

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЙШМАНИОЗА

Ал Махфуд Р.¹, Сипров А.В.¹, Романова Э.В.¹, Кузнецова В.А.¹, Зимина М.Ю.¹

¹ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: alek-s13@mail.ru

Индия и Сирия являются одними из эндемичных регионов по лейшманиозу. Хотя Россия и не является таковым, но рост числа публикаций в доступной литературе о случаях лейшманиоза в России, который чаще всего очень трудно диагностируется, с одной стороны, и активный подъем и развитие российско-индийских и российско-сирийских отношений, в том числе в сфере науки, с другой стороны, актуализируют совместную разработку и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных средств борьбы с лейшманиозом. При этом стандарты лечения лейшманиоза в России отсутствуют. Проблема лечения лейшманиоза сопряжена с ростом развития лекарственной резистентности и высокой токсичностью химиотерапии с появлением многочисленных нежелательных явлений. В работе представлены обобщенные сведения о клинике и проблемах фармакотерапии лейшманиоза, а также механизмах развития лекарственной устойчивости с позиций актуализации знаний о лейшманиозе и диагностической настороженности в его отношении у российских врачей, а также определения возможных мишеней в преодолении лекарственной резистентности и реализации этиотропного воздействия в рамках изыскания эффективных средств борьбы с лейшманиозом.

Ключевые слова: лейшманиоз, фармакотерапия, диагностическая настороженность, лекарственная резистентность, побочные эффекты.

CLINICAL AND PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF LEISHMANIASIS

Al Mahfoud R. ¹, Siprov A.V. ¹, Romanova E.V. ¹, Kuznetsova V.A. ¹, Zimina M.Y. ¹

¹N.P. Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: alek-s13@mail.ru

India and Syria are among the endemic regions for leishmaniasis. Although Russia is not such a region, but the increase in the number of publications in the available literature on cases of leishmaniasis in Russia, which is often very difficult to diagnose, on the one hand, and the active rise and development of Russian-Indian and Russian-Syrian relations, including the science sphere, on the other hand, actualize the joint development and implementation of effective and safe medications against leishmaniasis into clinical practice. There are no standards for the treatment of leishmaniasis in Russia. The problem of leishmaniasis treatment is associated with increase of drug resistance occurrence and high toxicity of chemotherapy with multiple adverse effects development. The review provides an analyzed summarized data about clinic and pharmacotherapy problems of leishmaniasis and mechanisms of drug resistance development in term of the actualization of knowledge about leishmaniasis and diagnostic alertness in its growth among Russian doctors, as well as identifying possible targets in drug resistance overcoming and etiotropic effects realization in the framework of the finding of effective medications against leishmaniasis.

Keywords: leishmaniasis, pharmacotherapy, diagnostic alertness, drug resistance, adverse effects.

За последние годы увеличилось количество публикаций в доступных источниках о случаях кожного и/или висцерального лейшманиоза в России, как правило, трудно диагностируемых. В большинстве случаев речь идет о завозном лейшманиозе, хотя единичные спорадические случаи заболевания зарегистрированы в Крыму и Дагестане, где существуют возбудители – простейшие *Leishmania* (L), источники инфекции из природного резервуара – собаки, лисы, шакалы, мыши-песчанки, крысы, а также потенциальные переносчики – москиты [1]. Учитывая большой поток туристов, особенно в Крым в сезон отпусков, а также в страны с субтропическим и тропическим климатом, рост миграции населения и приток в Россию иностранных граждан из эндемичных регионов [2], считаем, что проблема заражения

лейшманиозом приобретает особую актуальность. Вместе с тем стандарты лечения лейшманиоза в России отсутствуют, а многие лекарственные препараты, применяемые для лечения заболевания за рубежом, в нашей стране не зарегистрированы.

Цель работы – систематизировать современные данные о проблемах фармакотерапии лейшманиоза и повысить диагностическую настороженность российских врачей в его отношении.

Эпидемиология, клинические проявления и диагностика лейшманиоза

По данным Роспотребнадзора РФ, с 2019 по 2021 г. в России зарегистрировано 11 случаев лейшманиоза (3 случая – кожного и 8 – висцерального), 10 из них были завозными. Кожный лейшманиоз был зарегистрирован в Ростовской, Московской областях и Севастополе, висцеральный – в Москве (3 случая), Республике Крым и Архангельской области (по 2 случая) и 1 случай в Ямало-Ненецком автономном округе. Среди заболевших взрослые и дети (3 случая висцерального лейшманиоза у детей от 1 до 2 лет).

Лейшманиоз является эндемическим трансмиссивным заболеванием, вызываемым простейшими рода *Leishmania*. Существует три формы лейшманиоза: кожный (наиболее распространенная форма), слизисто-кожный и висцеральный. В зависимости от географии распространения различают лейшманиоз Старого и Нового Света. Для первого эндемичными являются страны Средиземноморья, Ближний Восток, Африка и Азия, а основными возбудителями – *L. major*, *tropica* и *infantum*. Переносчики инфекции – кровососущие москиты рода *Phlebotomus*, плодящиеся в трещинах зданий, подвалах, хозяйственных помещениях для скота и птицы, мусорных и растительных кучах, норах домовых грызунов. Лейшманиоз Нового Света эндемичен для стран Южной Америки и ряда регионов США и вызывается такими видами *L.*, как *braziliensis*, *guyanensis*, *panapensis*, *peruviana*, *mexicana* и *amazonensis*. Переносчики – москиты рода *Lutzomyia* [3].

Существуют данные, согласно которым важную роль в развитии заболевания может играть вирус, находящийся в разных видах лейшманий (LRV – лейшманиальный РНК-содержащий вирус), и определять более тяжелое течение кожного лейшманиоза, вплоть до развития кожно-слизистой формы [4]. Определена частичная последовательность генов их вирусной РНК-полимеразы [5]. Доказано различие последовательности генов у лейшманиального вируса Старого и Нового Света, а разрушение простейших при введении препаратов сурьмы может способствовать распространению инфекции. Не исключено, что LRV способствует развитию резистентности лейшманий к специфической терапии. В эксперименте показано, что при инфицировании LRV-содержащими лейшманиями отмечается усиленный воспалительный ответ с гиперпродукцией IFN- β и повышение выживаемости лейшманий с вирусом в сравнении с безвирусным возбудителем [6].

В организме человека лейшмании существуют в безжгутиковой форме (амастиготы), москитов – в жгутиковой (промастиготы). При укусе зараженных млекопитающих возбудитель попадает в москитов и размножается, затем эти ночные насекомые кусают людей (в основном в открытые области – руки, лицо, туловище) [7]. Описаны редкие случаи гемотрансфузионного и трансплацентарного переноса лейшманиоза. В зависимости от вида и вирулентности возбудителя, возраста, генетического фона, иммунитета человека инфекция может протекать от бессимптомной до клинически ярко выраженной формы [8].

Различают зоонозный кожный лейшманиоз Старого Света (2-4 недели инкубационного периода с ранним появлением кожных язв), вызываемый *L. major*, и антропонозный (2-8 месяцев инкубационного периода с более поздним появлением кожных язв), вызываемый *L. tropica*. Источники инфекции при зоонозном лейшманиозе – песчанки, собаки, лисы, волки, при антропонозном – больной человек. Клинико-патогенетически лейшманиоз Нового Света почти не отличается от такового Старого Света, за исключением более частого поражения слизистых оболочек. Слизисто-кожный лейшманиоз приводит к тяжелым формам инвалидности с повреждением тканей рото-носоглотки. Около 90% случаев заболевания зарегистрированы в Бразилии, Боливии и Перу [9; 10].

При кожном лейшманиозе на месте внедрения возбудителя развивается лейшманиома – инфекционная гранулема в виде бугорка или инфильтрата багрового цвета, постепенно увеличивающегося в диаметре. Затем в центральной его части развивается некроз с образованием язвы с неровными краями и серозно-гнойным отделяемым. Рядом с первичным очагом появляются бугорки обсеменения до 2-5 мм в диаметре. Через 3-6 месяцев язва начинает рубцеваться с формированием атрофического пигментированного натянутого рубца. Часто образование язв сопровождается развитием регионарных лимфаденитов и лимфангитов, особенно при зоонозной форме болезни [11].

Среди висцерального лейшманиоза различают индийский и средиземноморско-среднеазиатский, которым чаще болеют дети дошкольного возраста. Лейшмании размножаются в макрофагах, где происходят ингибирование рецепторов апоптоза, индукция антиапоптотических белков, торможение секреции провоспалительных цитокинов, торможение формирования и созревания фагосом, а также блокирование антигенпрезентирующей функции [12; 13]. Отмечается развитие общей слабости, снижение аппетита, стойкая лихорадка (39-40 °С), принимающая волнообразный характер, увеличение печени и селезенки и потеря массы тела во время прогрессирования болезни [14]. Очаги инфекции формируются в органах ретикуло-эндотелиальной системы (костный мозг, селезенка, печень) с последующим развитием панцитопении, дефицита протромбина и кровоточивости. При средиземноморско-среднеазиатском лейшманиозе в патологический

процесс вовлекаются лимфоузлы, возникают боли в животе и кашель. Может развиваться вторичная бактериальная пневмония [15].

В диагностике кожного лейшманиоза используют микроскопию биопсийного материала (содержимого и краев язв с окраской по Романовскому - Гимзе), кожных соскобов и аспирационного материала (при помощи тонкоигольной пункции) с обнаружением возбудителя, дерматоскопию, а также ПЦР [3; 9]. В диагностике висцерального лейшманиоза чаще используют микроскопию пунктата костного мозга с обнаружением амастигот. ПЦР для выявления ДНК кинетопласта или рибосомальной РНК лейшманий является альтернативным высокоинформативным методом исследования (исследуют биоптаты костного мозга и кровь) для подтверждения диагноза и контроля терапии [16; 17].

Факторами риска инфицирования лейшманиозом являются неудовлетворительные социально-экономические условия жизни, плохое питание, миграция населения, глобальное потепление, способствующее расширению ареала распространения переносчиков и хозяев, численности их популяции с появлением новых эндемичных очагов заболевания [16; 18]. Важным фактором риска является иммуносупрессия (использование глюкокортикоидов, противоопухолевых средств). ВИЧ существенно повышает риск развития лейшманиоза. При этом возбудители обеих инфекций поражают макрофаги, проявляя синергизм в прогрессировании заболеваний за счет усиления вирусной нагрузки ВИЧ и активации размножения лейшманий. Возникают тяжелые органические поражения. Такая ко-инфекция характеризуется низким уровнем излечения с развитием лекарственной резистентности, частыми рецидивами и высокой летальностью [1; 8; 16].

Проблемы лечебных и профилактических мероприятий

Тактика лечения лейшманиоза зависит не только от формы заболевания, но и общего состояния и сопутствующих заболеваний пациента, его иммунного статуса, вида и свойств возбудителя. В настоящее время не существует безопасной универсальной медикаментозной схемы лечения кожного лейшманиоза, что обусловлено различной степенью эффективности лекарственных средств в разных регионах мира, а также высокой токсичностью большинства используемых препаратов. В местном лечении кожного лейшманиоза используют препараты пентавалентной сурьмы (0,2-0,4 мл стибоглюконата натрия в места поражения, обкалывая язвенные дефекты 3 раза в неделю в течение 2 месяцев), паромомициновую мазь (аминогликозид), криотерапию, радиочастотную терапию, СО₂-лазер [3; 16]. В связи с высокой токсичностью антилейшманиальных средств системное медикаментозное лечение кожного лейшманиоза проводится при наличии крупных (более 4 см в диаметре) лейшманиом, многочисленных (более 5) очагов, поражений кожи лица, кистей, стоп, суставов, длительно

существующих кожных поражениях (6 месяцев и более) и иммунодепрессии у больного. Лекарственные средства выбора и альтернативные препараты представлены в таблице.

Средства системной медикаментозной терапии кожного лейшманиоза [3; 9]

| Используемые препараты | Доза + режим введения |
|---|---|
| Лекарственные средства выбора | |
| Лекарственные средства, содержащие пентавалентную сурьму: меглумина антимононат или стибоглюконат натрия | 20 мг/кг в сутки, 20 дней |
| Антибластомное средство: милтефозин | 2,5 мг/кг в сутки, 28 дней |
| Альтернативные лекарственные средства | |
| Антимикотики: пентамидин | 2-3 мг/кг 1 раз в день или через день, 7 инъекций |
| липосомальный амфотерицин В | 3 мг/кг с 1 по 5 сутки, на 14 и 21 сутки |
| амфотерицина В дезоксихолат | 10 мг/кг однократно или 1 мг/кг через день, 15 инъекций |
| флуконазол | 6-8 мг/кг в сутки, 6 недель |
| итраконазол | 7 мг/кг в сутки, 21 день |

Препараты пентавалентной сурьмы считаются препаратами первого ряда и в лечении висцерального лейшманиоза (по международным рекомендациям и рекомендациям ВОЗ), амфотерицин В и пентамидин – препаратами второго ряда [14-16].

Из перечисленного списка препаратов на территории России зарегистрированы только амфотерицин В, флуконазол, итраконазол, что существенно ограничивает возможности терапии, особенно в случае развития лекарственной резистентности. Кроме того, в аннотациях к этим препаратам не указан рекомендованный ВОЗ режим дозирования при лейшманиозе [17]. При использовании амфотерицина В отмечаются лучшие результаты лечения лейшманиоза, но, с другой стороны, высокая токсичность препарата лимитирует его применение у разных категорий больных. К наиболее значимым побочным эффектам амфотерицина В относятся выраженная нефротоксичность с возможным развитием тубулярного некроза, гепато-, нейротоксичность и угнетение гемопоэза. В ходе лечения необходим тщательный мониторинг концентрации креатинина, мочевины и электролитов крови. Систематическая гидратация и продленное введение (более 6 часов) за счет снижения скорости инфузии снижают нефротоксическое действие амфотерицина В. Использование

липосомального амфотерицина В предпочтительнее, так как он отличается меньшей токсичностью, лучшими фармакокинетикой и переносимостью [19]. Следует отметить, что и препараты пятивалентной сурьмы обладают высокой токсичностью (анорексия, тошнота, рвота, полиневриты, панкреатит, нарушение функции почек, гепатотоксичность, удлинение интервала QT, аритмии, артралгии, миалгии и др.), поэтому вряд ли могут считаться лучшей альтернативой амфотерицину В. Риск развития токсических осложнений при использовании препаратов сурьмы повышается у пациентов с аритмиями, поражениями печени, почечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями питания, развернутыми стадиями ВИЧ-инфекции [14].

Эффективность лечения лейшманиоза препаратами сурьмы и амфотерицином В не всегда высокая: отмечается быстрый рост резистентности к препаратам сурьмы у *L. major* и *tropicus*. В 32% случаев сочетания висцерального лейшманиоза с ВИЧ использование амфотерицина В не приводит к элиминации лейшманий [8]. Установлено, что у 15-20% больных с кожным лейшманиозом проводимая стандартная терапия не приводит к клинически значимому результату. Отчасти это может быть связано с наличием у таких пациентов полиморфизма гена CYP2D6, обуславливающим нарушение биотрансформации лекарственных средств и снижение эффективности проводимой терапии [20]. Поэтому поиск более эффективных и менее токсичных средств для лечения лейшманиоза актуален.

В России имеется ограниченный опыт в лечении кожного лейшманиоза в отношении доксициклина гидрохлорида (100 мг 2 раза в сутки), рифампицина (600 мг в сутки) в течение 6 месяцев, а также хлорохина (200 мг 2 раза в сутки) курсами по 10 дней с 5-дневным перерывом, итраконазола (4 мг/кг в сутки) в течение 1-3 месяцев [3]. Примечательно, что в эксперименте на животных описывается большая эффективность доксициклина в лечении лейшманиоза по сравнению с меглумина антимономатом – препаратом пятивалентной сурьмы, особенно при дополнительном включении в терапию интерферона альфа 2-b [21]. Однако анализ клинических наблюдений лейшманиоза в России (начиная с 2018 г.) показал, что в подавляющем большинстве случаев лечение проводилось амфотерицином В (в свободной или липосомальной форме), и в одном случае – препаратом пятивалентной сурьмы меглумина антимономатом.

Профилактические меры включают информирование туристов, выезжающих в эндемичные по лейшманиозу очаги, о повышенном риске заражения в период наибольшей активности москитов (от заката до рассвета). В связи с этим необходимо ограничить нахождение на улице во время максимального риска инфицирования, а также использовать накомарники, защищающие голову и шею от укусов, москитные сетки (с ячейками меньшего размера, чем москиты) и пологи, носить одежду, закрывающую открытые участки тела, и

пользоваться репеллентами. Эффективна обработка одежды, пологов и москитных сеток перметрином, а жилища – пролонгированными инсектицидами. Важными профилактическими мерами являются своевременное выявление и лечение больных лиц, проведение дератизации и обработки инсектицидами мест обитания москитов. Однако мероприятия по истреблению резервуаров возбудителя и переносчиков не только трудоемкие и материально затратные, но и не всегда дают желаемый результат. Эффективной вакцины против лейшманиоза пока нет [9].

Возможные механизмы реализации противолейшманиозного эффекта лекарственных средств и развития лекарственной резистентности

Химиотерапия представляет собой основной подход к воздействию на лейшманию, однако рост лекарственной резистентности возбудителя, особенно за последние 10 лет, усложняет лечение. Пятивалентная сурьма восстанавливается до трехвалентной, являющейся активной формой. Частично это происходит внутри макрофага с дальнейшим проникновением трехвалентной сурьмы в лейшманию с помощью разных механизмов, в том числе через мембранный аквапорин AQP1 с последующей индукцией окислительного стресса при истощении восстановленных тиолов с вовлечением специфичных для лейшманий ферментов (тиолзависимой редуктазы и др.) и ингибированием ДНК-топоизомеразы I лейшманий [22]. Установлено, что гиперэкспрессия AQP1 повышает чувствительность простейших к трехвалентной сурьме, а снижение уровня экспрессии этого аквапорина способствует развитию резистентности. Мутация в AQP1, которая делает соответствующий ген неактивным, повышает устойчивость возбудителя к препаратам сурьмы. Снижение восстановления пятивалентной сурьмы до трехвалентной, уменьшение ее внутриклеточной инкорпорации и увеличение уровня лейшманиального трипанотиона, который обеспечивает повышенный окислительно-восстановительный потенциал тиолов и защищает лейшманию от окислительного стресса, также ведут к развитию резистентности [23]. Гиперэкспрессия АТФ-связывающих транспортных белков (АВС-транспортёры), участвующих в АТФ-зависимом транспорте различных молекул через биологические мембраны, усиливает выведение лекарств из клетки и также играет роль в развитии резистентности лейшманий. Трипанотион связывается с трехвалентной сурьмой, и в результате конъюгаты металл-трипанотион либо секвестрируются с помощью белка множественной лекарственной устойчивости (MRP), либо вытесняются из клетки другими эффлюксными насосами. Гиперэкспрессия ключевых ферментов в синтезе трипанотиона (орнитиндекарбоксилаза и гамма-глутамилцистеинсинтаза) в сочетании с гиперэкспрессией MRP обуславливают развитие лекарственной резистентности [24].

Милтефозин – фосфорилхолиновый эфир гексадеканола, разрабатываемый как противоопухолевый препарат. Точный механизм его действия не до конца ясен, но известно, что он оказывает прямое влияние на лейшманий, препятствуя биосинтезу фосфолипидов и метаболизму алкил-липидов, влияющих на митохондриальные цитохром-с-оксидазы с развитием митохондриальной деполяризации, снижением внутриклеточного уровня АТФ и последующей апоптозоподобной гибелью клеток [25]. Кроме того, милтефозин вызывает в организме хозяина усиление экспрессии индуцибельной NO-синтазы 2, продукции NO и гамма-интерферона, что способствует гибели лейшманий [26].

Захват милтефозина лейшманиями требует механизма транслокации, который включает АТФазу Р-типа, называемую лейшманиальным переносчиком милтефозина (LMT). Милтефозин имеет длительный период полувыведения (около 120 часов), что приводит к субтерапевтическим уровням, сохраняющимся в течение нескольких недель после стандартного курса лечения. Было предсказано, что резистентность к милтефозину быстро возникнет в регионах, где он широко используется. Основным механизмом резистентности связан со значительным снижением накопления препарата в лейшманиях за счет уменьшения его поглощения или увеличения оттока. Приобретение инактивирующих мутаций или делеций в LMT-механизме транслокации милтефозина резко повышает устойчивость к нему. Кроме того, сверхэкспрессия ABC-транспортёров ABCB4(MDR1), ABCG4 и ABCG6 также связана с повышенной устойчивостью лейшманий к милтефозину. Резистентность к милтефозину может быть связана и с изменением экспрессии генов, участвующих в метаболизме тиолов, механизме репарации и репликации ДНК, более высокой способности противостоять активным формам кислорода [23].

Механизм действия амфотерицина В связан с повышением проницаемости билипидного слоя для ионов за счет формирования пор. Обмен ионами через эти поры способствует гибели лейшманий. В настоящее время имеются редкие сообщения об устойчивости лейшманий к амфотерицину В. Устойчивость может быть связана с возможными изменениями метилтрансферазы, вызывающими нарушение синтеза стерола. Существует зависимость между проявлением действия препарата и его способностью связывать стеролы. Кроме того, мутации в гене, кодирующем 14 α -деметилазу, также лежат в основе резистентности [27]. Снижение чувствительности к лекарству может быть связано и с предотвращением окислительного повреждения лейшманий, поскольку механизм действия амфотерицина В частично заключается и в индукции окислительного стресса. Также есть данные, что изменения LMT-механизма транслокации милтефозина могут приводить к перекрестной устойчивости между милтефозином и амфотерицином В [23].

Пентамидин – противогрибковый препарат, применяемый для лечения пневмоцистоза. Обладает также антилейшманиальной активностью. Пентамидин способен накапливаться в митохондриях, снижая митохондриальный мембранный потенциал и ингибируя митохондриальную топоизомеразу II. Лекарственная устойчивость к пентамидину обусловлена эффлюксом и уменьшением его захвата с участием внутриклеточного ABC-транспортера [22].

Устойчивость лейшманий к отдельным препаратам, по-видимому, возникает легко, отчасти из-за пластичности их генома. Однако существуют линии лейшманий, устойчивые и к комбинациям различных лекарственных препаратов и характеризующиеся метаболическими изменениями по многим путям, включая метаболизм пролина и липидов, тем самым активируя стрессовые реакции, включая повышенную способность нейтрализовать индуцированную лекарственными препаратами продукцию активных форм кислорода и снижение текучести мембран [23]. Предполагается и определенный вклад LRV в развитие лекарственной резистентности лейшманий, что требует дополнительных исследований, включая возможность использования противовирусных средств.

Заключение. Таким образом, существование реального риска инфицирования лейшманиозом, причем не только во время туристических или деловых поездок за рубеж, но и во время пребывания на территории России (Крым и Дагестан), актуализирует необходимость формирования у врачей знаний о лейшманиозе и диагностической настороженности в его отношении. Тщательно собранный эпидемиологический анамнез, микроскопия биопсийного материала, исследование пунктата костного мозга на предмет выявления амастигот помогут в постановке правильного диагноза при подозрении на лейшманиоз. При этом необходимы повторные исследования в случае получения первичных отрицательных результатов. ПЦР является альтернативным методом исследования для подтверждения диагноза. Использование доступных для лечения лейшманиоза препаратов, с одной стороны, сопряжено с ростом развития лекарственной резистентности возбудителя, с другой – с развитием серьезных побочных эффектов, что в целом ограничивает эффективность лечения. При этом выбор антилейшманиальных препаратов в России отсутствует и ограничен амфотерицином В. В связи с этим требуется расширение ассортимента соответствующих препаратов. Возможным направлением в оптимизации фармакотерапии лейшманиоза в рамках международного сотрудничества является разработка новых эффективных и более безопасных средств, в том числе на основании современных знаний о механизмах развития лекарственной резистентности, ключевые звенья которых могут стать мишенью для нового лекарственного препарата и преодоления лекарственной устойчивости.

Список литературы

1. Ермак Т.Н., Кравченко А.В., Шахгильдян В.И., Понировский Е.Н., Ганкина Н.Ю. Лейшманиоз и ВИЧ-инфекция – актуальная проблема? // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12. № 4. С. 72-77.
2. Нагибина М.В., Мазус А.И., Смирнов Н.А., Бессараб Т.П., Мартынова Н.Н., Венгеров Ю.Я., Тишкевич О.А., Набиуллина Д.Р. Лейшманиоз у больных ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики и лечения // Лечащий врач. 2021. Т. 24. № 12. С. 74-80.
3. Проскурина М.И., Заторская Н.Ф., Валитова И.В., Чудакова Т.Ю., Негашева Е.С., Бобров М.А. Семейный случай кожного лейшманиоза на приеме детского дерматолога // Клиническая дерматология и венерология. 2020. Т. 19. № 5. С. 640-646.
4. Kariyawasam R., Grewal J., Lau R., Pursell A., Valencia B. M., Llanos-Cuentas A., Boggild A. K. Influence of leishmania RNA virus 1 on proinflammatory biomarker expression in a human macrophage model of american tegumentary leishmaniasis // J Infect Dis. 2017. Vol. 216. No. 7. P. 877-886. doi: 10.1093/infdis/jix416.
5. Hajjarian H., Mahdi M., Mohebbali M., Samimi-Rad K., Ataei-Pirkooh A., Kazemi-Rad E., Naddaf S.R., Raoofian R. Detection and molecular identification of leishmania RNA virus (LRV) in Iranian Leishmania species // Arch Virol. 2016. Vol. 161. No. 12. P. 3385-3390.
6. Ives A., Masina S., Castiglioni P., Prevel F., Revaz-Breton M., Hartley M.A., Launois P., Fasel N., Ronet C. MyD88 and TLR9 dependent immune responses mediate resistance to Leishmania guyanensis infections, irrespective of Leishmania RNA virus burden // PLoS One. 2014. Vol. 9. No. 5. e96766. doi: 10.1371/journal.pone.0096766.
7. Родин А.Ю., Волошин Р.Н. Дирофиляриоз, миазы, лейшманиоз – будущая обыденная практика дерматолога (клинические случаи) // Вестник СурГУ. Медицина. 2021. Т. 49. № 3. С. 38-43.
8. Обгольц Ю.Н., Самойлова Н.Г., Федь С.С., Кармановская С.А., Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. Инфекционная патология в практике врача-гематолога: висцеральный лейшманиоз у ВИЧ-инфицированного пациента // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. Т. 39. № 1. С. 72-76.
9. Тихоновская И.В., Адаскевич В.П., Мяделец В.О. Кожный лейшманиоз: этиология, клиника, диагностика, лечение // Вестник ВГМУ. 2016. Т. 15. № 3. С. 69-77.

10. Eiras D.P., Kirkman L.A., Murray H.W. Cutaneous leishmaniasis: current treatment practices in the USA for returning travelers // *Curr. Treat. Options Infect. Dis. infectious diseases*. 2015. Vol.7. No. 1. P. 52-62. doi: 10.1007/s40506-015-0038-4.
11. Колдарова Э.В., Мухамедов Б.И., Курбанов О.Ж., Сыдииков А.А. Клинический случай поздней диагностики хронического незаживающего кожного лейшманиоза // *Дерматовенерология. Косметология*. 2022. Т. 8. № 1. С. 84-91.
12. Roy S., Gupta P., Palit S., Basu M., Ukil A., Das P.K. The role of PD-1 in regulation of macrophage apoptosis and its subversion by *Leishmania donovani* // *Clin Transl Immunology*. 2017. Vol. 6. No. 5. e137. doi: 10.1038/cti.2017.12.
13. Gupta P., Srivastav S., Saha S., Das P.K., Ukil A. *Leishmania donovani* inhibits macrophage apoptosis and pro-inflammatory response through AKT-mediated regulation of β -catenin and FOXO-1. *Cell Death and Differentiation*. 2016. Vol. 23. No. 11. P. 1815-1826. doi: 10.1038/cdd.2016.101.
14. Бехтерева М.К., Козлов С.С., Комарова А.М., Лобзин Ю.В., Раздьяконова И.В. Висцеральный лейшманиозу ребенка: сложности диагностики и лечения // *Журнал инфектологии*. 2019. Т. 11. № 3. С. 118-125.
15. Потапенко В.Г., Антонов М.М., Виноградова Н.В., Догужиева Е.В., Карев В.Е., Карамурзин Е.С., Каченя Г.В. Вторичный гемофагоцитарный синдром как осложнение висцерального лейшманиоза: клиническое наблюдение // *Онкогематология*. 2022. Т. 17. № 3. С. 89-97. doi: 10.17650/1818-8346-2022-17-3-89-97.
16. Беляева Н.М., Трякина И.П., Синикин В.А., Карань Л.С., Муравьев О.Б., Никитина Г.Ю. Современные аспекты лейшманиоза // *Медицинский алфавит*. 2017. Т. 2. № 18. С. 24-31.
17. Лебедева Т.М., Чуелов С.Б., Сайфуллин М.А., Россина А.Л., Зверева Н.Н., Пылаева Е.Ю., Волкова Г.И., Иванова Ю.Н., Крюкова Л.В., Лицев А.А., Карань Л.С. Аутохтонный висцеральный лейшманиоз в Российской Федерации и роль полимеразной цепной реакции как альтернативного метода диагностики // *Детские инфекции*. 2022. Т. 21. № 4. С. 43-48.
18. Самодова О.В., Волкова И.И., Смирнова Г.П., Пятлина Т.В., Сметанина Е.И., Хованова Ю.Л., Морозова А.В. Висцеральный лейшманиоз у ребенка: диагностика и терапия // *Журнал инфектологии*. 2021. Т. 13. № 1. С. 130-134.
19. Иванова М.А., Стома И.О., Гуцалюк И.Я., Панкратов В.Г. Случай успешного лечения кожно-слизистого лейшманиоза в Республике Беларусь // *Клиническая инфектология и паразитология*. 2014. № 1. С. 93-98.
20. Рахматов А.Б., Хикматов Р.С., Якубов М.Д., Абдурахимов А.А. Роль полиморфизма генов системы детоксикации ксенобиотиков в патогенезе кожного лейшманиоза // *Дерматовенерология. Косметология*. 2021. Т. 7. № 1. С. 16-23.

21. Кузнецова Ю.К. Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели: дис. ...канд. мед. наук. М., 2018. 109 с.
22. Brindha J., Balamurali M.M., Chanda K. An overview on the therapeutics of neglected infectious diseases – Leishmaniasis and Chagas Diseases // *Front. Chem.* 2021. Vol. 9: 622286. doi: 10.3389/fchem.2021.622286.
23. Ponte-Sucre A., Gamarro F., Dujardin J.-C., Barrett M.P., Lopez-Velez R., Garcia-Hernandez R., Pountain A.W., Mwenechanya R., Papadopoulou B. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017. Vol. 11. No. 12: e0006052. doi: 10.1371/journal.pntd.0006052.
24. Perea A., Manzano J.I., Castanys S., Gamarro F. The LABCG2 Transporter from the protozoan parasite *Leishmania* is involved in antimony resistance // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2016. Vol. 60. No. 6. P. 3489-3496. doi: 10.1128/aac.02813-15.
25. Dorlo T.P., Balasegaram M., Beijnen J.H., de Vries P.J. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis // *J Antimicrob Chemother.* 2012. Vol. 67. No. 11. P. 2576–2597. doi: 10.1093/jac/dks275.
26. Melcon-Fernandez E., Galli G., García-Estrada C., Balaña-Fouce R., Reguera R.M., Pérez-Pertejo Y. Miltefosine and nifuratel combination: a promising therapy for the treatment of *Leishmania donovani* Visceral Leishmaniasis // *Int. J. Mol. Sci.* 2023 Jan; Vol. 24. No. 2: 1635. doi: 10.3390/ijms24021635.
27. Mwenechanya R., Kovarova J., Dickens N.J., Mudaliar M., Herzyk P., Vincent I.M., Weidt S.K., Burgess K.E., Burchmore R.J.S., Pountain A.W., Smith T.K., Creek D.J., Kim D.H., Lepesheva G.I., Barrett M.P. Sterol 14 α -demethylase mutation leads to amphotericin B resistance in *Leishmania Mexicana* // *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jun 16; Vol. 11. No. 6. e0005649. doi: 10.1371/journal.pntd.0005649.