕМАТОЛОГА: ВИСЦЕРАЛЬНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

Юлия Николаевна ОБГОЛЫЦ<sup>1</sup>, Наталья Григорьевна САМОЙЛОВА<sup>2</sup>,  
Светлана Семеновна ФЕДЬ<sup>2</sup>, Светлана Александровна КАРМАНОВСКАЯ<sup>2</sup>,  
Игорь Борисович КОВЫНЕВ<sup>3</sup>, Татьяна Ивановна ПОСПЕЛОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Городской гематологический центр  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

<sup>2</sup>Городская клиническая больница № 2  
630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21

<sup>3</sup>Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Продemonстрирован редкий для Сибири клинический случай висцерального лейшманиоза, ассоциированного с гематологическим и костно-мозговым синдромами, у ВИЧ-инфицированного пациента. Приведена подробная литературная справка по проблеме. Выполнен анализ данных по динамике распространенности лейшманиоза в северных широтах. Освещены особенности эпидемиологии заболевания. Показано повышение частоты встречаемости висцеральных форм зооноза в странах Северного полушария. По данным литературных источников дано описание клинических форм паразитарной инвазии. Изложены современные представления о патогенезе ускользания лейшманий от фагоцитоза. Обозначен алгоритм дифференциального диагноза, приведены критерии диагноза и подходы к терапии. Описаны современные подходы к диагностике и лечению зооноза на фоне ВИЧ-инфекции. Показаны особенности гематологического синдрома в виде трехростковой цитопении в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и лихорадкой. Уточнено значение исследования костно-мозгового кроветворения при лейшманиозе. Выполнен анализ данных литературы о трансформации современного висцерального лейшманиоза: увеличение числа стертых форм клинического дебюта, повышение длительности латентного периода заболевания до 130–160 дней после трансфекции, возрастание роли факторов иммунодепрессии в клинической манифестации заболевания. Приведены данные об эпидемиологических источниках зооноза – насекомых-переносчиках, условиях заражения, методах профилактики.

**Ключевые слова:** висцеральный лейшманиоз, ВИЧ-инфекция, гематологический синдром, патология костного мозга при паразитарной инфекции.

Главная особенность клинической деятельности врача-гематолога – работа в условиях мультидисциплинарности диагностических задач. Не является исключением и клиника инфекционных болезней. К одному из наиболее опасных заболеваний этой группы, привлекающему к себе в последние годы все более пристальное внимание медицинской науки, относится висцеральный лейшманиоз. В период глобального изменения

климата и развития туристической отрасли, дающей возможность жителям стран умеренного климата позволить себе массовый отдых в тропических уголках планеты, эта коварная паразитарная инфекция стала проникать на территории умеренных и северных широт. Со случаями висцерального лейшманиоза, ранее считавшимися крайней редкостью для Западной Сибири, сегодня сталкиваются не только врачи-инфекцион-

*Обголец Ю.Н.* – врач-гематолог городского гематологического кабинета, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Самойлова Н.Г.* – врач-лаборант клинико-диагностической лаборатории, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Федь С.С.* – зав. клинико-диагностической лабораторией, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Кармановская С.А.* – д.м.н., зав. поликлиническим отделением, e-mail: post\_gem@mail.ru

*Ковынев И.Б.* – д.м.н., доцент, проф. кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: kovin\_gem@mail.ru

*Поспелова Т.И.* – д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, e-mail: post\_gem@mail.ru

сты, но и ревматологи, онкологи и гематологи [4]. Свообразным триггером этого процесса явилось распространение ВИЧ-инфекции, в условиях которой паразитарная инвазия нередко развивается латентно и дает неожиданные рецидивы после длительного периода персистенции в организме ранее инфицированного пациента.

Цель, которую преследовали авторы данной публикации, – напомнить врачам-гематологам о возможных клинических масках висцерального лейшманиоза (кала-азар), особенностях гематологического синдрома при этой паразитарной инвазии и поделиться собственным опытом диагностики на примере клинического случая из практики амбулаторной службы Городского гематологического центра г. Новосибирска.

**Литературная справка по проблеме.** Лейшманиоз представляет собой хроническое инфекционное заболевание, вызванное простейшими паразитами рода *Leishmania* (подроды *Leishmania* и *Viannia*) [11]. Распространяются паразиты обычно через укусы ночных насекомых из рода *Phlebotomus* spp. или *Lutzomyia* spp. Как показано экспериментально, одномоментно трансфицируется от 10 до 100 000 паразитарных форм [10]. В литературе описаны редкие случаи заражения лейшманиозом посредством переливания компонентов крови от инфицированных доноров [6] и трансплацентарные переносы паразитарной инвазии [8]. В зависимости от вида и вирулентности паразита, генетического фона, возраста, соматического и иммунного статуса хозяина инфекция может протекать бессимптомно и с яркими клиническими проявлениями, иногда сопровождающимися спонтанными ремиссиями. Клинически выделяют кожные и висцеральные формы: локализованный кожный лейшманиоз (LCL), пограничный диссеминированный кожный лейшманиоз (BDCL), аллергический диффузный кожный лейшманиоз (ADCL), слизистый лейшманиоз (MCL) и висцеральный лейшманиоз (VL) [4].

В эпидемиологическом плане лейшманиоз встречается на всех континентах. Он эндемичен для стран с влажным тропическим климатом. 90 % случаев висцерального лейшманиоза в мире приходится на Бангладеш, Бразилию, Эфиопию, Индию, Непал и Судан, регионы Центральной и Южной Америки [14]. Для Европы всегда были характерны спорадические случаи в прибрежных государствах и островах Средиземноморья. Однако в последние десятилетия ситуация изменилась: лейшманиоз проник в ранее неэндемичные регионы Северной Европы, такие как Швейцария, Германия, Австрия и Нидерланды. На Украине за период с 2008 по 2014 г. описаны более 50 случаев лейшманиоза [4]. Патогенез заболе-

вания многогранен и во многом зависит от типа инфекционного агента. Выделяют дермотропные виды лейшманий (*L. infantum*, *L. major*, *L. tropica*, *L. aethiops*, *L. Viannia guyanensis*, *L. Viannia braziliensis*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*), которые вызывают местные кожные поражения. Системные случаи лейшманиоза вызываются висцеротропными штаммами паразитов (таких как *L. donovani*, *L. infantum*).

Укус песчаной мухи – переносчика лейшманий – способствует внедрению в кожу организма хозяина лейшманий, находящейся на особой внеклеточной мерцательной стадии развития (так называемой промастиготы). Паразиты, попадая в сосудистую систему кожных покровов, вначале быстро фагоцитируются нейтрофилами. Однако компоненты слюны насекомого-переносчика стимулируют быстрый апоптоз этих клеток [13]. Многие нейтрофилы погибают, сохраняя в цитоплазме живые внутриклеточные формы лейшманий. Они в свою очередь фагоцитируются макрофагами, которые получают особые внутриклеточные ингибирующие сигнальные молекулы, блокирующие слияние фагосом с лизосомами и, тем самым, антипаразитарную активность фагоцитов. Это способствует неэффективности фагоцитарного ответа и стимулирует беспрепятственное превращение промастиготы в репликативные внутриклеточные амастиготы [1]. Таким образом, часть паразитарных форм избегает уничтожения и сохраняется на всю жизнь в организме хозяина. При этом молодые генерации макрофагов, дендритных клеток и фибробластов вновь и вновь инфицируются паразитарными элементами и фактически являются для лейшманий безопасными нишами внутри организма хозяина. Устойчивый антипаразитарный иммунитет к лейшманиозу отсутствует [4]. Мишенями для висцеральной формы лейшманиоза служат органы, богатые гистиоцитарно-макрофагальными клеточными элементами: селезенка, печень, лимфатические узлы и, в особенности, костный мозг.

Клинические признаки висцерального лейшманиоза – стойкая лихорадка (устойчивая к антибиотикам и лишь частично чувствительная к стероидам), недомогание, бледность, увеличение печени и/или селезенки и потеря веса во время прогрессирования заболевания. Патологические сдвиги в гемограмме связаны с выраженной панцитопенией (особенно анемией и тромбоцитопенией) [12]. Отмечаются и другие изменения в составе крови: гипергаммаглобулинемия из-за поликлональной активации В-клеток, гипертриглицеридемия, снижение уровня фибриногена, повышение содержания белков активной фазы, растворимого рецептора к IL-2 и ферритина [11].

Висцеральный лейшманиоз может имитировать многие болезни, среди них: аутоиммунные заболевания, злокачественные новообразования (в том числе гемобласты), синдромы наследственных иммунодефицитных состояний, хронические кожные или системные инфекции и др.

Ведущим фактором риска рецидивирования паразитоза или клинической манифестации латентных случаев является иммуносупрессия. К группе риска относятся больные, находящиеся на терапии глюкокортикоидами, противоопухолевыми цитостатическими препаратами, иммунодепрессантами, и, особенно, ВИЧ-инфицированные пациенты. В этих случаях висцеральный лейшманиоз развивается как системная оппортунистическая инфекция [2]. Среди основных методов диагностики висцеральных форм лейшманиоза – цитоморфологическое исследование пунктата костного мозга с обнаружением паразитарных форм и ПЦР, нацеленная на ДНК кинетопластов или рибосомальную РНК лейшманий. Серологические методы, в том числе ELISA, мало надежны [3]. Прогноз лейшманиоза осложняется тем, что паразиты могут сохраняться на протяжении всей жизни пациента в рубцах бывших кожных повреждений, в лимфатических узлах, костном мозге, висцеральных органах даже после окончания терапии и клинического излечения болезни, а также в случае ее первично-бессимптомного течения. Следует отметить, что от момента заражения человека во время путешествия в эндемичные страны до первых клинических признаков лейшманиоза может пройти значительное время (до 160 дней) [7].

Лучшие результаты лечения висцерального лейшманиоза дает использование липосомально-го амфотерицина В (L-AmB), но в 32 % случаев сочетания висцерального лейшманиоза с ВИЧ это лечение не дает элиминации паразитарной инвазии, что в 7–12 % определяет летальный исход случая. Данных клинических исследований по оптимальной тактике лечения этих больных, режимах сочетания антипаразитарных средств и антиретровирусной терапии (АРВТ), а также профилактики рецидива паразитарной инфекции в настоящее время нет [9].

**Клинический случай.** Пациент С. 1970 г. рождения, житель г. Новосибирска. Считает себя больным около года, когда стал отмечать постепенное похудание, суммарно на 20 кг, немотивированную лихорадку с подъемами температуры тела до 38 °С в течение дня. Амбулаторно проводилось обследование, онкопатологии не найдено, но выявлена ВИЧ-инфекция. Пациент был взят на программу антиретровирусной терапии I линии,

результат которой расценен как иммунологическая неудача. Около полугода сохранялась лихорадка. В июле 2018 г. больной был госпитализирован в инфекционную больницу с диагнозом ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний, подстадия 4В, фаза прогрессирования на фоне антиретровирусной терапии. Бактериальная инфекция. Кандидоз пищевода. ВИЧ-энцефалопатия. Иммунологическая неудача. Вирусологическая неудача. Эпиданамнез: год назад посещал страны Юго-Восточной Азии в качестве туриста. При осмотре: состояние средней степени тяжести, питание снижено, пальпируются подчелюстные, шейные периферические лимфоузлы с двух сторон, безболезненные, подвижные, размером до 0,5 см. При УЗИ органов брюшной полости – гепатомегалия, спленомегалия (площадь селезенки более 100 см<sup>2</sup>), абдоминальная лимфаденопатия: множественные лимфоузлы размером до 1 см, признаки портальной гипертензии. В общем анализе крови: содержание гемоглобина 90 г/л, эритроцитов  $3,78 \times 10^{12}/л$ , средний объем эритроцита 65,3 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроците 23,8 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитарной массе 364 г/л; содержание тромбоцитов (анализатором и в мазках)  $33 \times 10^9/л$ , лейкоцитов  $1,8 \times 10^9/л$ ; лейкоцитарная формула: нейтрофилы 58,2 % ( $1,08 \times 10^9/л$ ), лимфоциты 29,0 % ( $0,54 \times 10^9/л$ ), моноциты 11,6 % ( $0,21 \times 10^9/л$ ), эозинофилы 0,2 %, базофилы 1,0 %. В биохимическом анализе крови: гиперпротеинемия – содержание общего белка 96,7 г/л, гипергаммаглобулинемия – 43,0 г/л; обнаружен М-градиент – 15 г/л.

Учитывая трехростковый характер нарушений в гемограмме, для исключения заболевания крови на консультацию вызван гематолог. Проведена стерильная пункция. Миелограмма: пунктат клеточный, эритроидный росток раздражен, отмечены черты мегалобластности нормоцитов, нейтрофильный росток сужен, отсутствие функционально-деятельных мегакариоцитов; на этом фоне встречены гистиоциты и макрофаги, цитоплазма которых в избытке содержит паразитарные формы. На фоне мазка одиночно и скоплениями найдены множественные формы паразитарных телец лейшманий в стадии амастиготы. Диагноз: висцеральный лейшманиоз на фоне иммунодефицитного состояния, обусловленного ВИЧ-инфекцией. При проведении внешней экспертизы в лаборатории Росздравнадзора диагноз был подтвержден. Больному начата комбинированная противовирусная и антипаразитарная (амфотерицин В 3 мг/кг в сутки по схеме 1–5 и 10 день) терапия.

## ВЫВОДЫ

1. Гематологический синдром в виде трехростковой цитопении в сочетании с генерализованной лимфаденопатией, гепатоспленомегалией и лихорадкой, устойчивой к антибиотикам, на фоне резистентной к антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции требует исключения висцеральной формы лейшманиоза, особенно при сомнительном эпидемиологическом анамнезе.

2. Стернальная пункция с исследованием картины костно-мозгового кроветворения является одним из наиболее надежных методов обнаружения паразитарной инвазии – лейшманий в виде скоплений внутриклеточных телец паразитов (кинетопластов) и внеклеточных форм (амастигот).

3. Круг дифференциального диагноза лихорадки, резистентной к антибактериальной терапии, на фоне гематологического синдрома и поражения костного мозга должен включать висцеральный лейшманиоз, особенно у иммунокомпromетированных пациентов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Afonso L., Borges V.M., Cruz H., Ribeiro-Gomes F.L., DosReis G.A., Dutra A.N., Clarêncio J., de Oliveira Cl., Barral A., Barral-Netto M., Brodskyn Cl. Interactions with apoptotic but not with necrotic neutrophils increase parasite burden in human macrophages infected with *Leishmania amazonensis* // *J. Leukoc. Biol.* 2008. 84. 389–396.
2. Alvar J., Aparicio P., Aseffa A., DenBoer M., Cañavate C., Dedet J.P., Gradoni L., Ter Horst R., López-Vélez R., Moreno J. The relationship between leishmaniasis and AIDS: the second 10 years // *Clin. Microbiol. Rev.* 2008. 21. 334–359.
3. Antinori S., Calattini S., Longhi E., Bestetti G., Piolini R., Magni C., Orlando G., Gramiccia M., Acquaviva V., Foschi A., Corvasce S., Colomba C., Titone L., Parravicini C., Cascio A., Corbellino M. Clinical use of polymerase chain reaction performed on peripheral blood and bone marrow samples for the diagnosis and monitoring of visceral leishmaniasis in HIV-infected and HIV-uninfected patients: a single-center, 8-year experience in Italy and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2007. 44. 1602–1160.
4. Bogdan C. Leishmaniasis in rheumatology, haematology and oncology: epidemiological, immunological and clinical aspects and caveats // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. 71. (Suppl. II). i60–i66.
5. Bogdan C., Schönian G., Bañuls A.L., Hide M., Pratlong F., Lorenz E., Rölinghoff M., Mertens R. Visceral leishmaniasis in a German child who had never entered a known endemic area: case report and review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2001. 32. 302–307.
6. Cardo L.J. Leishmania: risk to the blood supply // *Transfusion.* 2006. 46. 16–41.
7. Chapman L.A., Dyson L., Courtenay O., Chowdhury R., Bern C., Medley G.F., Hollingsworth T.D. Quantification of the natural history of visceral leishmaniasis and consequences for control // *Parasit. Vectors.* 2015. 22. 8. 521.
8. Figueiró-Filho E.A., Duarte G., El-Beitune P., Quintana S.M., Maia T.L. Visceral leishmaniasis (kala-azar) and pregnancy // *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 2004. 12. 31–40.
9. Jarvis J.N., Lockwood D.N. Clinical aspects of visceral leishmaniasis in HIV infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2013. 26. (1). 1–9.
10. Kimblin N., Peters N., Debrabant A., Secundino N., Egen J., Lawyer P., Fay M.P., Kamhawi S., Sacks D. Quantification of the infectious dose of *Leishmania* major transmitted to the skin by single sand flies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008. 105. (29). 10125–10130.
11. Murray H.W., Berman J.D., Davies C.R., Saravia N.G. Advances in leishmaniasis // *Lancet.* 2005. 366. 1561–1577.
12. Nada P.A., Chakhachiro Z.I. Visceral leishmaniasis presenting with pancytopenia and circulating blastlike lymphocytes // *Blood.* 2018. 131. 2867.
13. Prates D.B., Araújo-Santos T., Luz N.F., Andrade B.B., França-Costa J., Afonso L., Clarêncio J., Miranda J.C., Bozza P.T., Dosreis G.A., Brodskyn C., Barral-Netto M., Borges V.M., Barral A. *Lutzomyia longipalpis* saliva drives apoptosis and enhances parasite burden in neutrophils // *J. Leukoc. Biol.* 2011. 90. 575–582.
14. Anon. Leishmaniasis // Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases / Eds. L. Savioli, D. Daumerie, D.W.T. Crompton. Geneva: World Health Organization, 2010. 91–96.

## **INFECTIOUS DISEASES IN HEMATOLOGIST'S PRACTICE: VISCERAL LEISHMANIASIS IN HIV-INFECTED PATIENT**

**Yuliya Nikolaevna OBGOLTS<sup>1</sup>, Natalya Grigorievna SAMOYLOVA<sup>2</sup>,  
Svetlana Semenovna FED<sup>2</sup>, Svetlana Aleksandrovna KARMANOVSKAYA<sup>2</sup>,  
Igor Borisovich KOVYNEV<sup>3</sup>, Tatyana Ivanovna POSPELOVA<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> *City Hematological Center  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital No. 2  
630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21*

<sup>3</sup> *Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia  
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52*

---

The clinical case of visceral leishmaniasis and HIV coinfection, associated with bone marrow involvement, which is uncommon in Siberia, was demonstrated. The detailed literature review on the issue was given. The data analysis of leishmaniasis prevalence dynamics in northern latitudes was conducted and the features of disease epidemiology were highlighted. The clinical forms of this parasite invasion and the contemporary ideas about mechanism of leishmania escape from phagocytosis were described on the basis of recent data. The algorithm of differential diagnosis, diagnosis criteria and treatment standards were developed. The comprehensive approach to diagnosis and management of the zoonosis and HIV coinfection were described. The disease hematological features such as pancytopenia, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly and fever were revealed. The significance of bone marrow hematopoiesis examination in leishmaniasis was specified. The analysis of the literature on the transformation of modern visceral leishmaniasis was carried out: an increase in the number of erased clinical debut forms, an increase in the duration of the latent period of the disease up to 130–160 days after transfection, an increase in the role of immunodepression factors in the clinical manifestation of the disease. The data on the epidemiological sources of zoonosis - insect vectors, conditions of infection, methods of prevention have been performed.

---

**Key words:** visceral leishmaniasis, HIV infection, hematological syndrome, bone marrow involvement in parasitic infection.

*Obgolts Yu.N. – hematologist, e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Samoylova N.G. – laboratory doctor, e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Fed' S.S. – head of laboratory, e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Karmanovskaya S.A. – doctor of medical sciences, head of polyclinic department, e-mail: post\_gem@mail.ru*

*Kovynev I.B. – doctor of medical sciences, associate professor of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: kovin\_gem@mail.ru*

*Pospelova T.I. – doctor of medical sciences, professor, vice rector on scientific work, head of the department of therapy, hematology and transfusiology, e-mail: post\_gem@mail.ru*