

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

Л.Н.Туйчиев, Ж.А.Анваров, М.Д.Ахмедова, С.С.Козлов,
Ш.А.Ташпулатова, Ж.И.Исламова, С.О.Осипова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА "ЭКДИСТЕН"
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КОЖНОГО
ЛЕЙШМАНИОЗА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ТАШКЕНТ - 2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЕ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник управления
развития науки
д.м.н. профессор

Н.Л. Хабилов

« 01 » 2019 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник главного управления
науки и образования
д.м.н., профессор

У.С. Исмаилов

« 01 » 2019 г.



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРЕПАРАТА «ЭКДИСТЕН»
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ КОЖНОГО
ЛЕЙШМАНИОЗА

Методические рекомендации

«Тасдиқланди»

ЎзР Соғлиқни сақлаш
вазирлиги илмий фаолиятини
мувофиқлаштириш Бўлими

« 01 » 2019 й.

№ 84-У/21

Ташкент – 2019г.

Методические рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Ученого совета Ташкентской медицинской академии от 28 ноября 2018 года. Протокол № 4.

Ученый секретарь
д.м.н., профессор



Г.А.Исмаилова

Методические рекомендации зарегистрированы на портале МЗ РУз.

Составители:

| | |
|-----------------------------------|--|
| Туйчиев Лазиз Надирович | Д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней ТМА |
| Анваров Жахонгир Абралович | Ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней ТМА |
| Ахмедова Муборахон Джалиловна | Д.м.н., профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней ТМА |
| Козлов Сергей Сергеевич | Д.м.н., профессор кафедры паразитологии Военно-медицинской академии им С.М.Кирова |
| Ташпулатова Шахноза Абдулахатовна | К.м.н., старший преподаватель кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней ТМА |
| Исламова Жаннат Икрамовна | К.м.н., с.н.с. отд. фармакологии и токсикологии ИХРВ АН РУз |
| Осипова Светлана Олеговна | Д.м.н., руководитель гранта НИИЭМИЗ МЗ РУз |

Рецензенты:

| | |
|-----------------------------|---|
| Ахмедова Халида Юлдашевна | Д.м.н., заместитель директора по науке НИИЭМИЗ |
| Исмаилова Гули Алимджановна | Д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии ТМА |
| Абидов Акромжон Буриевич | К.м.н., доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней ТМА |

Аннотация

В основу методических рекомендаций легли данные авторов о негативном влиянии кишечных паразитозов на клиническое течение кожного лейшманиоза и опыт применения препарата экдистен в комплексном лечении кожного лейшманиоза. Кишечные паразитозы усугубляют иммунологический дисбаланс, характерный для кожного лейшманиоза. Элиминация кишечных паразитозов приводит к улучшению клинических и иммунологических показателей. Применение препарата экдистен в комплексном лечении кожного лейшманиоза вызывало уменьшение размеров язв, ускорение процессов заживления, оказывало позитивное влияние на нормализацию уровня цитокинов, препарат хорошо переносился больными. Обоснована необходимость регулярного обследования больных КЛ на кишечные паразитозы, с последующим лечением.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической деятельности паразитологов, инфекционистов, дерматовенерологов и врачей общей практики.

Сфера применения – инфекционные стационары, дерматовенерологические стационары и диспансеры, поликлиники.

Обоснование

Различные формы лейшманиозов распространены в 82 странах мира, около 350 миллионов человек проживают в зонах повышенного риска заражения. Всемирная организация здравоохранения включила эту группу инфекций в специальную исследовательскую программу по тропическим болезням. Кожный лейшманиоз (КЛ) широко распространен в странах Азии, Южной Америки, в некоторых частях Северной Америки и Африки [2].

В Узбекистане в настоящее время кожный лейшманиоз регистрируется в областях Узбекистана и в Республике Каракалпакстан, повышенная заболеваемость отмечается в Бухарской, Самаркандской, Сурхандарьинской, Кашкадарьинской и Джизакской областях. Риску заражения подвергаются около 1,5 миллионов человек.

За период 2015-2016 гг. в Республике отмечается рост заболеваемости КЛ на 37% (с 503 до 766 случаев. В Сурхандарьинской области рост заболеваемости составил 40% (с 149 до 248 случаев), в Республике Каракалпакстан заболеваемость КЛ увеличилась в 2,2 раза (с 60 до 129 случаев), в Самаркандской – в 3,3 раза (с 27 до 88 случаев), в Бухарской на 35% (с 66 до 102 случаев), в Джизакской на 19% (с 42 до 52 случаев) и Хорезмской областях в 6 раз (с 6 до 36 случаев). Всего по республике в 2015 г. зарегистрировано 542 случая, а 2016 г. – 804 случая [3].

Препараты пентавалентной сурьмы применяются в лечении лейшманиоза более 60 лет, но тем не менее остаются лекарственными средствами первой линии, хотя они токсичны, резистентность к ним быстро растет, в том числе и у *L.major*, и *L.tropica*, а эффективность невысока [9]. Амфотерицин В, эффективность которого выше, относится к нефро- и гепатотоксичным препаратам, имеет много противопоказаний и побочных эффектов [8].

В Узбекистане специфическая терапия КЛ применяется в редких случаях, когда локализация лейшманиом может привести к серьезным косметическим дефектам или ограничить трудоспособность больного (лейшманиомы на суставах и т.д.). Более того, лимитирующими факторами является отсутствие эффективности препаратов сурьмы в ряде случаев и их высокая стоимость. В лечении широко применяются лишь антибактериальные препараты для профилактики и лечения вторичных бактериальных инфекций.

Из-за отсутствия новых лейшманицидных препаратов разрабатываются различные комбинации пентавалентной сурьмы с другими лекарственными средствами: аллопуринолом, паромомицином. Перспективным является создание местно применяемых лекарственных средств для лечения КЛ, что в значительной степени позволит избежать побочных эффектов препаратов. Предполагается, что позитивное влияние могут оказать не только препараты с лейшманицидным действием, но и репаративными свойствами [10].

Апробируются препараты, лишенные антипаразитарной активности, но обладающие ранозаживляющими и антиоксидантными свойствами, в том числе и с использованием наночастиц [11].

Иммунная система обуславливает защиту от микропаразитов (вирусы, бактерии) и макропаразитов (одноклеточные Protozoa и многоклеточные Metazoa). У человека приобретенная резистентность к *L.major* опосредована Th1 иммунным ответом. Та же самая картина наблюдается и на экспериментальной модели КЛ. [6, 7].

Человек восприимчив к возбудителям КЛ. При заражении мышью *L.major* было установлено, что резистентность/восприимчивость к инфекции обусловлена соответственно Th1- и Th2- ответом. Ответ резистентной к *L.major* линии мышей C57BL/6 характеризуется образованием ИФН- γ в высоких концентрациях. ИФН- γ является Th1-цитокином, контролирующим инфекцию, приводя к гибели лейшманий путем активации макрофагов. У мышей BALB/c, восприимчивых к *L.major*, развивается Th2-ответ с активным продуцированием ИЛ-4, что сопровождается прогрессированием инфекции [5, 12].

В условиях Узбекистана, эндемичного не только по КЛ, но и по кишечным паразитозам, учитывая оппозитный протективный иммунный ответ при этих патологиях (соответственно Th1- и Th2-) и супрессию Th1-ответа при стимуляции Th2, исследование влияния сопутствующих кишечных паразитозов является важной проблемой, решение которой за счет своевременной диагностики и лечения кишечных паразитозов может оказать благоприятный эффект на течение КЛ.

Цель методических рекомендаций – определить зараженность кишечными паразитами больных кожным лейшманиозом с оценкой их влияния на течение основного заболевания, иммунный статус больных и определить эффективность препарата экдистен в комплексном лечении КЛ.

Предлагаемые методические рекомендации основаны на результатах выполненного в 2015-2017 гг гранта АДСС 15.16.1 «Разработка нового эпидемиологического комплекса при кожном лейшманиозе и нового метода его терапии».

Паразитологическую диагностику осуществляли методом копроскопии. Не менее 3 проб стула собирали в консервант Турдыева. Использовали концентрационный метод Ritchie I.S et al. (1952), повышающий эффективность выявления паразитов приблизительно в 2 раза. В центрифужную пробирку наливали 5 мл 10% раствора формалина на физиологическом растворе, добавляли 1г фекалий, хорошо перемешивали стеклянной палочкой и добавляли 2 мл этилацетата. Пробирку закрывали резиновой пробкой и энергично встряхивали в горизонтальном положении 1 минуту, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 3 минут. Сформировавшуюся в верхней части пробку удаляли ватно-марлевым тампоном, пипеткой отсасывали формалин, не взбалтывая осадок и оставляя 1,5-2 мл раствора. Крупные хлопья удаляли петлей, осадок энергично взбалтывали и микроскопировали.

Уровень ИФН- γ и ИЛ-4 определяли с помощью "sandwich" - варианта твердофазного иммуноферментного анализа с соответствующими наборами реагентов ЗАО "Вектор-Бест" (Новосибирск, Россия).

Обследованы 120 (100%) больных КЛ в возрасте от 18 до 67 лет (основная группа) и 100 пациентов без КЛ, которые обращались в поликлинику НИИ медицинской паразитологии им. Л.М.Исаева МЗРУЗ (контрольная группа).

Зараженность больных КЛ кишечными паразитами была достаточно высокой и отличалась от показателей контрольной группы. Аскаридоз диагностировали соответственно в 10 и 5% случаев, энтеробиоз - в 10 и 7,5%, гименолепидоз - в 9,0 и 6,0% случаев, лямблиоз - в 25 и 19% и бластоцистоз - 27 и 21% случаев. Длительность заживления лейшманиозных язв у больных КЛ, зараженных кишечными паразитами, была выше, чем у больных, свободных от паразитов. Сопутствующие паразитозы удлиняли течение КЛ на 3-4 недели, вторичные бактериальные инфекции наблюдались чаще, чем у больных КЛ, свободных от паразитов: соответственно 17% и 12%. Реже отмечались диффузно-инфильтрирующие формы и образование грубых рубцов.

Для лечения кишечных паразитозов использовали традиционные препараты: при аскаридозе назначали однократный прием альбендазола (400 мг), энтеробиозе - мебендазол (двукратный прием 100 мг с интервалом в 2 недели), гименолепидозе - празиквантел (двукратный прием препарата в дозе 25 мг/кг веса с интервалом в 4 дня). Лямблиоз и бластоцистоз (при бластоцистозе учитывали только инфекцию высокой интенсивности $\geq 5-6$ в поле зрения) лечили метронидазолом. Дозы для взрослых больных лямблиозом по 0,25 г три раза в день в течение 7 дней, бластоцистоз по 0,5 г 4 раза в день на протяжении 10 дней).

Влияние кишечных паразитов на течение КЛ оценивали по клиническим показателям (уменьшение площади язвы, глубины некроза, ускорение эпителизации, присоединении вторичных бактериальных инфекций) и длительности патологического процесса. Эти данные были подтверждены динамикой цитокинового статуса у больных КЛ, свободных от паразитов, и зараженных кишечными паразитами.

Результаты определения цитокинов у больных КЛ приведены в таблице 1. Из таблицы видно, что во всех исследованных группах уровень ИФН- γ достоверно снижен по сравнению с контролем, а ИЛ-4 - повышен. Сопутствующие паразитозы усугубляют эти изменения, которые носят достоверный характер при гельминтозах. Полученные данные, демонстрирующие снижение концентрации ИФН- γ , играющего ключевую роль в протективном иммунитете при кожном лейшманиозе, у больных КЛ с сопутствующими кишечными паразитозами, подтверждает негативное влияние последних на течение основной инфекции. Об этом же свидетельствует динамика ИЛ-4, уровень которого резко возрастает при присоединении кишечных паразитозов у больных КЛ, что связано с более медленным заживлением лейшманиозных язв у больных КЛ.

Таким образом, диагностика и элиминация кишечных паразитозов может ускорить процессы рубцевания и предотвратить развитие диффузно-инфильтрирующих форм и присоединение вторичных инфекций при КЛ. Эти

данные могут служить основанием для обязательной диагностики кишечных паразитозов у больных КЛ в эндемичных регионах.

Оптимизация патогенетической терапии кожного лейшманиоза препаратом «экдистен».

Длительное течение КЛ, ограничивающее трудовую активность, сопровождающееся проблемами косметического плана, осложняется труднодоступным и дорогостоящим лечением, побочными эффектами традиционных антилейшманиозных препаратов и растущей резистентностью к ним. Все это обуславливает необходимость разработки новых схем лечения, с учетом таких показателей как доступность, удобство применения, минимальное количество побочных эффектов, оптимальное соотношение показателей «эффективность - стоимость».

В комплексном терапии больных кожным лейшманиозом использовали отечественный препарат экдистен с широким спектром биологической активности.

Общее количество больных – 120 человек. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (60 человек) получала экдистен в комплексном лечении КЛ (основная группа), 2-я группа (60 человек – получала только антибиотики в случае присоединения вторичных бактериальных инфекций (контрольная группа). У больных до и после лечения проводили диагностику паразитозов и определили уровень цитокинов. Также оценивался размер и локализация язв, сроки их заживления, общая длительность заболевания.

Экдистен применялся в дозе 0,005 г. (1 таблетка) 3-4 раза в день после еды. Длительность курса лечения составила 20 дней.

Экдистен – препарат, разработанный в Институте химии растительных веществ АН РУз на основе фитоэкдистероида экдистерона, выделенного из растения *Ajuga turkestanica*, разрешен к применению Фармакологическим Комитетом МЗ РУз. Препарат практически не токсичен, обладает широким спектром биологической активности, включая адаптогенный, репаративный, анаболический, гепатопротекторный, иммуномодулирующий, стресспротективный эффекты [4]. Кроме того, он вызывал элиминацию лямблий в эксперименте на животных и при апробации в клинике [1].

Были получены достоверные данные об ускорении выздоровления после курса экдистена (уменьшение площади язвы и глубины некроза, ускорение эпителизации и т. д.). Сроки заживления оказались следующими: в 1-й группе – 3-5 месяца (Рисунки 1, 2, 3, 4), во 2-й – 6-7 месяцев. Заживление язв начиналось на 8-9-й день применения экдистена и процесс заживления шел существенно скорее, чем в контрольной группе. Больным КЛ с сопутствующими паразитозами экдистен назначали параллельно с антипаразитарными препаратами. И в этом случае препарат оказывал положительное влияние на заживление лейшманиозных язв и достоверно снижал частоту вторичных бактериальных инфекций до 9%.

Положительный клинический эффект экдистена отмечался как у больных КЛ, свободных от паразитов, так и у больных с сопутствующими паразитозами, которым курс экдистена назначали одновременно с началом

противопаразитарной терапии и был подтвержден динамикой цитокинового профиля. Экдистен вызывал повышение сниженных величин ИФН- γ и уменьшение повышенного уровня ИЛ-4, причем эффект был выражен сильнее, чем наблюдаемый при элиминация кишечных паразитов. Экдистен хорошо переносился больными, побочных эффектов не отмечено.

По результатам исследований подана заявка на патент по новому методу лечения больных кожным лейшманиозом в Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан. Регистрационный № IAP 20170286.

Социальная и экономическая эффективность.

Медицинские критерии эффективности:

Ускорение заживления лейшманиозных язв, снижение частоты присоединения вторичных бактериальных инфекций, сокращение сроков медицинского наблюдения клинических симптомов, исчезновение язв в пораженной части кожи. Снижение частоты вторичных бактериальных инфекций сокращает случаи нетрудоспособности больных и необходимость их стационарного/амбулаторного лечения.

Социальная эффективность определяется более быстрым восстановлением трудоспособности и снижением экономического бремени.

Экономическая эффективность:

Улучшение клинических и лабораторных показателей позволяет избегать или сократить срок приема глюкантима и др. противолейшманиозных препаратов в случаях, когда рубцевание язв обуславливает серьезные косметические эффекты или ограничивает трудоспособность больного и даже требует хирургического вмешательства.

Расчет экономического эффекта от снижения стоимости лечения:

$$\text{Э}_{\text{вр}} = [(M_1 - M_2) + (B + E) \times 0,6] \times N - 0,15 \times K$$

Где

$M_1 - M_2$ – снижение стоимости препарата на лечение

B – стоимость одного койко-дня конкретного учреждения

E – средний размер пособия по временной утере трудоспособности (сум/день)

0,6 – коэффициент работающих

N – масштаб внедрения (число больных в год на которых распространен новый метод лечения).

0,15 – нормальный коэффициент эффективности

K – затраты на разработку темы

Возможность избежать курса лечения противолейшманиозными препаратами позволяет экономить до

$$\text{Э}_{\text{вр}} = [(M_1 - M_2) + (B + E) \times 0,6] \times N - 0,15 \times K =$$

$$[800000 + (87500 + 2402) \times 0,6] \times 25 - 0,15 \times 25000 = 20514530 \text{ сум}$$

Пояснения:

M₁-M₂ - 800000 сум (из расчета стоимости упаковки – 200000 сум и курсовой дозы глюкантима №10);

B – 87500 стоимость одного койко-дня конкретного учреждения;

E- 2402 сум/день (из расчета минимального размера оплаты труда 96105 сум, коэффициента 0,6 при минимальном стаже работы);

K – 45000 сум (из расчета стоимости реагентов на приготовление необходимого количества консерванта для обследования больных в течение года) и лечение сопутствующих паразитозов.

В целом, внедрение рекомендаций будет оптимизировать патогенетическую терапию КЛ за счет своевременного выявления кишечных паразитов с их последующей элиминацией и применения препарата экдистен в комплексном лечении КЛ, а в осложненных случаях за счет сокращения длительности курса глюкантима или отсутствия необходимости его применения. Кроме того, будет достигнуто улучшение качества жизни за счет минимизации последствий язвенного процесса, в том числе и косметических, и более быстрого восстановления трудоспособности.

Практические рекомендации

1. Обязательное обследование больных КЛ на кишечные паразитозы и при их выявлении применение противопаразитарной терапии;
2. Применение отечественного препарата экдистен, обладающего широким спектром позитивных свойств (репаративных, адаптогенных и др.) в комплексном лечении больных КЛ, особенно при наличии множественных язв и неблагоприятной их локализации (лицо, суставы и др.).

Список использованной литературы

1. Исламова Ж.И. Экспериментально-клиническое исследование эффективности экидистена в лечении лямблиоза. Автореферат дис. ...канд. мед. наук. – Ташкент.: 2005. - 19 с.
2. Лейшманиоз. Публикации ВОЗ. № 375. -2014.
3. Отчеты Центра Государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ РУз – 2017.
4. Сыров В.Н. Экспериментально-клинические результаты оценки эффективности экидистена как препарата метаболического типа действия // Фармацевтический бюллетень. 2015. -№3-4, - С. 111-117.
5. Alexander J, Bryson K. T helper (h)1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm// Immunol Lett.2005 Jun 15;99(1):17-23. Epub 2005 Feb 17.
6. Ajdary S., Riazi–Rad F., Alihomomadian M.H. et al. Immune response to Leishmania antigen in anthroponotic cutaneous leishmaniasis // Parasite Immunol. 1999; 21:423-431.
7. Anthony R.M., Rutitzky L.K.I., Urban J.F. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection // Nat. Rev. Immunol. 2007; 7; 975-987.
8. Barbosa J.F., de Figueiredo S.M., Monteiro F., et al. New Approaches on Leishmaniasis Treatment and Prevention: A Review on Recent Patents// Recent Pat. Endocr. Metab. Immune Drug Discov. 2015 Sep 21. [Epub ahead of print].
9. Chakravarty J., Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. J. Glob. Infect. Dis. 2010; 2(2):167-176.
10. Kunzler B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of nonantimony treatment in the austere environment. Using cryotherapy, thermotherapy and photodynamic therapy as an alternative method of treatment. J. Spec. Oper. Med. 2013; 13(4):40-45.
11. Moreno E., Schwartz J., Fernandez C. et al. Nanoparticles as multifunctional devices for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis// Expert Opinion on Drug Delivery. 2014. –Vol.11, N 4. – 579-597. 2014.
12. Tripathi P., Singh V., Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 51: 229–242.

Таблица 1. Значения цитокинов у больных КЛ до и после лечения экидистеном (M±m)

| Группа обследуемых | ИФН- γ пг/мл до лечения | ИФН- γ пг/мл после завершения рубцевания | ИЛ-4 пг/мл до лечения | ИЛ-4 пг/мл после завершения рубцевания |
|---|--------------------------------------|--|-----------------------------|---|
| Здоровые лица (n=30) | 28,5±2,9 | | 2,8±0,9 | |
| Больные КЛ без паразитозов (n=20) | 17,4±1,2* | 21,5±2,3* ** | 10,3±1,3* | 6,1±0,5* ** |
| Больные КЛ + гельминтозы (n=12) | 7,2±1,1* | 13,3±3,1* ** | 21,3±4,5* | 12,7±2,3* ** |
| Больные КЛ+ гельминтозы + лямблиоз (n=5) | 5,2±0,7* | 8,9±1,1* ** | 26,8±1,6* | 11,5±0,8* |
| Больные КЛ + лямблиоз n=12) | 4,5±2,2* | 7,0±0,9* ** | 7,7±0,9* | 4,0±0,9* ** |
| Больные КЛ+ бластоцистоз (интенсивность инфекции≥5-6 (n=7) | 6,5±2,8* | 8,0±2,1 | 8,0±2,1* | 4,8±0,2 |

Примечание: * - достоверные различия по сравнению со здоровыми лицами, (P<0,05);
** - достоверные различия по сравнению с данными до лечения (P<0,05).



Рисунок 1. Язва у больного КЛ до начала лечения экдистеном



Тот же больной, после лечения



Рисунок 2. Язва у больного КЛ до начала лечения экдистеном



Тот же больной, после лечения



Рисунок 3. Язва у больного КЛ до начала лечения экдистеном



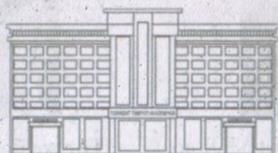
Тот же больной, после лечения



Рисунок 4. Язва у больного КЛ до начала лечения экдистеном



Тот же больной, после лечения



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BOLIMI

Объем – 0,53 пл. Тираж – 25. Формат 60x84. 1/4. Заказ №0250-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109, Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

