

ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.995.132.5-085

А. М. Бронштейн^{1,2}, Н. А. Малышев¹, С. Н. Жаров³, В. И. Лучшев³, О. Ю. Рахимова⁴, Ю. А. Легоньков²**ПЕРВЫЙ ОПЫТ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ЛОАОЗА У РОССИЙСКОЙ ТУРИСТКИ, ПОСЕТИВШЕЙ ЭКВАТОРИАЛЬНУЮ ГВИНЕЮ**

¹Инфекционная клиническая больница № 1, 125367, Москва, Волоколамское ш., 63; ²Институт медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е. И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2; ³Российский государственный медицинский университет, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁴городская клиническая больница № 24, 127015, Москва, ул. Писцовая, 10

Описан случай лоаоза у туристки из Брянской области, посетившей Экваториальную Гвинею. Клиническая картина болезни характеризовалась рецидивирующей калабарской опухолью на различных участках тела, миграцией гельминта под серозной оболочкой глаза и высокой эозинофилией. Больная была успешно излечена комбинированной терапией, включающей последовательный прием албендазола и ивермектина. Для профилактики побочных реакций весь период приема албендазола и ивермектина больная получала глюкокортикоидный препарат. Диспансерное наблюдение в течение двух лет показало излечение больной, отсутствие рецидивов и нормализацию числа эозинофилов в периферической крови. Обсуждаются объективная сложность паразитологического подтверждения лоаоза и проблемы профилактики тропических заболеваний у самостоятельных туристов.

Ключевые слова: лоаоз, *Loa loa*, калабарская опухоль, албендазол, ивермектин, турист, Экваториальная Гвинея

А. М. Bronshtein^{1,2}, N. A. Malyshev¹, S. N. Zharov³, V. I. Luchshev³, O. Yu. Rakhimova⁴, Yu. A. Legonkov²**THE FIRST EXPERIENCE OF COMBINATION THERAPY OF LOAOSIS IN RUSSIAN FEMALE TOURIST WHO VISITED EQUATORIAL GUINEA**

¹Moscow State Healthcare Institution "Infectious Clinical Hospital № 1, Department of Health of Moscow, 63, Volokolamsk Highway, Moscow 125367;

²E. I. Martynovskiy Institute of Medical Parasitology and Tropical Medicine, Federal I State Budget-Financed Education Institution of Higher professional education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care and Social Development 8, Trubetskaya str., Moscow 119435;

³Financed Education Institution of Higher professional education «The Russian National Research Medical University» named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health Care and Social Development 1, Ostrovityanova str., Moscow 117997.

A case of loaosis in a female tourist from the Bryansk region, which visited Equatorial Guinea, has been described. The clinical picture of the disease was characterized by recurrent 'tumor de Calabar' (ambulant edema) in different parts of the body, migration of helminth beneath of eye serous membrane and high eosinophilia. The patient was successfully cured with the use of combination therapy consisting of sequential taking albendazole and ivermectin treatment. For the prevention of adverse reactions during all the period of treatment with albendazole and ivermectin the patient received glucocorticosteroid medication. 2-year dispensary observation showed adequately treatment of the patient, the absence of relapse and normalization of eosinophil count in the peripheral blood. We discuss the objective complexity of the parasitological confirmation of loaosis and the problem of prevention of tropical diseases in backpacking tourists.

Key words: loaosis, *Loa loa*, 'tumor de Calabar' (ambulant edema), albendazole, tourist, ivermectin, Equatorial Guinea

Случаи завоза тропических болезней неоднократно отмечались у российских туристов, посетивших страны Африки, Азии и Южной Америки [1—5, 8]. Для России тропические болезни, в том числе и паразитарные, являются экзотическими, с которыми недостаточно знакомы врачи лечебных учреждений, что может существенно затруднить их своевременную диагностику.

Филяриатозы — одни из самых распространенных паразитарных заболеваний населения стран

Для корреспонденции: Бронштейн Александр Маркович, д-р мед. наук, проф., зав. отд. соврем. методов лечения паразитарных болезней ИМП и ТМ, проф. каф. инфекцион. болезней тропической медицины и эпидемиологии РГМУ, зав. кабинетом паразитарных бол. и тропической медицины инфекцион. клинич. больницы № 1, e-mail: bronstein@mail.ru

тропического климата, вызываемых круглыми гельминтами семейства *Filariidae*, характеризующихся трансмиссивным путем передачи, чрезвычайно медленным развитием и длительностью течения. Наибольшую медико-социальную значимость имеют лимфатические филяриатозы (вухерериоз, бругиоз), лоаоз и онхоцеркоз.

Возбудитель лоаоза: филярии *Loa loa*. Половозрелые гельминты длиной до 70 мм, диаметром до 0,5 мм. Микрофилярии длиной 0,2—0,3 мм, диаметром — 0,006—0,008 мм.

Окончательный хозяин *L. loa* — человек и некоторые виды обезьян. В организме человека половозрелые гельминты находятся в подкожной клетчатке, под конъюнктивой и серозными оболочками, а микрофилярии — в кровеносном русле.

Переносчиками *L. loa* являются слепни рода *Crysops*: *C. silacea* и *C. dimidiata*, которых иногда называют соответственно дневной оленьей, манговой или мангровой мухой. Слепни нападают в течение всего дня, но более активны рано утром или вечером. Имеются наблюдения, что люди с темной кожей чаще, чем с белой, подвергаются укусам. Кровососущими являются только женские особи. Укусы *C. silacea* особенно болезненны, поскольку в отличие от комаров, которые прокалывают кожу и сосут кровь, эти слепни отдирают кусочки кожи. При укусах слепнем микрофилярии проникают в организм человека, где достигают половой зрелости в течение 6—18 мес.

Эндемические очаги лоаоза расположены в зоне влажных лесов Западной и Центральной Африки, на территории которых находится 11 стран Африки, где лоаозом, по данным ВОЗ, ориентировочно поражены 12 млн человек. Наиболее интенсивные очаги лоаоза имеются в Камеруне, Экваториальной Гвинее, Габоне, Нигерии, Центрально-Африканской Республике (ЦАР), Демократической Республике Конго (Киншаса) и Республике Конго (Браззавиль).

Течение заболевания носит длительный, затяжной характер с чередованием периодов обострений и ремиссий. В патогенезе лоаоза главную роль играет сенсбилизация организма больного продуктами обмена веществ и распада гельминтов, что ведет к развитию аллергических явлений, в том числе "калабарской опухоли"¹, сходной с отеком Квинке. У больных периодически на разных участках тела, чаще на лице, в области орбит, на конечностях, появляется опухолевидное образование размером с половину гусиного яйца, безболезненное. Для "калабарской опухоли" характерно ее быстрое появление в течение нескольких часов и медленное исчезновение (в течение нескольких дней). С появлением опухоли может отмечаться повышение температуры.

Характерным для лоаоза является поражение глаз. Взрослые гельминты и зрелые личинки могут находиться под конъюнктивой и кожей век. Реже — в передней камере, стекловидном теле, сосудистой оболочке. При нахождении гельминта под конъюнктивой возникают резкие боли, отек, гиперемия конъюнктивы, припухлость век. В связи с увеличением потока туристов из стран Европы в страны Экваториальной Африки возрастает и число больных с лоаозом с поражением глаз, что составляет определенные диагностические трудности для врачей в европейских странах [10].

Вопрос специфической терапии лоаоза недостаточно разработан и твердых рекомендаций по лечению лоаоза нет. В монографиях и учебниках отечественных авторов содержатся противоречивые

и недостаточно четкие рекомендации. Одни авторы считают диэтилкарбамазин (ДЭК)² эффективным препаратом, но при лечении которым возможны тяжелые побочные реакции, и рекомендуют ивермектин², который высокоэффективен и не имеет побочных реакций [6]. Другие авторы, наоборот, не рекомендуют использовать ивермектин в связи с высоким риском развития тяжелых побочных реакций и рекомендуют использовать албендазол, при этом схемы химиотерапии ивермектином и албендазолом не указывают [7]. Имеются также рекомендации по использованию албендазола в течение 3 нед или сочетанное однократное применение албендазола с ивермектином или 3-недельный курс диэтилкарбамазина [9].

Вместе с тем, по данным зарубежных авторов, проводивших обширные полевые исследования по лечению лоаоза в эндемических районах Африки, риск развития тяжелых побочных реакций с миграцией микрофилярий в спинно-мозговую жидкость и развитием энцефалита возможен при лечении всеми вышеуказанными препаратами [11, 13]. Предполагается, что ивермектин и албендазол эффективны только в отношении микрофилярий и лишь ДЭК обладает макрофилярицидным действием.

Наш собственный предыдущий опыт лечения больных лоаозом показал, что комбинированное применение ДЭК с глюкокортикоидами обеспечивает высокую эффективность и препятствует развитию побочных реакций.

В данном сообщении приводится случай лоаоза у гражданки России, в течение одного года проживавшей в Экваториальной Гвинее, и первый опыт комбинированной терапии албендазолом с ивермектином. В доступной нам литературе за последние 10 лет случаи лоаоза у граждан России и опыт лечения этой инвазии не описывались.

Б о л ь н а я М., 27 лет, находилась в государстве Экваториальная Гвинея в 2008—2009 гг. Работала в столице этого государства Малабо, расположенном на острове Фернандо-По.

Через 6 мес проживания в Экваториальной Гвинее отметила появление мягких безболезненных опухолевидных образований размером с голубиное яйцо в области икроножной мышцы. С этого времени мигрирующие опухоли начали появляться на различных участках тела.

В 2009 г. отметила появление гельминта нитевидной формы размером около 1 см, который появился в углу глаза, а затем переместился в центральную часть глаза, где находился под серозной оболочкой в течение нескольких дней. Появление гельминта сопровождалось резкой болезненностью в глазу, отеком лица и волосистой части головы. Гельминт находился в глазу в течение нескольких дней, затем переместился под кожу нижнего века, а затем в более глубокие ткани.

Мигрирующие опухоли в количестве от одной до трех продолжали периодически появляться на различных участках тела.

¹Калабар (англ. Calabar) — исторический район и город, расположенный на юго-востоке Нигерии вблизи побережья Гвинейского залива, который в XVI — начале XIX века был основным центром работорговли. У жителей Калабара часто отмечались опухолевидные образования, обусловленные высоким уровнем пораженности лоаозом (The Columbia Encyclopedia, 6th Edition).

² Диэтилкарбамазин и ивермектин в РФ не зарегистрированы.

В 2010 г. вернулась в РФ и была на приеме в кабинете тропической медицины в ИКБ № 1 (26.02.10), где на основании клинической картины болезни и эпидемиологического анамнеза был диагностирован лооз. В связи с возможностью развития тяжелых осложнений при специфической терапии лооза больная была госпитализирована в гельминтологическое отделение ГКБ № 24 (клиническая база кафедры инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии РГМУ). Лечение лооза до поступления в ГКБ № 24 не проводилось.

При поступлении в ГКБ № 24 состояние удовлетворительное. Жалоб нет. При физикальном обследовании патологических изменений не выявлено. Рентгенография легких, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, ЭКГ — без патологии. В периферической крови возбудители паразитарных заболеваний не выявлены. В анализе кала яйца гельминтов, личинки и патогенные простейшие не найдены. Биохимический состав крови в пределах нормы. RW, ВИЧ и маркеры вирусных гепатитов — отрицательные.

В периферической крови от 19.05.10 повышение уровня лейкоцитов ($12,1 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинофилов (48%), ускоренная СОЭ (21 мм/ч).

Проведено лечение: албендазол в течение двух дней (400 мг и 500 мг) и ивермектин в течение последующих трех дней — по 6 мг в день. До начала приема албендазола был назначен метипред (4 мг в день), который больная получала в течение всех дней приема албендазола и ивермектина с последующим постепенным снижением дозы.

В период лечения побочных реакций не отмечалось. При контрольном обследовании после завершения лечения динамики лабораторных показателей не было за исключением резкого уменьшения количества эозинофилов в периферической крови до 9%.

Больная находилась под диспансерным наблюдением в течение 2 лет после выписки. За этот период чувствовала себя практически здоровой, не было отмечено появления мигрирующих опухолевидных образований, уровень эозинофилов находился в пределах от 2 до 5%.

Таким образом, проживание больной в течение 1 года в гиперэндемическом очаге лооза в Экваториальной Гвинее, появление мигрирующих опухолевидных образований у больной через 6 мес ее пребывания в этой стране, а также миграция гельминта в глаз, несомненно, указывало на инфицирование *Loa loa*. Диагноз подтверждался высоким уровнем эозинофилов (48%) в периферической крови.

Выявление микрофилярий при лоозе в периферической крови у туристов при низкой интенсивности инвазии отмечается крайне редко [16]. Поэтому лабораторное подтверждение диагноза в некоторых странах проводится путем применения соответствующих иммунологических тест-систем, в частности Rapid Assessment Procedure for Loiasis (RAPLOA), luciferase immunoprecipitation systems (LIPS) и Rapid LIPS format (QLIPS), которые в РФ отсутствуют [12, 14].

При микрофиляриемии более 1000 мкф в 20 мм^3 крови до специфической химиотерапии рекоменду-

ется обменное переливание крови с целью уменьшения интенсивности инвазии. В связи с тем что у больной микрофилярии в периферической крови не были выявлены и больная лишь 1 год находилась в эндемическом очаге лооза, можно полагать, что интенсивность инвазии была невысокой.

Вместе с тем, учитывая что у нас не было никаких иммунологических тест-систем для диагностики филяриатозов, нельзя было исключить, что у больной М. имелась сопутствующая инвазия возбудителей других филяриатозов — онхоцеркоза, вухерериоза и мансонеллеза.

Поэтому для профилактики возможных аллергических реакций, связанных с гибелью паразитов, больной до начала специфической химиотерапии был назначен глюкокортикоидный препарат, который она получала весь период химиотерапии ивермектином и албендазолом.

В соответствии с рекомендациями зарубежных авторов больной вначале был назначен албендазол для уменьшения уровня микрофиляриемии и после завершения лечения албендазолом — ивермектин. Для профилактики аллергических реакций до приема албендазола и ивермектина и весь период их приема, больная получала метипред.

Применение данной схемы оказалось эффективным и безопасным. Побочных реакций при лечении выявлено не было, и жалоб больная не предъявляла. В течение 2 лет диспансерного наблюдения чувствовала себя здоровой, рецидива заболевания не отмечалось. Показатели периферической крови оставались в пределах нормы.

Полученные данные показывают, что при низкой интенсивности инвазии лоозом комбинированная терапия албендазолом и ивермектином в сочетании с глюкокортикоидными препаратами является эффективной и хорошо переносится больными. Отсутствие рецидива лооза в течение 2 лет возможно свидетельствует также о макрофилярицидном действии комбинированного назначения албендазола с ивермектином.

В настоящее время существенную роль в развитии патологии при филяриатозах, и в том числе при лоозе связывают с эндосимбионтами филярий — бактериями *Wolbachia*. В связи с этим проводятся испытания доксициклина в комплексной химиотерапии лооза и онхоцеркоза. Первые данные указывают на эффективность этих схем [15].

Во всех развитых странах Запада отмечается рост самостоятельного туризма в тропические страны Азии, Африки и Южной Америки, в том числе с деловыми и приключенческими целями. По данным Кабинета тропических болезней ИКБ № 1, в России также отмечается увеличение числа таких туристов и можно ожидать, что в ближайшие годы их число возрастет еще больше.

Туристка М., проживала в сельской местности в Брянской области. В Экваториальную Гвинею выехала с целью замужества за местным жителем этой страны и работы официанткой в баре. До выезда в Экваториальную Гвинею не обращалась в медицин-

ские учреждения в России для консультации о профилактике тропических болезней. Соответственно, до выезда в Экваториальную Гвинею туристка М. не имела информации о возможности заражения различными тропическими болезнями в этой стране. Такой информации не было и в случаях с другими туристами, посетившими различные тропические страны, некоторые из которых описаны нами ранее [1—5, 8].

Лабораторное паразитологическое подтверждение диагноза вследствие субъективных и объективных причин не всегда бывает возможным. Поэтому для своевременной диагностики экзотических тропических заболеваний ключевую роль играет географический анамнез, содержащий информацию о наличии эндемических очагов в тех странах, которые посещают или собираются посетить туристы. Существенное значение в этом аспекте имеет информация также о всех планируемых или уже совершенных экскурсиях, поскольку эндемические очаги и очаги с особо высоким риском заражения могут находиться только в определенных районах конкретной страны.

Авторы данной статьи считают, что информирование туристов, выезжающих посредством туристических фирм, могло бы проводиться специально подготовленными сотрудниками этих фирм. В то же у авторов данной статьи нет рациональных идей о профилактике тропических болезней у туристов, не пользующихся услугами туристических фирм.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Лучшев В. И., Давыдова И. В.* Кохинхинская диарея // *Инфекц. бол.* — 2005. — № 2. — С. 91—93.
2. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Давыдова И. В.* и др. Наблюдения зоонозного кожного лейшманиоза у московских туристов, посетивших Тунис, и их успешной терапии кетоконазолом // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2006. — № 6. — С. 30—33.
3. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Кочергин Н. Г., Новоселов В. С.* Педеринный контактный дерматит // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2008. — № 3. — С. 19—23.
4. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А.* Диарея путешественников, обусловленная анкилостомидозом, у туристки из России, посетившей Таиланд // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2009. — № 3. — С. 35—37.
5. *Бронштейн А. М., Малышев Н. А., Кочергин Н. Г., Кошелева И. В.* Тропические язвы у путешественников // *Рос. журн. кож. и вен. бол.* — 2009. — № 5. — С. 35—38.
6. *Лысенко А. Я., Владимирова М. Г., Кондрашин А. В., Майори Дж.* Клиническая паразитология. — Женева, 2002.
7. *Паразитарные болезни человека: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова.* — СПб., 2006.
8. *Сайфуллин М. А., Бронштейн А. М., Малышев Н. А.* Острый кишечный шистосомоз у российского туриста, посетившего Танзанию // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2011. — № 4. — С. 53—56.
9. *Тропические болезни: Учебник / Под ред. Е. П. Шуваловой.* — СПб., 2004.
10. *Aiello F., Palma S., Varesi C.* et al. A rare case report of Loa loa ocular filariasis // *Eur. J. Ophthalmol.* — 2010. — Vol. 20, N 1. — P. 237.
11. *Blum J., Wiestner A., Fuhr P., Hatz C.* Encephalopathy following Loa loa treatment with albendazole // *Acta Trop.* — 2001. — Vol. 15, N 78. — P. 63—65.
12. *Burbelo P. D., Ramanathan R., Klion A. D.* et al. Rapid, novel, specific, high-throughput assay for diagnosis of Loa loa infection // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — Vol. 46, N 7. — P. 2298—2304.
13. *Kamgno J., Pion S. D., Tejiokem M. C.* et al. Randomized, controlled, double-blind trial with ivermectin on Loa loa microfilaraemia: efficacy of a low dose (approximately 25 microg/kg) versus current standard dose (150 microg/kg) // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2007. — Vol. 101, N 8. — P. 777—785.
14. *Molyneux D. H.* Filaria control and elimination: diagnostic, monitoring and surveillance needs // *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* — 2009. — Vol. 103, N 4. — P. 338—341.
15. *Turner J. D., Tendongfor N., Esum M.* et al. Macrofilaricidal activity after doxycycline only treatment of *Onchocerca volvulus* in an area of Loa loa co-endemicity: a randomized controlled trial // *PLoS Negl. Trop. Dis.* — 2010. — Vol. 13, N 4. — P. 660.
16. *Yoshikawa M., O uji Y., Hayashi N.* et al. Diagnostic problems in a patient with amicrofilaremic Loa loa // *J. Travel Med.* — 2008. — Vol. 15, N 1. — P. 53—57.

Поступила 12.12.11

Сведения об авторах:

Малышев Н. А., доктор мед. наук, проф., гл. врач Инфекционной клинической больницы № 1; *Жаров С. Н.*, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии РГМУ; *Лучшев В. И.*, доктор мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней, тропической медицины и эпидемиологии РГМУ; *Рахимова О. Ю.*, доктор мед. наук, зам. гл. врача по лечебной работе городской клинической больницы № 24; *Легоньков Ю. А.*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ИМПитМ им. Е. И. Марциновского Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.