

КОЖНЫЙ ЛЕЙШМАНИОЗ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ТКАНЕВЫЕ ГЕЛЬМИНТОЗЫ (ОБЗОР)

М.Д. Ахмедова¹, Ж.А. Анваров¹, У.Т. Сувонкулов², Д.Б. Мирзажонова³ С.О. Осипова³

¹Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

²Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, Самарканд, Узбекистан

³Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

Cutaneous leishmaniasis and related tissue helminthiasis (review)

M.D. Akhmedova¹, J.A. Anvarov¹, U.T. Suvonkulov², D.B. Mirzajonova³, S.O. Osipova³

¹Tashkent medical academy, Tashkent, Uzbekistan

²Science Research Institute of Medical Parasitology named after L.M. Isaev, Samarkand, Uzbekistan

³Research Institute of epidemiology, microbiology and infectious diseases, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Рассматриваются вопросы эпидемиологии кожного лейшманиоза (КЛ), заболеваемость КЛ остаётся высокой, в Узбекистане отмечается ее рост. Применяемые в лечении лейшманиоза препараты пентавалентной сурьмы токсичны, к ним быстро растет резистентность. Амфотерицин В также токсичен и имеет множество противопоказаний и побочных эффектов. Предполагается, что позитивное влияние могут оказать препараты не только с лейшманицидным действием, но и с репаративными и антиоксидантными свойствами. Анализируется протективный иммунитет при КЛ, опосредованный Th1-ответом. Обсуждается целесообразность обследования больных КЛ на гельминтозы, индуцирующие оппозитный Th2-ответ, и работы по изучению влияния сопутствующих гельминтозов на течение КЛ.

Ключевые слова: кожный лейшманиоз, лейшмания, иммунный ответ, цитокины, тканевые гельминтозы.

Abstract

Epidemiology of cutaneous leishmaniasis is considered, CL morbidity remains rather high and it is increasing in Uzbekistan. The main medicines in leishmaniasis treatment are pentavalent antimonials which are characterized by toxicity and resistance development, and amphotericin B. Amphotericin B is toxic too and has a lot of contraindications and side effects. Medicines with reparative and antioxidant properties are assumed to positively influence the CL course, not only leishmanicidal preparations. Protective immunity in CL mediated by Th1 response is analyzed. Expediency of examination of patients with CL for helminthiasis inducing opposite Th2-response as well as studies of concomitant helminthiasis influence on the CL course are discussed.

Key words: cutaneous leishmaniasis, leishmania, immune response, cytokines, parasitosis

Лейшманиозы представляют собой группу заболеваний, вызываемых различными видами лейшманий — от висцерального, заканчивающегося при отсутствии лечения летальным исходом (*Leishmania donovani*), до кожного, спонтанно излечивающегося (*L. major*) [1]. Ежегодно в мире регистрируется от 0,7 миллиона до 1,3 миллиона новых случаев кожного лейшманиоза (КЛ) [2].

Узбекистан издавна является эндемичной территорией по кожному лейшманиозу. У населения ряда регионов выявляются случаи заболевания как антропонозным, так и зоонозным кожным лейшманиозом, вызываемые *Leishmania tropica* и *Leishmania major* соответственно.

Наиболее высокий уровень заболеваемости отмечается в Сурхандарьинской, Бухарской областях, Республике Каракалпакстан. В последние

годы имеет место тенденция роста заболеваемости и в других регионах республики — Навоийской, Джизакской и других областях.

Инкубационный период антропонозного КЛ колеблется от 2—4 мес. до 1—2 лет, изредка до 4—5 лет, патологический процесс от момента появления бугорка продолжается в среднем 1 год. Инкубационный период зоонозного КЛ продолжается от 1 до 4—6 мес. Весь процесс от момента появления папулы или бугорка до полного рубцевания продолжается от 2 до 5—6 мес. И антропонозный, и зоонозный КЛ могут осложняться наслоением вторичной флоры, усиливающим болезненность, воспаление и затрудняющим процесс эпителизации лейшманиом и в итоге удлиняющим продолжительность заболевания. Обычно если заболевание не доставляет бытовых неудобств больному,

этиотропную терапию КЛ не проводят. При локализации лейшманиозом в области суставов, лица и в других случаях применяют парентеральное введение лекарственных средств, используемых для лечения висцерального лейшманиоза (препараты 5-валентной сурьмы, амфотерицин В) [3].

Препараты пятивалентной сурьмы применяются в лечении лейшманиоза более 60 лет, но, тем не менее, остаются лекарственными средствами первой линии, хотя они токсичны, т.к. при лечении пятивалентная сурьма частично трансформируется в трехвалентную, обладающую большей токсичностью, вызывающей анорексию, тошноту рвоту, головную боль, полиневриты, реакции гиперчувствительности: артралгии, миалгии, сыпь и др., панкреатит, повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции почек, аритмию. Резистентность к ним быстро растет, в том числе у *L. major* и *L. tropica*, а эффективность невысока [4–6]. Амфотерицин В, эффективность которого выше, обладает нефро- и гепатотоксичными свойствами, имеет ряд противопоказаний и побочных эффектов [7]. Кроме того, эти препараты дороги [6, 8], их эффективность при КЛ Старого Света ограничена [9]. В Перу при лечении язвенного КЛ стибоглюконатом натрия (в/м или в/в введение в течение 20 дней) отсутствие эффекта наблюдали у 21% больных. Из исследования были исключены больные с вовлечением в патологический процесс слизистых с диссеминированными или диффузными поражениями. К факторам риска неэффективности лечения препаратами пятивалентной сурьмы относят отстоящие друг от друга на значительном расстоянии лейшманиомы, что может быть связано или с дефектами иммунного статуса, или с множественными укусами инфицированных москитов [10]. Имеются указания на лейшманицидную активность у антибиотика клафорана [11].

Из-за отсутствия новых лейшманицидных препаратов разрабатываются различные комбинации пятивалентной сурьмы с другими лекарственными средствами: аллопуринолом, паромомицином [37]. 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 с репаративными свойствами [13]. Апробируются препараты, лишенные антипаразитарной активности, но обладающие ранозаживляющими и антиоксидантными свойствами, в том числе и с использованием наночастиц [14]. Обсуждаются перспективы использования криотерапии, термотерапии и фотодинамической терапии для лечения КЛ [6]. Специальную проблему представляет лечение КЛ у ВИЧ-инфицированных [15], особенно если

учесть, что *Leishmania* способствуют прогрессированию ВИЧ-инфекции [16].

Следует указать, что в целом отмечается недостаточность доказательной базы при клинических испытаниях лечения КЛ различными препаратами [17].

Несмотря на многочисленные попытки и различные подходы к созданию протективного иммунитета, эффективная вакцина против КЛ еще не создана, хотя апробированы разные способы выделения и обработки антигенов, целевое воздействие на дендритные клетки и др. [18, 19].

Длительность патологического процесса, отсутствие вакцин и изложенные выше особенности этиотропной терапии ставят вопрос о своевременной диагностике и эффективном лечении фоновых и сопутствующих заболеваний, которые могут негативно повлиять на течение КЛ. В этом случае можно добиться уменьшения продолжительности патологического процесса и снизить риск развития осложнений. Здесь на первый план выходят гельминтозы, тем более что в регионах, эндемичных по КЛ, они регистрируются часто, в том числе и тканевые.

Иммунная система человека обуславливает защиту от микропаразитов (вирусы, бактерии) и макропаразитов (одноклеточные Protozoa и многоклеточные Metazoa). У людей приобретенная резистентность к *L. major* формируется за счет реализации Th1-иммунного ответа [20]. То же самое наблюдается на экспериментальной модели КЛ. При заражении мышей *L. major* было установлено, что резистентность/восприимчивость к инфекции обусловлена Th1- и Th2-ответом соответственно. Ответ резистентной к *L. major* линии мышей, C57BL/6, характеризуется образованием ИФН- γ в высоких концентрациях, который является Th1-цитокином, контролирующим инфекцию, приводя к гибели лейшманий путем активации макрофагов [21–23]. У мышей BALB/c, восприимчивых к *L. major*, развивается Th2-ответ с активным продуцированием ИЛ-4, что сопровождается прогрессированием инфекции [24]. Роль ИЛ-4 как фактора, способствующего сохранению лейшманий, подтверждается экспериментально: введение моноклональных АТ к ИЛ-4 мышам BALB/c, зараженным *L. brasiliensis*, приводило к уменьшению объема лейшманиозных поражений и паразитарной нагрузки [25]. Это согласуется с данными [26] о способности ИЛ-4 уменьшать приток лимфоцитов в воспаленную/инфицированную кожу зараженных *L. major* мышей и способствовать сохранению паразитов.

В последние годы на экспериментальной модели мышей показана роль ИЛ-10 в контроле над *L. major*: ИЛ-10 оказывает противовоспалительный эффект, угнетая фагоцитоз, экспрессию главного

комплекса гистосовместимости (МНС – аббр. от англ. Main Hystocompatibility Complex) II класса и секрецию провоспалительных цитокинов макрофагами и дендритными клетками. ИЛ-10 облегчает распространение лейшманий в коже и играет важную роль в прогрессировании лейшманиоза, особенно на ранних стадиях инфекции. Соотношение ИФН- γ /ИЛ-10 является надежным прогностическим признаком эффективности вакцинных препаратов [27].

Роль многофункционального провоспалительного цитокина – фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в формировании иммунитета к КЛ оказалась неоднозначной. Повышенная восприимчивость к *L. major* отмечалась у лиц, получающих ингибиторы ФНО- α [28]. В то же время использование пентоксифиллина (ингибитор ФНО- α) в эндемичном по лейшманиозу районе Бразилии приводило к более быстрому заживлению лейшманиом [29].

Местное использование гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (полипептидный цитокин) в комбинации с парентеральным препаратом сурьмы позволяло получить положительный эффект у пациентов, которые ранее неоднократно безуспешно лечились препаратами сурьмы в виде монотерапии [30], а его использование в сочетании с местным применением низких доз препаратов сурьмы позволило добиться 100% заживления язв в течение 60 дней, тогда как в контрольной группе (только местное использование препаратов сурьмы) излеченных оказалось 50% [31].

Известно, что ИЛ-4 (Th2-цитокин) угнетает пролиферацию Th1-лимфоцитов и продукцию ИФН- γ , способствуя уклонению паразитов от протективных иммунных реакций и хронизации заболевания [21, 32 – 34]. Значение ИФН- γ в формировании протективного иммунитета при КЛ было показано в работе G. Harms et al. [35], которые представили данные о более быстром заживлении лейшманиом при внутрикожном введении рекомбинантного ИФН- γ больным бразильским кожно-слизистым лейшманиозом. Аналогичный эффект терапии ИФН- γ наблюдали при хроническом КЛ, вызванном *Leishmania donovani* [36]. S. Ajdary et al., инкубируя лейкоциты периферической крови больных зоонозным КЛ с антигенами *L. major*, установили более высокую секрецию ИФН- γ у пациентов с активным КЛ и заживающими лейшманиомами по сравнению с больными хроническим КЛ с незаживающими лейшманиомами [37].

Известно, что отличительной чертой тканевых гельминтозов является выраженный Th2-ответ [38 – 40]. Оппозитный характер протективного иммунного ответа при лейшманиозе и гельминтозах предполагает негативное влияние паразитов на

течение лейшманиоза. Экспериментальный лейшманиоз, вызванный *L. major*, и *L. mexicana*, у мышей, предварительно зараженных цестодой *Taenia crassiceps*, характеризовался высоким уровнем паразитемии и большим размером лейшманиом. Существенных изменений в продукции лимфоцитами ИФН- γ в ответ на стимуляцию антигенами лейшманий не наблюдали, но отмечался достоверно более высокий синтез ИЛ-4. У животных с коинфекцией был повышен уровень IgG и общего сывороточного IgE. Присутствие цестод заметно снижало лейшманицидную активность макрофагов [41]. Аналогичные результаты были получены при заражении мышей *Schistosoma mansoni*. Гельминтоз замедлял заживление язв, вызванных *L. major*, снижая уровень индуцированного лейшманиями ИФН- γ , ФНО- α и оксида азота при высокой продукции ИЛ-4 [42]. У стимулированных ИФН- γ макрофагов, выделенных от зараженных *S. mansoni* мышей, была снижена лейшманицидная активность. Сопутствующие гельминтозы (*S. mansoni*, *A. lumbricoides*, *T. trichuris*) удлинляли течение КЛ, вызываемого *L. brasiliensis*, у людей в эндемичном по кожно-слизистому лейшманиозу районе, снижали эффективность пентавалентной сурьмы, стимулировали Th2-ответ и повышали уровень общего сывороточного IgE [43]. Антигены *S. mansoni* изменяли *in vitro* цитокиновый ответ лимфоцитов больных КЛ на антигены *L. major*: у 37 – 50% больных снижался синтез ИФН- γ и ФНО- α , уровень ИЛ-10 и ИЛ-5 существенно не менялся. У больных КЛ, у которых антигены *S. mansoni* не снижали продукцию ИФН- γ , размеры лейшманиом были меньше. Различия в синтезе ФНО- α не отражались на клинической манифестации КЛ [44].

Вместе с тем, паразитирование *Strongyloides* существенно не влияло на течение КЛ, вызванного *L. major*, несмотря на определяемую умеренную супрессию Th1-ответа, вызванную нематодами [45, 46]. У больных бразильским КЛ элиминация кишечных гельминтов никак не влияла на течение КЛ [47].

Таким образом, количество работ по влиянию гельминтозов на течение КЛ с изучением цитокинового профиля пациентов не многочисленно, а полученные результаты в определенной степени противоречивы. Достоверная информация о влиянии сопутствующих гельминтозов и характера их лечения на течение КЛ может привести к сокращению длительности течения КЛ, снижению интенсивности его манифестации и уменьшению количества случаев осложнений бактериальной этиологии благодаря своевременной диагностике и адекватной терапии гельминтозов.

Литература

1. Kaye P., Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. 9: 604 – 615.

2. Лейшманиоз. — Публикация ВОЗ. — № 375. — 2014.
3. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни человека / В.П. Сергиев, Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2011. — 608 с.
4. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:684-703.
5. Chakravarty J., Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010; 2(2):167-176.
6. Kunzler B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of non-antimony 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.
7. Страчунский, Л.С. Практическое руководство по антиинфекционной терапии / Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов. — НИИАХ СГМА, 2007. — 420 с.
8. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jul 4;9(6):588-96.
9. Taheri A.R., Govonlo V.M., Nahidi Y. et al. Plasma levels of interleukin-4 and interferon- γ in patients with chronic or healed cutaneous leishmaniasis. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; Mar; 17 (3):216-219.
10. Valencia C., Arévalo J., Dujardin J.C. et al. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1656. doi: 10.1371/journal.pntd.0001656. Epub 2012.
11. Шуйкина, Э.Е. Возможность антибиотикотерапии при лейшманиозах / Э.Е. Шуйкина [и др]. // Мед. паразитол. — 2009. — № 3, — С. 45 — 47.
12. Rezaei Riabi T., Sharifi I., Miramin Mohammadi A., Khamesipour A. et al. Evaluation of a Possible Synergistic Effect of Meglumine Antimoniate with Paromomycin, Miltefosine or Allopurinol on In Vitro Susceptibility of *Leishmania tropica* Resistant Isolate. *Iran J Parasitol.* 2013 Jul;8(3):396-401.
13. 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.
14. 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.
15. Croft S.L., Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy — challenges and opportunities. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17 (10): 1478-1483.
16. Mock D.J., Hollenbaugh J.A., Daddacha W. et al. Leishmania induces survival, proliferation and elevated cellular dNTP levels in human monocytes promoting acceleration of HIV-co-infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4):e1002635
17. Olliaro P., Vaillant M., Arana B. et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2130. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130. Epub 2013 Mar 21.
18. Arimand R., Fard S., Saberi S., et al. Antigenic profile of heat-killed versus thimerosal-treated *Leishmania major* using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 128.
19. Matos I., Mizenina O., Lubkin A. et al. Targeting *Leishmania major* antigens to dendritic cells in vivo induces protective immunity. *PLoS one*, 2013; 8(6): e67453.
20. Tripathi P., Singh V., Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 229 — 242.
21. Reiner S.L., Locksley R.M. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Ann Rev Immunol.* 1995; 13:151-177.
22. Sacks D., Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 845 — 858.
23. Scott P., Artis D., Uzonna J., Zaph C. The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development// *Immunol Rev.* 2004; 201: 318 — 338.
24. Launois P., Louis J.A., Milon G. The fate and persistence of *Leishmania major* in mice of different genetic backgrounds: an example of exploitation of the immune system by intracellular parasites. *Parasitology.* 1997; 115 Suppl: S25 — S32
25. Costa D.L., Carregaro V., Lima-Júnior D.S., et al. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 1;5(3):e965.
26. Lazarski Ch.A., Ford J., Katzman Sh.D. et al., IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71949.
27. Schwarz T., Remet K., Nahrendorf W. et al. T-cell derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell based vaccine. *PLOS Pathog.* 2013; 9(56): e1003-476.2013).
28. Neumayr A.L., Morizot G., Visser L.G. et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with INF- α antagonists. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(6):412-420.
29. Lessa H.A., Machado P., Lima F. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug; 65(2):87-89.
30. Almeida R.P., Brito J., Machado P.R. et al. Successful treatment of refractory cutaneous leishmaniasis with GM-CSF and antimonials. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(1): 79081.
31. Santos J.B., de Jesus A.R., Machado P.R. et al. Antimony plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied topically in low doses enhances healing of cutaneous Leishmaniasis ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2004 Nov 15;190(10):1793-6. Epub 2004 Oct 18.
32. Alexander J, Bryson K. T helper (h) 1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. *Immunol. Lett.* 2005 Jun 15; 99(1):17-23.
33. Castellano L.R., Filho D.C., Argiro L., Dessein H., Prato A., Dessein A., et al. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous Leishmaniasis and clinical cure is associated with strong interferon — gamma production. *Hum immunol.* 2009; 99:17-23.
34. Choi B.S., Kropf P. Evaluation of T cell responses in healing and nonhealing Leishmaniasis reveals difference in T helper cell polarization ex vivo and vitro. *Parasite Immunol.* 2009; 31:199-209.
35. Harms G., Zwinngenberger K., Chahade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1989; 1(8650): 1287-1292.
36. Haas N., Hauptmann S., Paralikoudi D. et al. Interferon-gamma treatment induces granulomatous tissue reactions in a case of localized cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Dermatopathol.* 2002, Aug; 24 (4):319-323.
37. 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.
38. 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.
39. Maizels R., Hewitson J.P., Smith K. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Current Opinion in Immunology.* 2012; 24: 459-466.

40. McKee A.S., Pearce E.J. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol.* 2004; Jul 15;173(2):1224-31.

41. Rodriguez-Sosa M., Rivera-Montiya I., Espinosa A. et al. Acute cysticercosis favors rapid and more severe lesions caused by *Leishmania major* and *Leishmania mexicana* infection, a role for alternative activated macrophages. *Cell. Immunol.* 2006; 242(2):61-71.

42. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during *Leishmania major* infection by impairing parasite killing macrophages. *Parasite Immunol.* 2002; 24 (7): 339-345.

43. O'Neill S.E., Guimaraes L.H., Machado P.R. et al. Influence of Helminth infections on the clinical course of and immune response to *Leishmania brasiliensis* cutaneous leishmaniasis. *J. Infectious Dis.* 2007. — Vol. 195, issue 1. P. 142-148.

44. Bafica A.M., Cardoso L., Oliveira S.C. et al. *Schistosoma mansoni* antigens alter the cytokine response in-vitro during cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106 (7): 8565-863.

45. Kolbaum J., Ritter R., Zimara N. et al. Efficient control of *Leishmania* and *Strongyloides* despite partial suppression nematode-induced Th2-response in co-infected mice. *Parasite Immunol.* 2011; 33(4):226-235.

46. Yoshida A., Maruyama H., Yabu Y. et al. Immune response against protozoal and nematode infection in mice with underlying *Schistosoma mansoni* infection. *Parasitol. Int.* 1999; 48; (1):73-79.

47. Newlove T., Guimaraes L.H., Morgan D.J. et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with Helminths and *Leishmania brasiliensis*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 84 (4):551-555.

References

1. Kaye P., Scott P. Leishmaniasis: complexity at the host-pathogen interface. *Nat. Rev. Microbiol.* 2011. 9: 604 – 615.

2. Leishmanioz. Publikacija VOZ №375. 2014. (in Russian).

3. Cergiev, V.P. Parazitarnye bolezni cheloveka / Cergiev V.P., Lobzin Ju.V., Kozlov S.S. — SPb.: Foliant, 2011. — 608 s. (in Russian).

4. Berman J.D. Human leishmaniasis: clinical, diagnostic and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin. Infect. Dis.* 1997; 24:684-703.

5. Chakravarty J., Sundar S. Drug resistance in leishmaniasis. *J. Glob. Infect. Dis.* 2010; 2(2):167-176.

6. Kunzler B. Cutaneous leishmaniasis: the efficacy of non-antimony treatment in the austere environment. Using cryotherapy, chemotherapy and photodynamic therapy as an alternative method of treatment. *J. Spec. Oper. Med.* 2013; 13(4):40-45.

7. Strachunskij, L.S. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj terapii / Strachunskij L.S., Belousov Ju.B., Kozlov S.N. 2007. — 420 s. (in Russian).

8. Savoia D. Recent updates and perspectives on leishmaniasis. *J Infect Dev Ctries.* 2015 Jul 4;9(6):588-96.

9. Taheri A.R., Govonlo V.M., Nahidi Y. et al. Plasma levels of interleukin-4 and interferon- γ in patients with chronic or healed cutaneous leishmaniasis. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2014; Mar; 17 (3):216-219.

10. Valencia C., Arévalo J., Dujardin J.C. et al. Prediction score for antimony treatment failure in patients with ulcerative leishmaniasis lesions. *PLoS Negl Trop Dis.* 2012; 6(6): e1656. doi: 10.1371/journal.pntd.0001656. Epub 2012.

11. Shujkina, Je.E. Vozmozhnost' antibiotikoterapii pri leishmaniozah / Shujkina Je.E., Kurdina M.I., Kurbatova I.V. i soavt. // *Med. parazitol.* — 2009. — № 3, — S. 45-47. (in Russian).

12. Rezaei Riabi T., Sharifi I., Miramin Mohammadi A., Khamesipour A. et al. Evaluation of a Possible Synergistic Effect of Meglumine Antimoniate with Paromomycin, Miltefosine or Allopurinol on in Vitro Susceptibility of *Leishmania tropica* Resistant Isolate. *Iran J Parasitol.* 2013 Jul;8(3):396-401.

13. 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.

14. 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.

15. Croft S.L., Olliaro P. Leishmaniasis chemotherapy — challenges and opportunities. *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. 17 (10): 1478-1483.

16. Mock D.J., Hollenbaugh J.A., Daddacha W. et al. Leishmania induces survival, proliferation and elevated cellular dNTP levels in human monocytes promoting acceleration of HIV-co-infection. *PLoS Pathog.* 2012; 8(4):e1002635

17. Olliaro P., Vaillant M., Arana B. et al. Methodology of clinical trials aimed at assessing interventions for cutaneous leishmaniasis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3):e2130. doi: 10.1371/journal.pntd.0002130. Epub 2013 Mar 21.

18. Arimand R., Fard S., Saberi S., et al. Antigenic profile of heat-killed versus thimerosal-treated *Leishmania major* using sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Adv Biomed Res.* 2015; 4: 128.

19. Matos I., Mizenina O., Lubkin A. et al. Targeting *Leishmania major* antigens to dendritic cells in vivo induces protective immunity. *PLoS one,* 2013; 8(6): e67453.

20. Tripathi P., Singh V., Naik S. Immune response to leishmania: paradox rather than paradigm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007; 51: 229 – 242.

21. Reiner S.L., Locksley R.M. The regulation of immunity to *Leishmania major*. *Ann Rev Immunol.* 1995; 13:151-177.

22. Sacks D., Noben-Trauth N. The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. *Nat Rev Immunol.* 2002; 2: 845 – 858.

23. Scott P., Artis D., Uzonna J., Zaph C. The development of effector and memory T cells in cutaneous leishmaniasis: the implications for vaccine development// *Immunol Rev.* 2004; 201: 318 – 338.

24. Launois P., Louis J.A., Milon G. The fate and persistence of *Leishmania major* in mice of different genetic backgrounds: an example of exploitation of the immune system by intracellular parasites. *Parasitology.* 1997; 115 Suppl: S25 – S32

25. Costa D.L., Carregaro V., Lima-Júnior D.S., et al. BALB/c mice infected with antimony treatment refractory isolate of *Leishmania braziliensis* present severe lesions due to IL-4 production. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Mar 1;5(3):e965.

26. Lazarski Ch.A., Ford J., Katzman Sh.D. et al., IL-4 attenuates Th1-associated chemokine expression and Th1 trafficking to inflamed tissues and limits pathogen clearance. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e71949.

27. Schwarz T., Remet K., Nahrendorf W. et al. T-cell derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell based vaccine. *PLoS Pathog.* 2013; 9(56): e1003-476.2013).

28. Neumayr A.L., Morizot G., Visser L.G. et al. Clinical aspects and management of cutaneous leishmaniasis in rheumatoid patients treated with INF- α antagonists. *Travel Med. Infect. Dis.* 2013; 11(6):412-420.

29. Lessa H.A., Machado P., Lima F. et al. Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001 Aug; 65(2):87-89.
30. Almeida R.P., Brito J., Machado P.R. et al. Successful treatment of refractory cutaneous leishmaniasis with GM-CSF and antimonials. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* 2005; 73(1): 79081.
31. Santos J.B., de Jesus A.R., Machado P.R. et al. Antimony plus recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied topically in low doses enhances healing of cutaneous Leishmaniasis ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis.* 2004 Nov 15;190(10):1793-6. Epub 2004 Oct 18.
32. Alexander J, Bryson K. T helper (h) 1/Th2 and Leishmania: paradox rather than paradigm. *Immunol. Lett.* 2005 Jun 15; 99(1):17-23.
33. Castellano L.R., Filho D.C., Argiro L., Dessein H., Prato A., Dessein A., et al. Th1/Th2 immune responses are associated with active cutaneous Leishmaniasis and clinical cure is associated with strong interferon – gamma production. *Hum immunol.* 2009; 99:17-23.
34. Choi B.S., Kropf P. Evaluation of T cell responses in healing and nonhealing Leishmaniasis reveals difference in T helper cell polarization ex vivo and vitro. *Parasite Immunol.* 2009; 31:199-209.
35. Harms G., Zwinngenberger K., Chahade A.K. et al. Effects of intradermal gamma-interferon in cutaneous leishmaniasis. *Lancet.* 1989; 1(8650): 1287-1292.
36. Haas N., Hauptmann S., Paralikoudi D. et al. Interferon-gamma treatment induces granulomatous tissue reactions in a case of localized cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Dermatopathol.* 2002, Aug; 24 (4):319-323.
37. 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.
38. Anthony R.M., Rutitzky LK.I., Urban J.F. et al. Protective immune mechanisms in helminth infection. *Nat. Rev. Immunol.* 2007; 7; 975-987.
39. Maizels R., Hewitson J.P., Smith K. Susceptibility and immunity to helminth parasites. *Current Opinion in Immunology.* 2012; 24: 459-466.
40. McKee A.S., Pearce E.J. CD25+CD4+ cells contribute to Th2 polarization during helminth infection by suppressing Th1 response development. *J Immunol.* 2004; Jul 15;173(2):1224-31.
41. Rodriguez-Sosa M., Rivera-Montiya I., Espinosa A. et al. Acute cysticercosis favors rapid and more severe lesions caused by Leishmania major and Leishmania mexicana infection, a role for alternative activated macrophages. *Cell. Immunol.* 2006; 242(2):61-71.
42. La Flamme A.C., Scott P., Pearce E.J. Schistosomiasis delays lesion resolution during Leishmania major infection by impairing parasite killing macrophages. *Parasite Immunol.* 2002; 24 (7): 339-345.
43. O'Neill S.E., Guimaraes L.H., Machado P.R. et al. Influence of Helminth infections on the clinical course of and immune response to Leishmania brasiliensis cutaneous leishmaniasis. *J. Infectious Dis.* 2007. – Vol. 195, issue 1. P. 142-148.
44. Bafica A.M., Cardoso L., Oliveira S.C. et al. Schistosoma mansoni antigens alter the cytokine response in-vitro during cutaneous leishmaniasis. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2011; 106 (7): 8565-863.
45. Kolbaum J., Ritter R., Zimara N. et al. Efficient control of Leishmania and Strongyloides despite partial suppression nematode-induced Th2-response in co-infected mice. *Parasite Immunol.* 2011; 33(4):226-235.
46. Yoshida A., Maruyama H., Yabu Y. et al. Immune response against protozoal and nematodal infection in mice with underlying Schistosoma mansoni infection. *Parasitol. Int.* 1999; 48; (1):73-79.
47. Newlove T., Guimaraes L.H., Morgan D.J. et al. Antihelminthic therapy and antimony in cutaneous leishmaniasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients co-infected with Helminths and Leishmania brasiliensis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011; 84 (4):551-555.

Авторский коллектив:

Ахмедова Мубарахон Джалиловна – профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: tmainfection@mail.ru

Анваров Жахонгир Абралович – ассистент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии; тел.: +998-94-626-90-63, e-mail: anvarov_jakhongir@mail.ru

Сувонкулов Уктам Таирович – директор Научно-исследовательского института медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, к.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: uktam_suvonkulov@mail.ru

Мирзажоннова Донохон Баходировна – научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, к.м.н.; тел.: +998-90-943-06-05, e-mail: tmainfection@mail.ru

Осипова Светлана Олеговна – заведующая лаборатории «Коллекция грибов – возбудителей микозов человека» Научно-исследовательского института эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: svetosip7@mail.ru