

## НАУЧНИ ОБЗОРИ SCIENTIFIC REVIEWS

### СЪСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВИ ЗА КОНТРОЛА НА ЛАЙШМАНИОЗАТА

*В. Дойчева<sup>1</sup>, И. Ангелов<sup>2</sup>, И. Попиванов<sup>3</sup>, Ц. Дойчинова<sup>2</sup> и Д. Шаламанов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Медицински университет – София, <sup>2</sup>Медицински университет – Плевен

<sup>3</sup>Военномедицинска академия – София

### CURRENT STATUS AND PERSPECTIVES FOR CONTROL OF LEISHMANIASIS

*V. Doycheva<sup>1</sup>, I. Angelov<sup>2</sup>, I. Popivanov<sup>3</sup>, Ts. Doychinova<sup>2</sup> and D. Shalamanov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Medical University – Sofia, <sup>2</sup>Medical University – Pleven

<sup>3</sup>Military Medical Academy – Sofia

**Резюме.** Лайшманиозата е паразитоза, при която рисковете за активирание на заболяемостта нарастват. Без да се омаловажава значението на някои ангажиращи общественото и медицинското внимание инфекции (грип, хеморагична треска ебола), може да се твърди, че лайшманиозата е пренебрегвана. В настоящия обзор се анализира проявата на заболяването в природноогнищните зони в страната, в Средиземноморието и в Близкия изток. Разгледани са съвременните диагностично-клинични и терапевтични възможности, от една страна, и от друга – постиженията и перспективите за повишаване ефикасността на химичния контрол на векторите. Направен е кратък преглед на прилаганите неотдавна и разработваните в момента ваксини и е прогнозирано въвеждането на тези средства за профилактика на заболяването.

**Ключови думи:** лайшманиоза, епидемиология, диагностика, терапия, инсект-контрол, имунопрофилактика

**Адрес за кореспонденция:** Доц. д-р Виктория Дойчева, дм, Катедра по епидемиология, Медицински университет, УСБАЛАГ „Майчин дом“, ет. 6, ст. 667, ул. „Здраве“ № 2, 1431 София, тел.: 02 9523844, e-mail: v.doycheva@abv.bg

*Summary.* Leishmaniasis is a parasitic disease, where the risks of morbidity activation increase. Without discounting the importance of some engaging the public and medical attention infections (flu, haemorrhagic fever Ebola) it can be argued that Leishmaniasis is a neglected disorder. In this review it is analyzed the outbreak of the disease in a natural areas in the country, the Mediterranean and the Middle East. Discussed are the current clinical diagnostic and therapeutic opportunities and the perspectives for improving the efficiency of chemical control of vectors. A short review of recently implemented and developed vaccines and prophylactics practices is presented.

*Key words:* leishmaniasis, epidemiology, diagnosis, therapy, insect control, immunoprophylactics

*Address for correspondence:* Assoc. Prof. Viktoriya Doycheva, MD, PhD, Department of Epidemiology, Medical University, USBALAG "Maychin dom" floor 6, room 667, 2 Zdrave St., Bg – 1431 Sofia, tel.: 02 9523844, e-mail: v.doycheva@abv.bg

### ВЪВЕДЕНИЕ

Рисковете от активирание на някои слабо проявени и нискоендемични за Европа заболявания, сред които е лайшманиозата, нарастват. За това допринасят трайната тенденция към интензифициране на глобалните миграционни потоци през последни-

те десетилетия, от една страна, и някои тенденции на природни процеси, резултат от продължаващото обезлесяване и глобалното затопляне на планетата, от друга. Към факторите, които създават предпоставки за трайно поддържане и интензифициране на заболяемостта в ендемичните страни, се отнасят niskият жизнен стандарт, бедността и недохранва-

нето на населението, както и създадената резистентност към някои от масово прилаганите лечебни средства. Военните конфликти от близкото минало и протичащите в момента в ендемичните региони са друг фактор, който освен разширяване обхвата на тази паразитоза, създава реални рискове от трансфер в други страни чрез военнослужещи и логистичен персонал от омиротворителни и хуманитарни мисии. В същото време, значението на лайшманиозата остава недооценено за общественото здраве поради: а) предимно спорадичния характер на възникващите случаи; б) демонстративно големия епидемичен потенциал на някои нови или завръщащи се вирусни заболявания (ТОРС, грип/птичи грип, хеморагична треска ебола). Последните инфекции напоследък силно ангажират обществеността и медицинските специалисти. Затова, без да се омаловажават опасностите от посочените заболявания, може да се каже също, че лайшманиозата е в някаква степен пренебрегвано заболяване.

В случая се касае за полиетиологично заболяване с 20 познати щама причинители, поради което се утвърждава понятието „лайшманиози“. Клиничните форми са две (според последни източници от СЗО – три) и са с широк диапазон на протичане: от дискретни симптоми до смъртност 38-57% при висцералната форма (регистрирана при епидемията в Южен Судан през 1989 г.) или дори достигаща 100% до 2 години от началото при непроведено лечение; всичките са с протрахирано протичане. Векторите наброяват 30 разновидности и са разпространени в широк ареал във всички континенти. Налични средства за имунопрофилактика все още няма.

Това са основанията, които налагат необходимостта от осъвременяване на познанията върху епидемичната обстановка в съвременния етап и от оценяване на възможностите за адекватна диагностика, терапия и профилактика.

### ДИАГНОСТИЧНО-КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ

Според вида на причинителя, лайшманиозите се изявяват или със засягане на органите на моноцитомикрофагеалната система (при висцералната форма), или с поразяване на кожата и лигавиците (кожна и кожно-лигавична форма) [2].

Висцералната форма е тежка ретикулоендотелиоза с висок леталитет при нелекувани болни. Инкубационният период е между 5 и 10 месеца. Развитие минава през три клинични стадия: начален, спленохепатомегален и терминален. На мястото на ухапване от флеботома се появява малка папула (първичен ефект), която бързо се резорбира без остатъчни прояви. Болните се оплакват от обща слабост, нарушения в апетита и фебрилитет.

Спленохепатомегалният период се характеризира с треска, висока температура от неправилен тип, значително уголемяване на далака, умерена хепатомегалия, лимфаденомегалия и изразена панцитопения [1]. При индийския клинично-епидемиологичен вариант на болестта кожата потъмнява, откъдето идва понятието „кала азар“ – черна болест. По време на терминалния стадий болните са значително увредени, с редуцирана телесна маса и мускулен тонус. Загиват от опортюнистични инфекции, руптура на далака или ентерорагия.

При кожната и кожно-лигавичната форма на мястото на ухапване се образува папула, която с еволюцията на заболяването некротизира централно с образуване на язва. Язвено-некротичните изменения продължават няколко месеца и завършват с цикатризация. При кожно-лигавичната форма процесите на некроза и разязвяване обхващат и подлежащите лигавици и се стига до деструкция на тъканите на устната кухина, фаринкса и носа. Присъединяването на вторична бактериална флора усложнява и протрахира клиничното протичане.

### ОСНОВНИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ ДАННИ И СЪВРЕМЕННО ГЕОГРАФСКО РАЗПРОСТРАНЕНИЕ

Понастоящем лайшманиозите са ендемични за 101 държави от тропическата, субтропическата и умерената зона. Това е единствената регистрираща се тропическа вектор-преносима паразитоза в Южна Европа. Повече от 90% от глобално възникващите между 200 000 и 400 000 случая на висцералната форма за година са във високоендемичните зони в Индийския субконтинент (Индия и Бангладеш), Бразилия и Източна Африка (Судан и Етиопия). По-леката кожна форма е разпространена в сравнително по-широки територии и се проявява с по-интензивна заболяемост. Годишно се обявяват от 700 000 до 1 500 000 случая на кожна лайшманиоза; 95% от тях са в държави от Латинска Америка, Средиземноморския басейн, Близкия изток и Централна Азия. Около 2/3 от новозаболените са в 6 страни: Афганистан, Алжир, Бразилия, Колумбия, Иран и Сирия. Обособената сравнително скоро кожно-лигавична форма с локализация в носа, устата и гърлото е характерна за Новия свят – Боливия, Бразилия и Перу, където са докладвани 90% от случаите. Като имат предвид, че е възможно доброкачествено протичане и много болни не се диагностицират и не се регистрират, Алвар и други автори смятат, че за да се добие близка представа за действителния брой на заболелите, официално съобщените случаи на висцерална лайшманиоза трябва да се умножат по коефициент 1,2-1,8, а за кожната и кожно-лигавичната коефициентът е от 2,8 до 4,6 [6]. Отчитайки, че заболя-

ването има бавен ход и прилагайки посочените коефициенти за минал период, експертите от СЗО определят общия брой на заразените хора в света в момента приблизително на 12 000 000. Населението, живеещо в ендемични зони в условията на риск, наброява около 350 000 000 души.

Епидемичният процес включва три цикъла – горски, междинен (селски) и урбанизационен (градски). Резервоарът е представен от множество биологични видове, водеща роля сред които заема кучето. Кучетата и гризачите са основни източници във втория и третия вариант на епидемичния процес. Хронологията на епидемиите показва бавна прогресия. Сравняват се с „мазно петно“ поради дългата инкубация и постепенното развитие на клиниката, донякъде и поради необходимото време за развитие на причинителите *и* във векторите. Последните са различни видове пясъчни мухи, към които в хода на еволюцията са се адаптирали отделните видове лайшмании. Преносителите са строго специфични за различните региони на света. Много рядко инфекция може да настъпи след кръвопреливане или при трансплантация, както и трансплацентарно [4].

## ЕВРОПА И СРЕДИЗЕМНОМОРСКИЯТ БАСЕЙН

В представите на много европейски лекари лайшманиозата е тропическа болест, но реалността е по-друга. В много области на Южна Европа заболяването се регистрира целогодишно.

Във всички страни от средиземноморския пояс, включващ южното крайбрежие на Европа и северното на Африка, заболяването е установявано без прекъсване в продължение на десетилетия [9]. Постоянно и отчетливо в повечето от тях преобладава висцералната форма. От началото на настоящия век средногодишно в този регион са регистрирани по около 700 автохтонни случая при хора, а с регистрираните в Турция броят на болелите през някои години е достигал до 3950. Асимптоматичните форми варират от 30 до 100 към една клинично проявена форма. Заразените кучета в някои места са достигали 25% от популацията [8]. За държавите от Южна Европа е характерна зоонозната лайшманиоза в двете си основни форми – висцерална и кожна, с резервоар кучета и причинител *L. infantum* [12]. За Гърция е характерна антропонозната кожна форма с причинител *L. tropica*. През 2008 г. е докладвано за доказана *L. Donovanii* в Кипър, предизвикваща висцерална и кожна форма.

Последната голяма епидемия в Европа е започнала през м. юли 2009 г. в Мадрид, Испания. Засегнала е жители от четири части на града, териториално близо една до друга и споделящи обширни паркови площи. До м. декември 2012 г. са съобщени 446 случая (6 през 2009 г., 97 през 2010

г., 196 през 2011 г. и 147 през 2012 г.). Заболяемостта е била 22.2 на 100 000 жители, средната възраст – 44 години (в диапазона 2 мес. – 95 г.), 61,0% са били мъже. Общо 68 случая (15,2%) са свързани с имunosупресивни състояния; 160 (35,9%) са с висцерална и 286 (64,1%) с кожна форма. Паразитологично потвърдени са 421 (94,4%) случая с идентифицирана *Leishmania infantum*, без доказване на причинителя в местната кучешка популация. Мониторингът на околната среда е показал висока плътност на вектора *Phlebotomus perniciosus* [7].

## БЛИЗКОИЗТОЧЕН РЕГИОН

Сред ендемичните страни в региона се откроява Сирия. През 60-те години на ХХ век средногодишният брой на болелите е бил 217, но от началото на 90-те години има силно изразена нарастваща тенденция и през 2011 г. случаите на кожна форма са достигнали 58 156 (през 2012 са 52 983). Висцералната форма е слабо застъпена и се свежда до няколко десетки случая годишно. Ендемични са провинциите Идлих, Хамах и Халеб [14].

Следваща по честота страна е Ирак, където паралелно се установяват двете клинични форми. Максимален брой случаи са докладвани по време на военните действия от 90-те, когато е имало масово изселване: през 1992 г. случаите на висцерална лайшманиоза са достигнали 45,5 на 100 000 души от населението, или около 3800 регистрирани болели. Подобно е нивото на заболяемостта до 2004 г., след което се наблюдава изразен спад, но през последните няколко години има отново повишаване [10, 11].

В Саудитска Арабия кожната форма е най-често срещана. Най-високи стойности са отбелязани през 1983 г. – около 18 000 случая, след което е налице траен спад, резултат от изпълняването на национална програма за контрол. Последните публикувани данни от 2011 г. са за около 200 случая на кожна и 8 случая на висцерална форма [16, 17].

## СИТУАЦИЯТА В БЪЛГАРИЯ

Висцералната форма е ендемична за 9 южноевропейски държави, сред които е и България, която се смята за северната граница на разпространението на лайшманиозата в Европа. Основните проучвания върху заболяването в страната ни са осъществени от Р. Харизанов и обхващат периода 1988-2011 г. [13]. За това време са възникнали 116 случая на територията на 13 административни области, предимно от южната част на страната и само 4 в северната. Вносните случаи са 4, от които 2 през 2011 сред български граждани, работили в Афганистан и Судан. Сред най-засегнатите са областите Благоевград – 34 болели, заболяемост

0,41‰, и Стара Загора – също 34 заболели, заболяемост 0,37‰. Това представлява 58,62% от всичките автохтонни заразявания. Резервоар на инфекцията в природата са лисиците, чакалите и вълците, което се свързва предимно с установената висока плътност на заселване в тези места. Допуска се също роля и на наскоро откритото у нас енотовидно куче. За него има данни от СЗО, че е възможен източник на *L. infantum*. Основен синантропен резервоар са домашните кучета, за които обаче е доказана серопревалентност само в Петрич (област Благоевград) 10,90% и в Свиленград (област Хасково) 11,76%. Скитащите кучета, чиито популации нарастват в градовете поради недостатъчно ефективен ветеринарен контрол, са друг потенциален източник на инфекцията. Основният вектор в ендемичните области е *Ph. papatasi*, но и останалите 5 вида флеботомуси, които са доказани в България, могат ефективно да осъществят механизма на предаване [4].

#### ПЕРСПЕКТИВИ ЗА ОПТИМИЗИРАНЕ НА БОРБАТА С ЛАЙШМАНИОЗАТА

Сегашното лечение се основава на химиотерапия, която се базира на няколко лекарства. Приложението им е свързано със сериозни ограничения – високи разходи и токсичност, сложно приложение на медикаментите и липса на ефикасност в ендемичните райони поради създадена вече резистентност от продължително (70-годишно) използване на лекарства от съответните класове. Дезинсекцията дава известни възможности, но като цяло контролът на заболяването по тези две направления все още не е напълно адекватен. Затова нарастват очакванията и надеждите за създаването на ефикасна ваксина.

#### ИМУНИЗАЦИЯ

Емпиричното предизвикване на изкуствен имунитет – лайшманизация, предшества ваксинацията от 1796 г. на Е. Дженер; дори се предполага, че е възможно да бъде толкова стара, колкото е и вариолизацията. Научнообоснованите опити за създаване на имунитет започват от втората половина на XX век. Една от първите ваксини е регистрирана в Узбекистан, а разработки и изпитвания са правени също в Израел и в бившия Съветски съюз. През 80-те години по време на ирано-иракския военен конфликт антилайшманиозна имунизация е направена на около 2 000 000 души. Това е единственото досега масово приложение на ваксина. След като се е установило, че около 3% от лезиите след инокулацията са персистирали повече от една година и въпреки терапията с антимонови средства част от тях са останали неизлекувани, иранската имунизационна програма с целоклетъчна жива ваксина е спряна.

Основното препятствие, което блокира внедряването на целоклетъчните ваксини, е свързано с трудностите по стандартизиране вирулентността на антигена. Това създава значителен риск от сериозни и трайни увреждания, особено при лица с HIV инфекция и други имунодефицитни състояния. [18]. Затова съвременните проучвания по проблема са концентрирани върху второ поколение ваксини – субединичните или молекулярните. В тях се предвиждат най-разнообразни антигени: рекомбинантни протеини, полипротеини, самостоятелен повърхностен белтък GPI от мембраната на паразита, ДНК ваксини или дендритни клетки, натоварени с пептиди, получени от протозойния антиген. От всичките видове, само ваксината *Leish 111f* на института в Сиатъл, съдържаща рекомбинантен протеин, е достигнала оценяване във втора фаза на клинични изпитвания за безопасност и имуногенност. *Leish 111f* е изпитвана на доброволци в Бразилия, Перу и Колумбия [15].

Фактът, че паразитите се предават при ухапване от пясъчната муха под форма на слюнчена суспензия, се има предвид при разработване на едно съвсем ново направление в имунологията. То се базира на концепцията за създаване на имунологичен отговор срещу молекули от химичния състав на слюнката на мухата, които са протеини. Струпването на имунологични съставки още на входната врата на инфекцията може да доведе до инактивиране на фактора на предаване – слюнката, и да предотврати внедряване и разпространение на биопатогена във вътрешността на тялото. Резултатите досега върху опитни животни – мишки, са умерено оптимистични.

Има и разработки върху няколко щамове на ваксини, съдържащи атенюирани лайшмании. Опасностите произтичат от реверсия на паразита към вирулентен фенотип по неизвестен засега механизъм. Експериментите са по-ограничени и проучванията са в по-начален етап в сравнение с групата на субединичните ваксини.

Към момента изборът на подходяща ваксина продължава да бъде изключително трудно предизвикателство. Малко е вероятно, че една успешна противолайшманийна ваксина ще се основава само на един антиген. Множеството проучвани варианти са показали променлив успех в зависимост от състава на антигените в тях. Различията в антигенната структура на причинителите на заболяването в Стария и в Новия свят са друго условие, което затруднява правилния избор. Имуногенезата е по-сложна в сравнение с бактериалните и вирусните инфекции поради специфичния жизнен цикъл на паразита, включващ фази на развитие в организмите на кучето, жилещите мухи и човека. Освен това отделни страни на този процес все още не са добре изучени. Констатациите, че пълното изчистване от паразита води до изчезване на имунитета, дават основание да се предполага, че

имунологичната памет е силно зависима от присъствието на антигена и в случая се касае за нестерилен имунитет. Поради всичките тези причини, достатъчно надежден имунен отговор към момента все още не е постигнат – имунизациите обикновено са довеждали само до частична и не много продължителна защита; следователно, на имунизация в близките години не може да се разчита [3].

### ВЕКТОР-КОНТРОЛ

В настоящия момент рутинно употребяваните инсектициди за медицински цели са основно синтетичните пиретроиди, а фосфорорганичните и карбаматните препарати заемат малък дял. Особено място заемат репелентите на база фталовото съединение диетил толуамид и пиретроиди. Всичките са конвенционални средства и с тях се атакуват възрастните форми на насекомите. След 2000 г. в практиката се внедряват препарати от сравнително новата група „регулатори на растежа“. Тези инсектициди се намесват в метаболизма на насекомите и засягат важни структури, които са изградени от субстанции, налични също и в организмите на топлокръвните, но в последните са в много малки количества и не са жизненоважни. Механизмът на действие е ларвициден – блокира се синтезът на хитин в преимагиналните форми. Основни вещества са дифлубензурон (директен инхибитор на хитиновия синтез) и нова-лурон (аналог на ювенилния хормон). Третираните с тях ларви и какавиди са с непълноценна хитинова обвивка, поради което възрастните насекоми нямат нормален екзоскелет, остават недоразвити и са деформирани. Резултатът е смърт още в стадията на метаморфоза или малко след това. Ако се стигне до възрастни форми (напр. комари), те са с видими аномалии и не могат да излетят поради деформирани крила. Освен това краката им са чупливи. Подложените на въздействие яйца остават стерилни. Дифлубензуронът е вещество с много ниска орална токсичност – 4640 mg активна субстанция за kg телесна маса и 10 000 mg/kg дермална токсична доза. Наше проучване в локален биотоп от комари в населено място показва прогресивно увеличаване броя на загиналите ларви и след четвъртото денонощие всички форми са нежизнеспособни. В подобни проучвания на третираните естествени водоеми с голяма площ, където разреждането на инсектицидния разтвор е по-силно и плътността на популациите е значително по-голяма, проведени в Средиземноморието и в други региони, пълната загуба на жизненост на ларвите се установява между 6-ия и 12-ия ден [19].

### ОБОБЩЕНИЕ

Значението на заболяването нараства. Висцералната лайшманиоза е с по-висок приоритет

предимно по клинични критерии, докато кожната и кожно-лигавичната са сравнително доброкачествено протичащи форми и на преден план излизат епидемиологичните критерии. Терапията е основна мярка за съвременния контрол на инфекцията, но е ефективна до определена степен. Въпреки интензивното разработване на ваксини, в близките няколко години не се очертава внедряване на такива средства. Регулаторите на растежа добавят нови възможности за профилактиката.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Ангелов, И., М. Енчев. Първи случай на внесена кожна лайшманиоза в региона на ВМИ – Плевен. 11-та научна конференция на студенти и млади учени, 1988:17.
2. Вутова, К., Р. Чипева, М. Балабанова. Случаи на кожна лайшманиоза. Наука Инфектология и Паразитология, 2013, 2 (7), 29-31.
3. Петкова, Т. Развитие на противовирусните ваксини – от миналото до наши дни. – Обща медицина, 2007, 9 (2), 47-50.
4. Райнова, И., Д. Йорданова, Р. Харизанов, И. Маринова, И. Биков, И. Кафтанджиев, Н. Цветкова. Паразитни болести в България през 2011 г. – разпространение и анализ. Информационен журнална НЦЗПБ, 2012:2, 4-10.
5. Харизанов, Р. Природно-огнищни, епидемиологични, клиничнодиагностични и терапевтични аспекти на висцералната лайшманиоза в България. Дисертация, 2012.
6. Alvar, J. et al. Leishmaniasis Worldwide and Global Estimates of Its Incidence. – PLoS One. 2012; 7 (5): e35671. <http://dx.doi.org/10.1371/journal>.
7. Arce, A. Re-emergence of leishmaniasis in Spain: community outbreak in Madrid, Spain, 2009 to 2012. – Euro Surveill, 2013; 18 (30), 20546.
8. Dujardin, J.C. Spread of Vector-borne Diseases and Neglect of Leishmaniasis, Europe. – Emerg Infect Dis. 2008 Jul; 14(7): 1013–1018. doi: 10.3201/eid1407.07 1589.
9. Draft Manual for case management of cutaneous leishmaniasis in the WHO Eastern Mediterranean Region. WHO, 2013.
10. Faulde MK. Vector-borne Infectious Diseases in Afghanistan. Available at: <http://www.afpmb.org/sites/default/files/pubs/dveps/afghanistan.pdf>.
11. Gaydos, JC et al. A Roundtable Discussion on Emerging Infectious Diseases – Risks to U.S. Service Members in Afghanistan and Iraq. – Mil Med. 2010;175(12):937-8.
12. Gradoni, L. Epidemiological surveillance of leishmaniasis in the European Union: operational and research challenges. – Euro Surveill, 2013, 18 (30), 20593.
13. Harizanov, R. et al. Geographical distribution and epidemiological characteristics of visceral leishmaniasis in Bulgaria, 1988 to 2012. – Euro Surveill, 2013; 18(29), 20531.
14. Hayani, K. et al. Cutaneous leishmaniasis in Syria: clinical features, current status and the effects of war. – Acta Derm Venereol 2015; 95: 62-66.
15. Hotez, P., J. Bethony. Parasitic disease vaccines. In: Vaccines, 6th Edition by Stanley Plotkin, Walter Orenstein and Paula Offit. 2013, p. 1158-1159.
16. Salam, N. et al. Leishmaniasis in the Middle East: Incidence and Epidemiology. – PLoSNegl Trop Dis. 2014 Oct; 8(10): e3208. DOI: 10.1371/journal.pntd. 0003208.
17. Strelkova, M. Progress in studies on Central Asian foci of zoonotic cutaneous leishmaniasis: a review. – Folia Parasitol 1996; 43:16.
18. Valkova, I. et al. International Conference on AIDS (15th: 2004: Bangkok, Thailand). – Int Conf. AIDS. 2004 Jul 11-16; 15: abstract no. B1134.
19. WHO. Diflubenzuron in drinking water: Use for vector control in drinking water sources and containers. WHO/HSE/AMR/08.03/6.