

УДК 616.936-07-08

ЄРШОВА І.Б., ОСИПОВА Т.Ф., МОЧАЛОВА Г.О., КАЛАПАЛА Б.  
ДЗ «Луганський державний медичний університет»

## МАЛЯРІЯ (КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ)

**Резюме.** У лекційному матеріалі наведено сучасні дані про поширеність, захворюваність та смертність від малярії в світі та Україні, етіопатогенетичні, клінічні особливості різних форм малярії, сучасні методи діагностики, лікування та профілактики малярії, а також тактика епідеміологічного нагляду у разі виникнення малярії в Україні. Лекція розрахована на лікарів-інфекціоністів, сімейних лікарів, педіатрів. Матеріали лекції можуть бути корисними для студентів 4–6-х курсів вищих медичних навчальних закладів.  
**Ключові слова:** малярія, діагностика, лікування, профілактика.

Малярія — трансмісивна інфекційна хвороба, якій властиві періодичні напади гарячки, збільшення печінки та селезінки, анемія. Її спричиняють чотири види плазмодіїв: триденну малярію — *P.vivax*, чотириденну — *P.malariae*, особливий вид триденної — *P.ovale*, тропічну — *P.falciparum*.

### Актуальність проблеми

Малярія продовжує залишатись дуже великою проблемою сучасної медицини. Загальна частка захворюваності на малярію становить 2,6 % від усіх захворювань у світі. Всесвітня організація охорони здоров'я прогнозує щорічне підвищення захворюваності на малярію в середньому на 16 %. Смертність від малярії коливається від 1,5 мільйона людей щорічно, причому 85 % від цього показника становить смертність від малярії в Африці. У відсотковому відношенні смертність від малярії сягає 4–5 % від загальної смертності у світі.

Ендемічні вогнища інфекції зберігаються в більше ніж 100 державах світу. За даними «Всесвітньої доповіді з малярії 2011 року», у 2010 році було зареєстровано близько 216 мільонів захворювань на малярію та 65 000 летальних випадків цієї хвороби, причому більшість з них спостерігалася серед дитячого населення. В Африці кожну хвилину від малярії гине одна дитина. Малярія разом із такими захворюваннями, як туберкульоз та ВІЧ/СНІД, увійшла в трійку найбільш актуальних інфекцій за останній час. Кількість завезених випадків малярії в Україну постійно збільшується. Статистичні дані свідчать, що в Україні у 2010 році зареєстровано 69 випадків малярії, у 2012 році — 57, зокрема в Луганській області — 6 та 4 випадки відповідно [1, 3, 5, 6, 9, 13, 14, 17, 18, 21].

Поширеність малярії залежить від соціальних, природних та біологічних факторів. До соціальних факторів зараховують умови життя. На ендемічних територіях голод, відсутність медичної допомоги та профілактичних заходів, військові конфлікти, руйнування житлових приміщень призвели до неконтрольованої міграції населення та поширеності екзотичних хвороб, у першу чергу малярії. Тенденція до занесення малярії з ендемічних вогнищ простежується з миротворчими місіями, паломниками та туристами. Велика роль належить сучасним засобам комунікації, особливо повітряним («аеродромна малярія»). Потенційні джерела інфекції з числа персоналу та пасажирів можуть опинитися в дуже короткі терміни на віддалених територіях, де раніше випадки малярії були невідомими, особливо з її наслідками, з причини несвоечасної діагностики та лікування.

**Природні фактори.** Уявлення про малярію здавна асоціювалися із кліматичними умовами. Старовинні назви: mala aria («погане повітря», «палюдизм») — від palus — «болото»; болотна лихоманка, як виявилось, поширювалася комарами. Комарі роду Anopheles відрізняються пристосуванням до розмноження в різних природних та штучних водоймищах, вони легко пристосувалися до розмноження в найрізноманітніших емкостях: у скатах автомобілів, на звалищах та ін. До природних факторів належать сезонність активності комарів у помірному кліматі та цілорічну активність у

© Єршова І.Б., Осипова Т.Ф., Мочалова Г.О.,  
Калапала Б., 2014  
© «Актуальна інфектологія», 2014  
© Заславський О.Ю., 2014

тропічних умовах. Завезені випадки малярії з тропіків можуть з'явитися у помірному кліматі в будь-який час.

До біологічних факторів зараховують зростаючу резистентність збудників до хлорохіну (делагілу) у 44 країнах Африки, 25 — Азії та Океанії, 10 — Центральної та Південної Америки. Такою же мірою підвищується і резистентність комарів до репелентів, використання яких вважається основоположною умовою ефективної боротьби з малярією [8, 11–13, 19, 20].

## Історичні відомості про захворювання

Малярія ще з глибокої давнини відома людству. Згідно з рукописами, що дійшли до нашого часу, вперше Гіппократ (430–377 рр. до н.е.) описував лихоманку, пов'язану з «сирим кліматом». Пізніше іспанський лікар Хуан дель Вега (1640) з успіхом застосовував для лікування малярії настій хінного дерева. Гізі (1816) з кори хінного дерева отримав кристалічний хінін; Pelletier і Caventou (1820) виділили алкалоїд хініну. Збудник малярії був відкритий у 1880 р. французьким лікарем Laveran. У 1890 р. Д.Л. Романовським розроблено метод забарвлення плазмодіїв, що застосовується до цього часу. У 1897 р. Ross встановив, що переносниками малярії є комарі роду *Anopheles*, і надалі описав спорогонію. У 1948 р. Shortt і співавт. відкрили екзоеритроцитарну шизогонію *P.vivax*. А.Я. Лисенко (1976) розробив теорію політипичності спорозоїтів цього виду. У 1980 р. Krotoski описав «дрімаючі» в печінці форми збудника.

## Етіологія захворювання

Збудники малярії належать до типу Sporozoa, сімейства Plasmodiidae. У людини паразитують чотири види збудника: *P.vivax* — викликає триденну малярію, *P.ovale* — викликає інший тип триденної овале-малярії, *P.malariae* — чотириденну малярію, *P.falciparum* — збудник тропічної малярії.

Малярійні паразити в процесі своєї життєдіяльності проходять такі цикли розвитку зі зміною господарів: безстатевий розвиток (шизогонія) — перебігає в організмі проміжного господаря — людини; статевий розвиток (спорогонія) — в організмі остаточного господаря — самки комара роду *Anopheles*. В організм людини спорозоїти збудника потрапляють при укусі зараженого малярійного комара. Після проникнення в кров через 15–45 хвилин вони переміщуються в гепатоцити з синусоїдальних судин печінки і починають екзоеритроцитарний цикл (тканинна шизогонія). Вибірковість і швидкість інвазії гепатоцитів обумовлена наявністю на їх мембранах специфічних рецепторів. Паразити збільшуються в розмірах, багаторазово діляться і утворюють безліч дрібних одноядерних утворень — мерозоїтів. Мінімальна тривалість екзоеритроцитарної стадії становить 5–7 діб у *P.falciparum*, 6–8 — у *P.vivax*, 9 — у *P.ovale* і 14–16 — у *P.malariae*. У подальшому мерозоїти виходять з гепатоцитів у кров і переміщуються в еритроцити, де починається еритроцитарна шизогонія. Для триденної і овале-малярії характерний особливий тип екзоеритроцитарного розвитку: частина паразитів або всі вони можуть тривалий час (7–14 місяців і більше) перебувати

в гепатоцитах в дрімаючому стані (гіпнозоїти), і тільки після закінчення цього періоду починається їх розвиток в мерозоїти, які здатні заражати еритроцити. Це обумовлює тривалу інкубацію і виникнення віддалених рецидивів до 3 років. Еритроцитарна шизогонія супроводжується циклічним розвитком паразитів і їх множинним поділом. Малярійні плазмодії проходять такі стадії: юний трофозоїт (має форму кільця), трофозоїт у стані розвитку, зрілий трофозоїт (має велике ядро), шизонт у стадії розвитку та зрілий шизонт. У результаті завершення процесу шизогонії еритроцит руйнується. Вивільнені мерозоїти активно проникають у нові клітини червоної крові, але більша частина їх гине під впливом захисних імунних факторів господаря. Тривалість розвитку паразитів в еритроцитах різна для кожного виду плазмодіїв малярії: для *P.vivax*, *P.ovale*, *P.falciparum* становить 48 годин, а для *P.malariae* — 72 години. Під час еритроцитарного циклу частина мерозоїтів формується в статеві форми — жіночі (макрогаметоцити) або чоловічі (мікрогаметоцити).

Проникнення гаметоцитів в організм комара-переносника відбувається при харчуванні кров'ю хворого або паразитоносія, що містить зрілі гаметоцити. У шлунку комара через 9–12 хвилин чоловічий гаметоцит викидає 8 тонких рухливих джгутів. Вільні джгути — мікрогамети проникають у жіночу клітину — макрогамету і після злиття обох ядер утворюється зигота — кругла запліднена клітина. Далі послідовно розвиваються оокітони, ооцисти зі спорозоїтами, дозрівання яких завершується в слинних залозах комара. При оптимальній температурі повітря навколишнього середовища (25 °C) спорогонія триває 10 днів у *P.vivax*, 12 днів — у *P.falciparum* та 16 днів — у *P.malariae* і *P.ovale*; при температурі повітря нижче 15 °C спорозоїти не розвиваються [7, 8].

## Патогенез

Усі клінічні прояви малярії обумовлені еритроцитарною шизогонією — зростанням і розмноженням у крові безстатевих еритроцитарних форм паразита. Тканинна шизогонія клінічно не проявляється. Малярійний пароксизм пов'язаний із завершенням еритроцитарної шизогонії, масовим розпадом еритроцитів та виходом у кров'яне русло великого числа мерозоїтів, продуктів метаболізму паразитів, які мають пірогенні та токсичні властивості, що призводять до розвитку гарячкової реакції та інших проявів хвороби. У зв'язку з циклічністю еритроцитарної шизогонії гарячкові напади повторюються кожні 48 годин при триденній, овале- і тропічній малярії та через 72 години — при чотириденній. В організм людини при зараженні потрапляє гетерогенна популяція малярійних паразитів, і шизогонія в початковому періоді перебігає асинхронно, через що тип лихоманки може бути неправильним. У міру формування імунних реакцій здатність до паразитування в еритроцитах отримує одна провідна генерація плазмодіїв, яка обумовлює властивий даному виду ритм лихоманки. Тільки при тропічній малярії може бути кілька (2–3) провідних генерацій плазмодіїв, тому лихоманка частіше має неправильний характер.

Анемія, властива малярії, є наслідком руйнування еритроцитів, в яких знаходяться паразити. Відомо, що *P.vivax* і *P.ovale* уражають переважно молоді еритроцити, *P.malariae* — зрілі. *P.falciparum* може інфікувати еритроцити різного ступеня зрілості, що сприяє більш значному їх гемолізу, тому при тропічній малярії в генезі анемії гемоліз відіграє провідну роль. Додатковими факторами гемолізу еритроцитів можуть служити також автоімунні механізми, що пошкоджують неінфіковані еритроцити. Гіперплазія ретикулоендотеліальних елементів селезінки при малярії пригнічує гемопоєз, що, у свою чергу, посилює анемію і тромбоцитопенію.

Збільшення печінки і селезінки спочатку обумовлено застійними явищами в органах, але незабаром в них відбувається лимфоїдна і ретикулоендотеліальна гіперплазія. Гемоліз еритроцитів, а також ураження гепатоцитів обумовлюють жовтяницю. Зменшення всмоктування вуглеводів і гальмування глюконеогенезу в печінці викликає гіпоглікемію. Активація анаеробного гліколізу призводить до накопичення лактату в крові, цереброспінальній рідині і виникнення ацидозу, що є однією з причин тяжкого перебігу тропічної малярії.

При тропічній малярії важливе значення в патогенезі мають зміни властивостей еритроцитів, що призводять до порушення мікроциркуляції: цитоадгезія, секвестрація, розетинг. Цитоадгезія — приклеювання уражених еритроцитів до ендотеліальних клітин, що призводить до секвестрації в капілярах і посткапілярних венулах. Основну роль у цитоадгезії відіграють специфічні білки — ліганди, індуковані паразитом на поверхні еритроцитів і рецепторами, що знаходяться на зовнішній поверхні ендотеліальних клітин. Через закупорювання судин розвивається ішемія уражених органів. На мембранах еритроцитів з'являються протуберанці (кноби), що контактують із виростами у формі псевдоподій, які утворюються на ендотеліальних клітинах. Деякі різновиди *P.falciparum* мають властивість викликати прилипання здорових еритроцитів до інфікованих, що призводить до утворення «розеток». Еритроцити стають ригідними, що погіршує реологічні властивості крові і посилює порушення мікроциркуляції. Важливим ушкоджуючим фактором є гіпоксія, викликана недостатньою киснево-транспортною функцією заражених еритроцитів. Найменш стійкою до гіпоксії виявляється тканина мозку, що відіграє важливу роль у генезі церебральної малярії. Значні порушення виникають в системі згортання крові: при тяжкій тропічній малярії спостерігаються ознаки синдрому ДВС, тромбоцитопенія і гіпофібриногенемія. Певну роль у патогенезі тропічної малярії відводять генералізованій неспецифічній запальній реакції. Ураження судин викликано в основному дією ендогенних факторів — медіаторів запалення. Найбільш активні — продукти перекисного окислення ліпідів і протеази, що виділяються гранулоцитами. У патогенезі тяжкого перебігу малярії велика увага приділяється цитокінам, зокрема фактору некрозу пухлини (TNF) та інтерлейкінам (IL-2 і -6). Найбільш характерні зміни при тяжкій тропічній малярії вини-

кають у головному мозку, де спостерігаються набряк, набухання речовини мозку, периваскулярні і перигангліонарне розростання невроглії (гранульоми Дюрка). Капіляри блоковані інвазованими еритроцитами і паразитами, виникають великі гемостази. Розвивається периваскулярний набряк із геморагіями і вогнищевими некрозами. На підставі патологоанатомічної картини можна зробити висновок, що у випадках малярійної коми розвивається специфічний менінгоенцефаліт. Малярійна інфекція здатна дезорганізувати імунну відповідь господаря, що викликає каскад імунопатологічних реакцій. Фіксація імуноглобулінів і комплементу на базальних мембранах клубочків викликає гостру нефропатію. Нефротичний синдром, належить до імунокомплексних гломерулопатій [1, 3, 4, 10, 15, 16].

## Клінічна картина

З урахуванням видових особливостей малярійних паразитів і відповідних відмінностей клінічних проявів виділяють 4 форми малярії: триденну малярію (*vivax*-малярія, *malaria tertiana*); триденну овале-малярію (*ovale*-*malaria*); чотириденну малярію (*malaria quartana*); тропічну малярію (*falciparum*-малярія, *malaria tropica*).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, розрізняють малярію неускладнену, тяжку й ускладнену. Злоякісні форми малярії та ускладнення характерні в основному для інфекції *P.falciparum*. Хвороба, викликана *P.vivax*, *P.ovale* і *P.malariae*, як правило, має доброякісний перебіг.

### Шифр МКХ-10

B50 Малярія, що спричинена *Plasmodium falciparum*.

B50.0 Малярія, що спричинена *Plasmodium falciparum*, з церебральними ускладненнями.

B50.8 Інші тяжкі та ускладнені форми малярії, що спричинена *Plasmodium falciparum*.

B50.9 Малярія, що спричинена *Plasmodium falciparum*, не уточнена.

B51.0 Малярія, що спричинена *Plasmodium vivax*, ускладнена розривом селезінки.

B51.8 Малярія, що спричинена *Plasmodium vivax*, з іншими ускладненнями.

B51.9 Малярія, що спричинена *Plasmodium vivax*, без ускладнень.

B52 Малярія, що спричинена *Plasmodium malariae*.

B52.0 Малярія, що спричинена *Plasmodium malariae*, з нефропатією.

B52.8 Малярія, що спричинена *Plasmodium malariae*, з іншими ускладненнями.

B52.9 Малярія, що спричинена *Plasmodium malariae*, без ускладнень.

B53 Інші форми паразитологічно підтвердженої малярії.

B53.0 Малярія, що спричинена *Plasmodium ovale*.

B53.1 Малярія, що спричинена плазмодіями мавп.

B53.8 Інші форми паразитологічно підтвердженої малярії.

B54 Малярія не уточнена.

Клінічні критерії діагностики:

— інкубаційний період: у *Plasmodium falciparum* (тропічна малярія) — 8–16 днів, у *Plasmodium vivax* (триденна малярія) — 10–14 днів, у *Plasmodium ovale* (овале-малярія) — 7–30 днів, у *Plasmodium malariae* (чотириденна малярія) — 25–40 днів;

— при малярії, спричиненій *Plasmodium vivax* та *Plasmodium ovale* за рахунок бродиспорозоїтів, тканинний цикл розвитку в організмі людини завершується лише через 8–19 міс., інколи 2 роки;

— початок хвороби гострий;

— інтоксикаційний синдром виражений;

— скарги на біль у м'язах, спині, грудях, животі;

— підвищення температури тіла до 39–41 °С;

— часто виникає ініціальна гарячка постійного типу тривалістю 3–7 днів, у подальшому формується типовий малярійний пароксизм;

— типові малярійні пароксизми лихоманки минають 3 стадії: озноб, жар, піт;

— озноб — раптовий, трясучий, шкіра сірого відтінку, губи ціанотичні; турбує головний біль, ломота в попереку, нудота, задишка, тахікардія; температура тіла дещо підвищена, тривалість стадії — 2–3 год;

— жар змінює озноб; температура тіла сягає 40–41 °С, турбує сильний головний біль, спрага, нудота, блювання, інколи марення; шкіра суха, обличчя гіперемоване, очі блищать, тахікардія; триває ця стадія від 3 до 8 год, а при малярії *falciparum* — 24–36 год;

— піт — надзвичайно рясний, нерідко профузний, температура тіла знижується іноді до субнормальної, пульс уповільнюється, АТ знижується, риси обличчя загострюються;

— збільшення печінки та селезінки;

— інколи жовтяниця;

— буває 10–12 пароксизмів;

— сприйнятливості майже 100 %;

— найтяжче хворіють діти віком від 3 міс. до 2 років;

— в Україні відбувається постійне завезення малярії з ендемічних регіонів, зберігається загроза поширення місцевого передавання малярії *vivax*;

— тяжкість перебігу малярії часто визначається рівнем паразитемії.

Перебіг *первинної* малярії охоплює початковий період захворювання, період розпалу і реконвалесценції. Без лікування або неповноцінної етіотропної терапії хвороба переходить у період рецидивного перебігу. Розрізняють екзоеритроцитарний і еритроцитарний рецидиви, а за часом їх розвитку — ранні й пізні. Еритроцитарні рецидиви спостерігаються при зараженні всіма видами плазмодіїв. Ранні виникають у період до 2 міс. після первинних нападів, пізні рецидиви розвиваються в більш пізні терміни. У разі відсутності лікування або неадекватного лікування триденної й овале-малярії настає затишшя тривалістю 6–11 місяців зі зникненням паразитів із крові і клінічним одужанням. Потім настають пізні рецидиви (обумовлені активацією гіпнозоїтів у печінці), які без лікування знову змінюються латентним періодом, після чого захворювання знову рецидивує. Тривалість існування в організмі людини

(без лікування) для *P.falciparum* становить до 1,5 року, для *P.vivax* і *P.ovale* — до 3 років, для *P.malariae* — багато років, іноді довічно.

На тлі хіміопрофілактики тривалість інкубації продовжується. При одночасному зараженні тахі- і брадиспорозоїтами розвивається триденна малярія з короткою інкубацією і пізніми рецидивами. За походженням розрізняють первинну, повторну (реінфекція), природжену та прищепну малярію, а за тяжкістю — легкий, середньої тяжкості та тяжкий ступінь.

**Триденна малярія.** Інкубаційний період коливається в межах від 10–21 дня до 6–14 місяців. Продромальні явища перед первинним малярійним приступом спостерігаються рідко, але часто передують рецидивам. Вони проявляються почуттям загального нездужання, слабкістю, розбитістю, болями в поперековій ділянці, кінцівках, незначним підвищенням температури тіла, зниженням апетиту, головним болем. Тривалість продромального періоду в середньому становить 1–5 днів. Спочатку температурна крива має неправильний характер (ініціальна лихоманка), що пояснюється несинхронним виходом у кров кількох генерацій *P.vivax*. У подальшому починаються типові малярійні пароксизми з інтермітуючою триденною лихоманкою, що свідчать про формування провідної генерації паразитів у крові. У малярійному гарячковому нападі клінічно чітко виражені три фази, що безпосередньо слідує одна за одною: стадія ознобу, лихоманки і пітливості. Напад починається з ознобу, інтенсивність якого може бути різною: від легкого позноблювання до приголовмшлого ознобу. У цей час хворий лягає в ліжку, безуспішно намагається зігрітися, але озноб наростає. Шкіра стає сухою, на дотик шорсткою або «гусячою», холодною, кінцівки і видимі слизові ціанотичні. Відзначається сильний головний біль, іноді блювота, болі в суглобах і поперековій ділянці. Стадія ознобу триває від декількох хвилин до 1–2 годин і змінюється стадією лихоманки. Хворий скидає з себе одяг, білизну, але це не примає йому полегшення. Температура тіла сягає 40–41 °С, шкірні покриви стають сухими і гарячими, обличчя червоніє. Головний біль, біль у ділянці нирок і суглобах посилюються. Стадія лихоманки триває від одного до декількох годин і змінюється періодом потовиділення. Температура критично знижується, потовиділення нерідко профузне, тому хворому доводиться неодноразово змінювати білизну. Ослаблений перенесеним приступом, хворий незабаром засинає. Тривалість пароксизму становить 6–10 годин. Характерним вважається наступ нападів хвороби в ранкові і денні години. Після пароксизму настає період апірексії, що триває близько 40 год. Після 2–3 температурних пароксизмів чітко виявляються збільшені в розмірах печінка і селезінка. Зміни крові у хворих характеризуються анемією, що розвивається поступово з другого тижня хвороби. У периферичній крові виявляється лейкопенія, нейтропенія з паличкоядерним зрушенням, відносний лімфоцитоз, анеозинофілія та підвищена ШОЕ.

При природному перебігу хвороби без протипаразитарного лікування після 12–14 нападів (4–6 тижнів)

інтенсивність лихоманки зменшується, напади поступово згасають, розміри печінки та селезінки зменшуються. Проте через 2 тижні — 2 місяці знову виникають гарячкові пароксизми — ранні рецидиви, що характеризуються синхронною температурною кривою, збільшенням печінки і селезінки, анемією. У подальшому, з наростанням імунітету, паразити зникають із крові і настає латентний період. Якщо в цей період не провести лікування гістошизотропними препаратами, то через 6–8 місяців, а іноді через 1–3 роки, відбудеться активація «дрімаючих» тканинних форм паразитів і розвиток віддалених рецидивів. Віддалені рецидиви характеризуються гострим початком, більш легким перебігом, раннім збільшенням селезінки, коротким числом пароксизмів — до 7–8, меншою інтенсивністю і тривалістю паразитемії, наявністю гаметоцитів у крові.

Овале-малярія за багатьма клініко-патогенетичними ознаками схожа на триденну *vivax*-малярію. Інкубаційний період триває 11–16 днів. При овале-малярії спостерігається схильність збудника до первинної латентції: тривалість інкубаційного періоду може розтягнутися від 2 місяців до 2 років і більше. У клінічній картині з перших днів хвороби переважає інтермітуюча триденна лихоманка, рідше спостерігається щоденна. Гарячкові пароксизми з великою постійністю спостерігаються у вечірні години, а не в першу половину дня, як це властиво іншим формам малярії. Овале-малярія характеризується переважно легким перебігом із невеликим числом пароксизмів, що перебігають без виражених ознобів і з меншою висотою температури тіла на піку нападів. Характерна велика частота спонтанного припинення пароксизмів при первинній атаці, що пояснюється швидким розвитком підвищення рівня імунітету. При відсутності лікування гістошизотропними препаратами можливий від 1 до 3 рецидивів із міжрецидивним інтервалом від 17 днів до 7 міс.

**Чотириденна малярія.** Захворювання, що викликається *P.malariae*, перебігає зазвичай доброякісно. Інкубаційний період коливається від 3 до 6 тижнів. Продромальні симптоми спостерігаються рідко. Початок хвороби гострий. З першого нападу встановлюється інтермітуюча лихоманка з періодичністю нападів через 2 дні. Пароксизм зазвичай починається опівдні, середня його тривалість близько 13 годин. Період ознобу тривалий і різко виражений. Період лихоманки триває близько 6 годин, супроводжується головним болем, міалгією, артралгією, іноді нудотою, блювотою. Може спостерігатися занепокоєння хворих і марення. У період між нападами стан хворих задовільний. Анемія, гепатоспленомегалія розвиваються повільно — не раніше ніж через 2 тижні від початку хвороби. Прояви чотириденної малярії купіруються без лікування після 8–14 нападів, але процес еритроцитарної шизогонії на низькому рівні триває багато років. Найчастіше хвороба перебігає без активізації еритроцитарної шизогонії у вигляді паразитоносійства, що робить таких осіб потенційно небезпечними донорами.

В ендемічних осередках чотириденна малярія спричинює розвиток нефротичного синдрому у дітей із несприятливим прогнозом.

**Тропічна малярія** є найбільш тяжкою формою малярійної інфекції. Інкубаційний період становить 8–16 днів. Наприкінці його у частини неімунних осіб відзначаються продромальні явища тривалістю від декількох годин до 1–2 днів: нездужання, слабкість, розбитість, ломота в тілі, міалгії та артралгії, головний біль. У більшості хворих тропічна малярія починається гостро, без продрому, з підйому температури тіла до 38–39 °С. Наявність в інфікованому організмі кількох провідних генерацій *P.falciparum* з різних тимчасовим закінченням циклу еритроцитарної шизогонії клінічно виражається у відсутності циклічної періодичності пароксизмів лихоманки. При наявності пароксизмів лихоманки, що перебігають із почерговою зміною фаз, напад починається з ознобу, тривалість якого становить від 30 хвилин до 1 години. У цей період шкірні покриви при огляді бліді, холодні на дотик, нерідко з шорсткістю за типом «гусячої» шкіри. Озноб супроводжується підйомом температури тіла до 38–39 °С. З припиненням ознобу настає друга фаза пароксизму — жар. У хворих з'являється легке відчуття тепла, іноді вони відчувають спеку. Шкірні покриви стають гарячими на дотик, обличчя — гіперемованим. Тривалість цієї фази — близько 12 годин, що змінюється слабо вираженою пітливістю. Температура тіла знижується до нормальних і субнормальних цифр і через 1–2 години підвищується знову. З великою частотою в початковому періоді хвороби зустрічаються слабкість, головний біль, а також міалгії і артралгії. У деяких випадках початок тропічної малярії супроводжується нудотою, блювотою, діареєю. Іноді реєструються катаральні симптоми з боку верхніх дихальних шляхів: кашель, нежить, біль у горлі. У більш пізні терміни спостерігаються герпетичне висипання на губах і крилах носа. У гострій стадії у хворих відзначається гіперемія кон'юнктиви, що при тяжкому перебігу захворювання може супроводжуватися петехіальними або більшими за розмірами субкон'юнктивальними крововиливами. У період розпаду тропічної малярії озноб менш виражений, ніж у перші дні хвороби, його тривалість становить усього 15–30 хвилин. Лихоманка триває цілодобово, періоди апірексії реєструються рідко. При легкому перебігу хвороби висота температури тіла у хворих сягає 38,5 °С, тривалість лихоманки — 3–4 дні; при середньому ступені тяжкості відповідно — 39–39,5 °С і 6–7 днів. Тяжкий перебіг хвороби характеризується підвищенням температури тіла до високого рівня — 40 °С і вище, а тривалість її становить 8 днів і більше. Тривалість окремих пароксизмів (а по суті нашарування декількох) при тропічній малярії доходить до 30–40 годин. Переважає неправильний тип температурної кривої, рідше спостерігається ремітуючий, зрідка — інтермітуючий і постійний типи. Збільшення печінки зазвичай визначається на 3-й день хвороби, збільшення селезінки — також із третього дня, але виявляється частіше тільки перкуторно, чітка пальпація її стає можливою лише на

5–6-й день хвороби. При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини збільшення розмірів печінки та селезінки визначається вже на 2–3-й день від початку клінічних проявів тропічної малярії. Порушення пігментного обміну спостерігаються тільки у хворих із тяжким і середньотяжким (рідше) перебігом тропічної малярії. Більше ніж трикратне підвищення рівня амінотрансфераз у сироватці крові розцінюють як показник несприятливого прогнозу. До метаболічних порушень при тропічній малярії зараховують зміни в системі гемостазу та гіпоглікемію. Порушення з боку серцево-судинної системи мають функціональний характер, відзначаються тахікардія, приглушеність серцевих тонів, гіпотонія. Зрідка вислуховується миттєвий систолічний шум на верхівці серця. При тяжкій формі хвороби з'являються зміни на ЕКГ у вигляді деформації кінцевої частини шлуночкового комплексу — сплюснення і зворотна конфігурація зубця Т, зниження сегмента ST. Одночасно спостерігається зниження вольтажу зубців R у стандартних відведеннях. У хворих із церебральною формою зміни зубця P мають тип P-pulmonale. При тропічній малярії часто спостерігаються порушення з боку ЦНС, пов'язані з високою лихоманкою і інтоксикацією. Турбують головні болі, блювота, явища менінгізму, судоми, сонливість, іноді деліріоподібний стан, але на відміну від церебральної форми свідомість хворого збережена. Характерними ознаками середньої і тяжкої малярійної інфекції є гемолітична анемія і лейкопенія, а в лейкоцитарній формулі відзначаються еозино- і нейтропенія, відносний лімфоцитоз. При тяжких формах хвороби нерідко відзначається нейтрофільний лейкоцитоз; ШОЕ постійно і значно підвищена. Тромбоцитопенія — типова ознака при всіх видах малярійної інфекції. Як і при інших інфекційних хворобах, у хворих спостерігається гарячково-альбумінурія минулого характеру.

*Рецидивуючий перебіг тропічної малярії* обумовлений або неповноцінним етіотропним лікуванням, або наявністю резистентності *P.falciparum* до використовуваних хіміопрепаратів. Природний перебіг тропічної малярії з успішним результатом триває не більше двох тижнів. При відсутності етіотропної терапії через 7–10 днів настають рецидиви.

*Вагітність* є загально визнаним фактором ризику при тропічній малярії. Це пов'язано з більш високою захворюваністю вагітних жінок, схильністю до тяжких клінічних форм, ризиком для здоров'я і життя дитини, з обмеженням терапевтичного арсеналу. Тропічну малярію у дітей перших п'яти років слід вважати потенційно смертельною хворобою. У дітей молодших вікових груп (до 3–4 років), особливо у дітей грудного віку, малярія відрізняється своєрідністю клінічної картини, в якій відсутній найяскравіший клінічний симптом — малярійний пароксизм. Водночас спостерігаються такі симптоми, як судоми, блювота, пронос, болі в животі, зі швидко прогресуючим погіршенням стану дитини. Поява судом та інших мозкових симптомів не обов'язково означає розвиток церебральної малярії, вони нерідко є одним із симптомів нейротоксикозу.

Паразітемія у дітей молодшого віку зазвичай висока: *P.falciparum* може вражати до 20 % еритроцитів. Хвороба може швидко набути злоякісного перебігу і закінчитися смертю дитини.

**Зараження дітей** можливе за наявності деяких умов:

1. Природним шляхом при укусах комарів. У високоендемичних регіонах, наприклад у Центральній Африці, впродовж перших трьох років життя поголовно хворіють на малярію. До 9 років у них формується імунітет до триденної малярії, до 14 — до чотириденної та тропічної. Нестерильний імунітет підтримується повторними зараженнями відповідним типом збудника. За відсутності повторних заражень у осіб, які виїхали з вогнища малярії, імунітет поступово виснажується впродовж наступних 3 років.

2. Під час переливання донорської крові або при використанні нестерильних шприців. У донорській крові плазмодії зберігаються впродовж тижня. При гемотрансфузіях можлива передача триденної або чотириденної малярії.

3. Внутрішньоутробно через пошкоджену або неушкоджену плаценту. Трансплацентарній передачі інвазії сприяють відома схильність плазмодіїв накопичуватися у плаценті. Дегенеративні зміни, мікротромби та крововиливи полегшують передачу збудника від матері до дитини. Необхідно враховувати, що малярія у вагітних часто перебігає у тяжкій злоякісній формі.

4. Під час пологів при змішуванні крові матері та плода при відторгненні децидуальної оболонки.

5. При проходженні плода через пологові шляхи у разі розриву промежини, травматизації плода.

Несприйнятливості до малярії може бути зумовлена: трансплацентарним материнським імунітетом упродовж 2–5 місяців після народження (хоча не виключена трансплацентарна інвазія); нестерильним імунітетом в осіб, заражених певними збудниками; мешканці Західної Африки неприйнятні до триденної малярії з причини відсутності в них рецепторів системи Даффі, без яких неможлива інвазія збудника до еритроцитів; носії аномального гемоглобіну S,  $\beta$ -таласемії, дефіциту глюкозо-6-фруктозодифосфату хворіють на тропічну малярію в легкій або безсимптомній формі. В інших випадках перебіг хвороби залежить від віку хворого та типу збудника.

**Вроджена малярія.** При інфікуванні плода в першій половині вагітності може бути викидень. Інфікування у 2-й половині вагітності може викликати передчасні пологи. Діти народжуються слабкими, з ознаками внутрішньоутробної гіпотрофії та анемії. Періодично спостерігаються неспокій, диспептичні явища (зригування, діарея). Можуть спостерігатися судоми. Виражені гепатолієнальний синдром та анемія. Температура нормальна або неправильного типу.

**Малярія новонароджених.** При зараженні під час пологів захворювання розвивається після інкубаційного періоду тривалістю від 1 до 5 тижнів залежно від виду збудника, при триденній малярії — від 1 до 3 тижнів, при тропічній — до 2 тижнів, при чотириденній — від 2 до 5 тижнів. У дітей грудного віку типові приступи про-

пасниці спостерігаються рідко. Температура значно підвищується, потім лихоманка набуває неправильного характеру та переходить у субфебрилітет. Замість ознобу спостерігаються приступи ціанозу та похолодання кінцівок. Характерної пітливості не спостерігається, можлива лише вологість шкіри тулуба та голови. Загальний стан хворих характеризується неспокоєм, порушенням сну. Апетит знижений до анорексії. Спостерігаються зригування, повторна блювота, діарея, що призводить до зневоднення. Швидко розвиваються анемія, збільшення печінки та селезінки. Селезінка збільшується, у разі периспленіту або інфаркту при пальпації спостерігається біль. Можливі еквіваленти судом, коли замість підвищення температури в певні дні та час з'являється гикавка. Тяжкі токсичні форми хвороби можуть перебігати при нормальній або субфебрильній температурі. Хворі загальмовані, адинамічні. Обличчя маскоподібне. Можливо спостерігати заочухання очей, анізокорію, ністагм, косоокість. Пульс прискорений, аритмічний. Повторні блювота та діарея призводять до ексикозу, тургор шкіри знижується. Залежно від ураження окремих органів та систем відокремлюють серцеву, ниркову, надниркову, нервову, панкреатичну, лагідну та інші форми захворювання. В першу чергу це стосується тропічної малярії, що може відрізнитися ациклічним, швидкоплинним перебігом. Найбільш суттєві порушення спостерігаються у дітей до 3 років. Пізніше переважають класичні прояви захворювання: чергування приступів лихоманки, гепатоспленомегалія, анемія та ін. [2, 4, 11].

**Ускладнення** рееструються на всіх стадіях тропічної малярії. Прогностично несприятливими клінічними ознаками, що вказують на можливість розвитку злоякісної малярії, є щоденна лихоманка, відсутність апірексії між нападами, сильний головний біль, генералізовані судоми, що повторюються частіше 2 разів за 24 години, децеребраційна ригідність, гемодинамічний шок (систолический тиск нижче 70 мм рт.ст. у дорослого і менше 50 мм рт.ст. у дитини). Про це свідчать також результати мікроскопічного дослідження крові: висока паразитемія (понад 100 тисяч *P.falciparum* в 1 мкл крові), виявлення різних вікових стадій паразита в периферичній крові, наявність гаметоцитів, наростаючий лейкоцитоз (понад  $12,0 \cdot 10^9$ /л). *Показниками поганого прогнозу* є і такі лабораторні дані: зниження рівня глюкози крові менше 2,2 ммоль/л, ацидоз (рН артеріальної крові нижче 7,25, лужний резерв менше 15 ммоль/л), більше ніж трикратне підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові, а також низький рівень глюкози в цереброспінальній рідині і високий рівень молочної кислоти (понад 6 мкмоль/л), виражена гіпоальбунемія. Можливі такі ускладнення малярії, як синдром тропічної спленомегалії та розрив селезінки.

Тяжкі ураження центральної нервової системи при тропічній малярії об'єднані під назвою «**церебральна (мозкова) малярія**», основним результатом якої є розвиток коматозного стану. Малярійна кома може бути ускладненням первинної, повторної і рецидивуючої малярії, але частіше спостерігається при первинній

малярії. Зустрічається переважно у дітей, вагітних жінок і в осіб молодого та середнього віку. У клініці церебральної малярії виділяють три періоди: сомноленції, сопору і справжньої коми. Стадія сомноленції характеризується психічною та фізичною млявістю хворого, швидким виснаженням. Хворий орієнтований в часі і просторі, але в контакт вступає неохоче, відповідає на питання односкладово, швидко стомлюється. Сухожильні рефлекси збережені. Наступна за нею стадія сопору проявляється глибокою прострацією хворого з рідкісними проблисками свідомості. Можливі атаксія, амнезія, судоми, іноді епілептиформного характеру. Рогівкові рефлекси збережені, зіниці нормальні. Сухожильні рефлекси підвищені, з'являються патологічні рефлекси. При істинній комі хворий без свідомості, на зовнішні подразники не реагує. Спостерігаються порушення конвергенції, розбіжна косоокість, плаваючі рухи очних яблук при відкритих повіках (начебто хворий оглядає стелю), горизонтальний і вертикальний ністагм, параліч VI пари черепно-мозкових нервів; сухожильні і черевні рефлекси відсутні, різко порушені вегетативні функції. Виражені патологічні рефлекси Керніга, Брудзинського, Бабинського, Россолімо та ін. Спостерігається ригідність м'язів потилиці. Відзначається нетримання сечі й калу. При спинномозковій пункції виявляється підвищення внутрішньочерепного тиску без виражених порушень білкового та клітинного складу ліквору. У товстій краплі й мазку крові хворих на коматозну малярію визначається високий ступінь паразитемії з різними віковими стадіями *P.falciparum*. Разом із тим відомі випадки летальних результатів церебральної малярії при дуже низькому рівні паразитемії. Церебральна малярія у дітей нерідко супроводжується анемією. Анемія погіршує неврологічний та соматичний стан дитини. При ефективному лікуванні свідомість повертається зазвичай раптово. При церебральної малярії можливий розвиток психозів, що є наслідком дистрофічних змін у паренхімі мозку. У гострому періоді психози перебігають у вигляді делірію, аменції, епілептичних припадків, маніакальних станів. Для постмалярійних психозів характерні депресія, психічна слабкість, істерія, синдроми шизофренії, у дітей можлива тимчасова затримка психічного розвитку. Іноді спостерігаються віддалені наслідки церебральної малярії: геміплегія, атаксія, вогнищева симптоматика з боку черепно-мозкових нервів, екстрапірамідні порушення, моно- і поліневрити.

Частим ускладненням усіх форм малярійної інфекції є **гіпохромна анемія**. Тяжка анемія діагностується у випадках, коли гематокрит знижується за 20 %, а рівень гемоглобіну менше 50 г/л. Серйозними проявами малярії є порушення гемостазу: кровоточивість ясен, крововилив у сітківку очей, спонтанні носові та шлунково-кишкові кровотечі, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

**Гостра ниркова недостатність (ГНН)** встановлюється при зниженні виділення сечі менше 400 мл/добу у дорослого і менше 12 мл/кг у дітей (і відсутності ефекту від застосування фуросеміду), креатинін сироватки

крові перевищує 265 ммоль/л, сечовина — понад 21,4 ммоль/л, виникає гіперкаліємія. Розрізняють такі стадії ГНН: початкову, олігоанурію, поліурію.

Гемоглобінурія гарячка є наслідком масивного внутрішньосудинного гемолізу, що може бути обумовлено інтенсивною інвазією або застосуванням деяких протималярійних препаратів (хінін, примахін, сульфаніламід) в осіб із дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. При тяжкій її формі розвиваються інтенсивна жовтяниця, виражений геморагічний синдром, анемія й анурія, що супроводжуються ознобом, високою лихоманкою (40 °С), болями в поперековій ділянці, повторною блювотою жовцю, міалгія, артралгія. Сеча набуває темно-коричневого кольору, що обумовлено наявністю оксигемоглобіну. Число еритроцитів у тяжких випадках знижується до  $1 \cdot 10^{12}$ /л, а рівень гемоглобіну — до 20–30 г/л. Паразитів у крові при малярійній гемоглобінурії дуже мало або вони зовсім не виявляються. При швидкій відміні протималярійного препарату, що викликав гемоліз еритроцитів, стан хворого поліпшується без серйозних наслідків. У тяжких випадках через розвиток гострої ниркової недостатності прогноз може бути несприятливим.

Малярійний алгід характеризується клінічними проявами, властивими інфекційно-токсичному шоку: порушеннями гемодинаміки, мікроциркуляції, порушеннями в системі гемостазу, поліорганною недостатністю та гіпотермією. На відміну від церебральної малярії свідомість збережена, хоча надалі можливий розвиток коми, що призводить до летального кінця. Алгід може розвиватися на тлі набряку легенів, метаболічного ацидозу і різкого зневоднення. Зазвичай відзначається високий рівень паразитемії. Прогноз багато в чому залежить від своєчасного та адекватного лікування.

Гострий набряк легень у хворих на тропічну малярію часто призводить до летального кінця. Механізм цього тяжкого ускладнення остаточно не вивчений. Набряк легень може бути спровокований надлишковою регідратацією, гіпопротеїнемією. Він може розвинути на фоні нормального тиску в малому колі кровообігу. В даний час більшість дослідників схильні розглядати гостру дихальну недостатність при тропічній малярії як прояв респіраторного дистрес-синдрому дорослих.

Діагностика малярії ґрунтується на клініко-епідеміологічних даних: перебування в несприятливій щодо малярії місцевості, типові напади гарячки через однакові інтервали, гемолітична анемія, спленомегалія. Для підтвердження малярії застосовують метод паразитоскопії, що полягає в дослідженні мазків і товстої краплі крові, взятої як під час гарячки, так і в період апірексії. Якщо у хворого з нападами, що нагадують малярію, при повторному багаторазовому дослідженні крові паразита не знайдено, слід думати про наявність іншої хвороби.

За допомогою мікроскопа в приготованих препаратах можна побачити малярійні плазмодії на різних стадіях розвитку — найчастіше у вигляді кілець, шизонтів, морул і гамет. Однак уточнити вид малярії на основі дослідження товстої краплі не завжди можливо, бо для цього необхідно знати форму та розміри еритроцитів,

взаємовідносини паразитів з еритроцитами та ін. У мазку крові при 3-денній малярії виявляють збільшення розмірів уражених еритроцитів; при овале-малярії вони мають овальну форму, на розрізі — зубчасті; при чотириденній малярії розміри еритроцитів не змінені, а шизонти стрічкоподібні (у разі триденної малярії — амебоподібні). При тропічній малярії в одному еритроциті виявляють кілька дрібних кілець. Полегшує діагностику тропічної малярії виявлення своєрідних гамет, що мають форму півмісяця; проміжні стадії розвитку *P.falciparum* у периферичній крові з'являються при виникненні малярійної коми. Крім того, для кожного виду плазмодіїв характерна певна зернистість еритроцитів.

Специфічну діагностику малярії можна здійснити за допомогою серологічних тестів, з яких найчастіше використовують реакцію непрямой імуофлюоресценції. Вона стає позитивною з 2–3-го тижня хвороби; діагностичний титр 1 : 20–1 : 40 і вище. Антитіла зберігаються декілька років після одужання.

#### **Параклінічні критерії діагностики:**

— паразитологічні методи — дослідження товстої краплі й тонкого мазка крові — виявлення малярійного плазмодія, рівня паразитемії та визначення його типу;

— серологічні методи діагностики (РНІФ, РІФ, РЕМА, ІФА, РНГА) — можуть застосовуватися переважно в ендемічних районах;

— загальноклінічні методи дослідження крові — гіпохромна анемія, пойкилоцитоз, анізоцитоз, ретикулоцитоз, тромбоцитопенія, при нетривалому перебігу захворювання зміни можуть бути незначними або відсутні, при тяжкому перебігу — лейкопенія та лімфоцитоз змінюються на нейтрофільний лейкоцитоз;

— загальний аналіз сечі — поява білка, циліндрів, незначна еритроцитурія, лейкоцитурія;

— сечовина, креатинін, електроліти — можливе підвищення при розвитку тяжких ускладнень з боку нирок;

— білірубін, АЛАТ, АсАТ — незначне підвищення рівня білірубину, частіше за рахунок непрямого, незначне підвищення активності АЛАТ, АсАТ [1, 4, 13, 15].

## **Диференціальна діагностика**

На відміну від малярії грип частіше спостерігається в холодну пору року і реєструється у вигляді спалахів та епідемій. З'являються катаральні явища верхніх дихальних шляхів, але немає типової періодичності нападів, гепатоспленомегалії.

*Висипний тиф* пов'язаний з педикульозом або є рецидивом перенесеної раніше хвороби, супроводжується розеолезно-петехіальною висипкою, явищами менингоенцефаліту. Діагноз підтверджується серологічними реакціями з рикетсіями Провацака.

*Поворотний тиф*, особливо кліщовий, як і малярія, характеризується повторними нападами лихоманки, однак інтервали між ними різні, апіректичні періоди з часом подовжуються. При мікроскопії крові у темному полі зору виявляють борелії.

Подібні до малярії напади гарячки спостерігаються при *septicis*. Слід мати на увазі наявність гнійних вог-



нищ інфекції та геморагічного синдрому, нейтрофільний лейкоцитоз, негативні результати паразитоскопії. З крові можна виділити бактерії.

При підозрі на *гнійний холангіт* необхідно враховувати анамнез, наявність характерних больових точок, результати інструментальних досліджень гепатобіліарної системи (дуоденального зондування, холангіографії, ультразвукового сканування та ін.).

У діагностиці *гострого пієлонефриту* допомагають дослідження крові (лейкоцитоз) та сечі (велика кількість лейкоцитів, еритроцитів, бактерій).

Важливе значення в діагностиці крупозної пневмонії мають кашель з іржавим харкотинням, біль у грудях, фізикальні та рентгенологічні дослідження легень.

*Лептоспіроз* відрізняється від малярії епідеміологічними даними (контакт із дикими гризунами та свійськими тваринами, водний фактор передачі інфекції) і наявністю характерної клінічної тріади: ураження печінки, нирок, геморагічний синдром. При лабораторному дослідженні виявляють лептоспіри (спочатку в крові, потім у сечі) або антитіла до них у реакції мікроаглютинації.

*Менінгококовий менінгіт* може починатись із трясучого ознобу, сильного головного болю, вираженої гарячки. Вирішальне значення мають виражені менінгеальні ознаки і дані дослідження ліквору (гнійний характер, наявність менінгококів), гіперлейкоцитоз крові.

Якщо напади малярії супроводжуються жовтяницею, необхідна диференціація з *вірусними гепатитами*. Розпізнати останні допомагають епідеміологічний анамнез (спілкування з хворим або парентеральні маніпуляції), нормальна температура тіла, зміни біохімічних показників крові, що засвідчують паренхіматозний тип жовтяниці, виявлення маркерів вірусних гепатитів за допомогою імуноферментного методу та ПЛР.

Первинну триденну малярію з ремітуючою ініціальною гарячкою та тропічну малярію доводиться диференціювати з *черевним тифом* і *паратифами*. Слід урахувати характерні для тифів поступовий або підгострий розвиток хвороби, скарги з перших днів на головний біль, що не припиняється, і пов'язане з ним безсоння, відносно брадикардію з дикротеєю пульсу, «тифозний» язик, метеоризм, позитивний симптом Падалки, на другому тижні — розеольозне висипання на животі, загальмовану реакцію і навіть тифозний статус. Багаторазове вимірювання температури дозволяє визначити її монотонний характер у межах доби. У встановленні діагнозу вирішальне значення повинні мати виділення збудника з крові та серологічні дослідження (реакція Відаля, РНГА з черевнотифозним і паратифозними діагностикумами в динаміці).

Наявність при *бруцельозі* ремітуючої або інтермітуючої гарячки, мерзлякуватість, пітливість, гепатоспленомегалія, подібні зміни крові можуть призвести до помилкового діагнозу малярії. Однак при бруцельозі попри високу температуру тіла зберігається відносно задовільний стан хворого, має місце комбіноване ураження опорно-рухового апарату, уrogenітальної, нервової та інших систем. З метою уточнення діагнозу використо-

вують специфічні серологічні реакції (Райта, Хаддсона, РНГА, РЗК), внутрішньошкірну пробу Бюрне.

*Вісцеральний лейшманіоз* на відміну від малярії має довготривалий перебіг, гарячка неправильного типу, спленомегалія на фоні загального виснаження; у кахектичний період відзначаються асцит, набряки, явища геморагічного діатезу. При індійському кала-азарі на обличчі та інших частинах тіла з'являються лейшманіди. На місці укусу москіта виникає первинний афект. Вирішальним у діагностиці є дані паразитоскопії крові, а також виявлення лейшманій у пунктаті кісткового мозку та лімфовузлів [1, 3, 4, 7, 8].

## Лікування

Хворі та паразитиносії лікуються в умовах стаціонару. Оскільки напади малярії зв'язані з еритроцитарною шизогонією, лікування проводять за допомогою *гематошизотропних препаратів* — *хініну*, *акрихіну*, *делагілу*. Частіше використовують делагіл: у 1-шу добу 1 г на прийом і через 6–8 год — ще 0,5 г, у такі 2 дні — по 0,5 г 1 раз на день.

При малярійній комі лікування починають з внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення 1 мл 50% *розчину хініну дигідрохлориду* або 10 мл 5% розчину делагілу (на добу до 30 мл), потім переходять на пероральне приймання препарату. За необхідності проводять масивну дезінтоксикаційну терапію із застосуванням кортикостероїдів та протишокових засобів. Навіть при підозрі на малярію у зв'язку із загрозою розвитку малярійної коми і швидким її прогресуванням хворому необхідно негайно дати першу дозу протималярійного препарату і терміново госпіталізувати його.

Пізні рецидиви малярії обумовлені розвитком тканинних шизонтів. Як гістошизотропний препарат використовують примахін протягом 14 днів, який призначають одночасно з делагілом. Комбінація гемато- і гістошизотропних препаратів забезпечує радикальне лікування малярії. Якщо при повторному дослідженні в крові продовжують виявлятися шизонти, повторюють курс гематошизотропних препаратів, бажано із заміною їх — *хінін* 5–7 днів; *хлоридин* (*дарарим*, *дарахлор*) 3 дні; *мефлорин* (*фансидар*) одноразово.

Присутність гамонтів у крові не зумовлює жодних порушень стану хворого чи носія, однак за наявності переносника такі особи можуть стати джерелом інфекції для тих, хто їх оточує. Тому гаметоцидні препарати слід застосовувати обов'язково для санації всіх виявлених паразитиносців. *Примахін* має не тільки гістошизотропну, але й гаметоцидну дію.

Лікування хворих на тропічну малярію складніше, тому що делагіл (хлорохін) на її збудника майже не діє. З гематошизотропних препаратів застосовують *хлоридин*, при лікуванні рецидивів він комбінується з *хініном* чи *сульфадоксином*. Для терапії хлорохіностійких форм можна призначити *мефлорин* або *фансидар*, а також бактрим, дапсон, антибіотики тетрациклінового ряду (у комбінації з хініном).

**Алгоритм лікування малярії:**

1. Обов'язкова госпіталізація до інфекційного відділення.

2. Дієта — на період гарячки стіл № 2 або 5 за Певнером, після нормалізації температури тіла — стіл № 15.

3. Режим — за тяжкого перебігу та у разі розвитку ускладнень — ліжковий; в інших випадках — палатний.

4. Хворим на малярію застосовують етіотропне лікування, метою якого є:

— припинення гострих нападів хвороби, при цьому призначають лікарські засоби гемошизотропної дії (проти еритроцитарних шизонтів) — делягил, лікарські засоби II ряду — хінін, мефлохін, фансидар, артемізин та його похідні;

— знешкодження тканинних шизонтів при малярії vivax та ovale (гістошизотропні лікарські засоби): примахін;

— знешкодження гаметоцитів (статевих клітин): примахін, лікарські засоби II ряду — мефлохін, фансидар.

5. Для лікування малярії vivax, ovale і чотириденної (malariae) застосовують такі лікарські засоби (хлорохін та його аналоги):

— при надходженні — 1 г, через 6–8 год — 0,5 г хлорохіну (делагілу). На 2-гу та 3-тю добу — по 0,5 г лікарського засобу одноразово; при збереженні гарячки лікування хлорохіном може бути подовжене до 5-го дня включно (по 0,5 г щоденно);

— від початку лікування призначають примахін по 0,027 г 1 раз на день протягом 14 днів або по 0,027 г 2 рази на день протягом 7 днів;

— застосування лише хлорохіну чи мефлохіну не звільняє організм людини від тканинних форм (брадиспорозоїти);

— вагітним примахін не призначають, можливе застосування примахіну через кілька тижнів або місяців, ефективність радикального лікування не зменшується.

6. Для лікування тропічної малярії, з огляду на значне поширення стійких до хлорохіну *Plasmodium falciparum*, хворим із неускладненими формами хвороби призначають:

— перорально хініну дигідрохлорид по 0,5 г 4 рази на добу в комбінації з доксицикліном по 0,1 г 2 рази на добу протягом 7 днів;

— можлива заміна доксицикліну кліндаміцином по 0,4 г 3 рази на добу;

— альтернативою є мефлохін по 15 мг/кг маси тіла одноразово; можливий поділ цієї дози на два прийоми з інтервалом 8–24 год;

— з метою гаметоцидної дії призначають примахін по 0,027 г 7 протягом 3 днів або піриметамін 50 мг одноразово;

— лікарські засоби II ряду: у випадку хінінстійкого збудника тропічної малярії показано застосування артемізину, високоефективною є комбінація артемізину по 10 мг/кг на добу протягом 3 днів з мефлохіном 25 мг/кг маси тіла одноразово на 2-й день лікування; аналогічні результати дає артезунат або артеметр по 4 мг/кг на добу протягом 3 днів та по 10 мг/кг мефлохіну щоденно на 2-й і 3-й дні лікування.

7. Для лікування тропічної малярії хворим із тяжким перебігом та/або ускладненими формами хвороби призначають:

— внутрішньовенно краплинно на 500 мл 5% розчину глюкози або 0,9% розчину натрію хлориду, хініну гідрохлорид по 10 мг/кг маси тіла на одне введення повільно краплинно (20 крапель/хв) тричі на добу (кожні 8 год);

— одночасно призначається доксициклін або кліндаміцин у вказаних вище дозах;

— альтернативою хініну та у випадках стійкості збудника до хініну — внутрішньовенне застосування похідних артемізину;

— після покращення стану хворого можливе переведення його на пероральне застосування протималярійних засобів;

— у всіх випадках тривалість лікування залежить від рівня паразитемії; при тяжкому перебігу може тривати до 10 діб.

8. Дезінтоксикаційна терапія проводиться переважно кристалідами розчинами з додаванням сорбалакту, реосорбілакту, ксилату.

9. Лікування чотириденної малярії (малярія, що спричинена *Plasmodium malariae*):

— хлорохін при надходженні — 1 г, через 6–8 год — 0,5 г хлорохіну (делагілу); на 2–5-й дні — по 0,5 г лікарського засобу одноразово.

10. Лікування триденної малярії, спричиненої *Plasmodium ovale*:

— при надходженні — 1 г, через 6–8 год — 0,5 г хлорохіну (делагілу). На 2-гу та 3-тю добу — по 0,5 г лікарського засобу одноразово; при збереженні гарячки лікування хлорохіном може бути подовжене до 5 дня включно (по 0,5 г щоденно);

— від початку лікування призначають примахін по 0,027 г 1 раз на день протягом 14 днів або по 0,027 г 2 рази на день протягом 7 днів.

Виписування реконвалесцентів зі стаціонару допускається не раніше ніж через 1–2 дні після звільнення крові від плазмодіїв.

**Диспансеризація**

Оскільки джерелом малярійного плазмодія є хворий і гаметоносій, їх потрібно своєчасно виявити, ізолювати та лікувати. З цієї метою лікар кабінету інфекційних захворювань, дільничні та сімейні лікарі здійснюють нагляд за особами, які прибули з неблагополучної місцевості. Диспансеризація продовжується не менше ніж 2 роки і передбачає регулярну паразитоскопію крові (кожен квартал, а для тих, хто перехворів на малярію, — щомісяця в сезон можливої передачі збудника, тобто з травня по жовтень), а також профілактичний та протирецидивний курси лікування.

Крім того, *обстеженню на малярію підлягають:*

— всі хворі, які мають тривалу гарячку (з температурою тіла 37,5 °C і вище протягом 5 днів і довше);

— особи з гарячковим станом, які хворіли на малярію протягом останніх двох років;

— всі хворі з гарячкою, які повернулися з тропіків, протягом 2 років після повернення незалежно від первинного діагнозу;

— при наявності гепатоспленомегалії, анемії невідомої етіології; у випадку підвищення температури тіла в найближчі 3 міс. після переливання крові;

— у сільській місцевості з дуже високою можливістю поширення малярії в сезон передачі при будь-якому захворюванні з гарячковою реакцією в день звертання.

Особа, яка прибула з місцевості, неблагополучної щодо малярії, одержує *профілактичне лікування* незалежно від того, хворіла вона на малярію чи ні. Ліки приймаються під суворим наглядом у кабінеті, кожен прийом засвідчується підписом медичного працівника, який здійснює нагляд. Ті, хто перехворів на малярію протягом останніх двох років, навесні одержують *протирецидивне лікування*. Обидва курси проводять примахіном по 0,027 г у день протягом 2 тижнів.

На територіях із середньою і високою можливістю поширення малярії у випадку виявлення хворого або паразитоносія проводять паразитоскопічне обстеження членів його сім'ї та найближчих сусідів, а при виявленні повторного місцевого випадку у сільській місцевості — подвірні обходи та лабораторне дослідження осіб, підозрілих щодо малярії.

Здійснюючи *диспансеризацію реконвалесцентів*, треба мати на увазі можливі несприятливі наслідки і ускладнення: 1) вторинну гіпохромну анемію, яка може бути обумовлена не лише тривалим гострим періодом хвороби, але й незбалансованим харчуванням хворого, супутніми та інτερкурентними інфекціями й інвазіями; 2) прогресуючу форму нефриту з розвитком ниркової недостатності, як правило, при чогириденній малярії; 3) ранні та пізні рецидиви; 4) паразитозості, яке тривалий час може не мати клінічних проявів або маніфестуватись рецидивами. У разі рецидиву хворого лікують в умовах стаціонару.

З диспансерного обліку можна зняти після завершення визначеного терміну спостереження за умови клінічного одужання і відсутності паразитів у крові. Можливість парентеральної передачі плазмодіїв вимагає дбайливої стерилізації медичних інструментів і заборои участі в донорстві осіб, які перехворіли на малярію.

## Профілактика та заходи в осередку

Малярія належить до хвороб, при яких передбачено санітарну охорону території держави, активне виявлення та обов'язкову реєстрацію хворих і паразитозостів та їх лікування в приміщеннях, що не доступні для комарів.

Важливого значення надають *боротьбі з переносником*: меліоративні роботи, обробка місць виплоду комарів ларвіцидними та імагоцидними препаратами, використання біологічних методів. З метою захисту людей від укусів комарів застосовують *репеленти*, сітки на вікнах, накомарники. Деяке значення має зоофілактика — розміщення тонкошерстної худоби між населеним пунктом і анофелогенною ділянкою. Рекомендується *інсектицидна обробка* транспортних засобів, що прибули з місцевості, де поширена малярія.

Суттєве значення має *хіміофілактика*: особам, які їдуть в ендемічну зону, призначають делягіл (хлорохін, резохін) (0,5 г), хлоридин (0,025 г) або фансидар (1 табл.) чи мефлохін (ларіам) у дозі 250 мг (1 табл.) раз на тиждень, прогуаніл (намодрин) у дозі 3 мг/кг маси

або доксициклін 1,5 мг/кг щоденно, починаючи за тиждень до прибуття, протягом усього періоду ризику зараження та ще 6–8 тижн. після виїзду з неблагополучної місцевості.

*Протиендемічні заходи*. Хворих на малярію лікують у стаціонарах або вдома. Лікування продовжують доти, доки не припинить виділятися з периферичної крові збудник. Виписують зі стаціонару не раніше як через 2–3 доби після очищення крові від плазмодіїв. За перехворілими встановлюють диспансерний нагляд протягом до 2 років. В осередку малярії проводять ретельну дезінсекцію. Обстежують усіх, хто спілкувався з хворим. Під час епідеміологічного обстеження визначають можливі місця інфікування: випадок місцевого або завезеного; випадок вторинний від завезеного, рецидивний, щеплений. Епідеміологічне благополуччя кожної країни стосовно малярії ґрунтується на своєчасному і повному виявленні та лікуванні хворих і паразитозостів у комплексі з проведенням протикомарних заходів.

В умовах України *обстеженню на наявність малярійних плазмодіїв* підлягають її громадяни, а також іноземці, які прибули на тривалий час із країн, що неблагополучні стосовно малярії. Обов'язково на малярію повинні обстежуватись: хворі з високою температурою тіла, що триває понад 5 днів і етіологія її не встановлена; особи з клінічними ознаками малярії (гепатоспленомегалія, анемія); хворі, у яких періодично підвищується температура тіла з невідомих причин; особи, які мають в анамнезі захворювання на малярію протягом останніх 3 років, у разі підвищення температури тіла; реципієнти крові, якщо у них підвищилася температура тіла без видимої причини через 3 місяці після переливання крові. В ендемічних щодо малярії регіонах для виявлення хворих на малярію проводять подвірні обходи 1–2 рази на тиждень. У разі підозри на малярію беруть кров для дослідження. Хворим та паразитозостям призначають специфічне лікування хіміопрепаратами. Особливого значення надають такому симптому, як збільшення селезінки, що часто свідчить про інфікованість плазмодіями малярії. За так званим *селезінковим індексом* можна судити про напруженість осередків малярії. Селезінковий індекс вираховують за допомогою визначення відсотка осіб зі збільшеною селезінкою від числа обстежених. Якщо він становить до 10 %, то така місцевість вважається гіпоендемічною, до 50 % — мезоендемічною, до 75 % — гіперендемічною. Визначають ще й *паразитарний індекс* — відсоток осіб від числа обстежених, у яких у товстій краплі виявлено малярійні плазмодії. *Ендемічний індекс* вираховують на підставі визначення відсотка осіб, у крові яких містяться паразити, а також осіб зі збільшеною селезінкою або двома цими ознаками.

Розрив механізму передачі, тобто боротьба з комарами, має не менше значення для запобігання малярії, ніж виявлення хворих на малярію або паразитозостів. Боротьбу з імаго (статевозрілий малярійний комар) залежно від епідемічної ситуації проводять шляхом суцільної або бар'єрної обробки. Суцільну обробку інсектицидами проводять в активних осередках малярії з метою зни-

ження популяції комарів *Anopheles* і зменшення ризику їх нападу на людину. Обробляють усі будівлі — житлові, підсобні, тваринницькі (як усередині, так і зовні). Не можна проводити обробку тільки підсобних та тваринницьких будівель, пропускаючи житлові приміщення. У цьому разі збільшиться контакт комарів із людиною і підвищиться ризик захворіти на малярію. Бар'єрну дезінсекцію здійснюють у районах, що потенційно небезпечні стосовно малярії. Для захисту від комарів обробляють околиці населених пунктів. За наявності в населеному пункті анофелогенних водоймищ треба також провести протиличинкові заходи у місцях, де комарі розмножуються. Обробку водойм розпочинають із появою в них личинок і продовжують за фено- та епідпоказаннями. Для знищення малярійних комарів користуються інсектицидами, а також біологічними методами.

Якщо не має змоги запобігти виведенню комарів, треба вжити заходів, аби вони не залітали в житла і захистити людей від укусів. З такою метою в сільській місцевості ставлять зообар'єри, тобто на шляху польоту комарів від водойми до населеного пункту будують приміщення для худоби, що відволікає комарів від людини як джерела харчування. Треба також подбати про механічний захист від комарів (сітки на вікнах, запони над ліжками для захисту під час сну, застосування репелентів).

Для боротьби з комарами проводять гідромеліоративні роботи, висушуючи анофелогенні водоймища, якщо вони не мають господарського значення, а також очищають корисні водоймища.

**Специфічна профілактика.** Вакцинація проти малярії у наш час не застосовується. Протималярійні вакцини перебувають на стадії розробки. У регіонах, що неблагополучні щодо малярії, з цією метою застосовують особам, які були в ураженій малярією місцевості, протягом усього періоду передачі малярії і 6 тижнів після нього протималярійні препарати. Найчастіше це хлорохін (делагіл), плаквеніл, бігумаль.

## Епідеміологічний нагляд

Система епідеміологічного нагляду на території, де малярія практично ліквідована, у тому числі в Україні, складається з низки заходів, до яких насамперед належать своєчасне виявлення заражених осіб, які прибули з країн, що неблагополучні стосовно малярії, запобігання зараженню від них інших осіб, а також ентомологічні спостереження і боротьба з переносниками збудників хвороби. Заходами проти комарів передбачено: фенологічні спостереження за динамікою розмноження комарів роду *Anopheles*; облік комарів на контрольних днівках; спостереження за місцями виведення комарів; запобігання утворенню анофелогенних водойм; боротьба з личинками комара та дорослими комахами. В ендемічних регіонах для оцінки інтенсивності захворюваності населення на малярію визначають паразитарний, селезінковий та ендемічний індекси. Аналіз даних епідеміологічного нагляду дає можливість прогнозувати тенденцію до розвитку епідемічного процесу щодо малярії в кожному конкретному регіоні. Про кожний випадок малярії або па-

разитозносійства надсилають термінове повідомлення в СЕС і проводять епідеміологічне обстеження осередку з урахуванням умов зараження, ентомологічної та епідеміологічної ситуацій.

Враховуючи соціальну значущість малярії, складну ситуацію з цієї інфекції у світі, в країнах ближнього зарубіжжя, інтенсивне завезення триденної малярії в Україну, тяжкий клінічний перебіг хвороби, появу віддалених рецидивів малярії, наявність паразитозносіїв, недостатню забезпеченість країни протималярійними препаратами та інсектицидами, з метою недопущення поновлення епідемічного процесу в Україні необхідним є постійне виконання комплексу заходів, до яких належать:

- здійснення моніторингу за малярією з метою своєчасного виявлення та лікування хворих, паразитозносіїв малярії та динамічного системного моніторингу за переносниками інфекції;

- створення та поновлення повного запасу ліків для лікування та хіміопротифілактики малярії, в тому числі препаратостійких форм;

- здійснення запобіжного та поточного санітарно-епідеміологічного нагляду за будівництвом та експлуатацією гідротехнічних споруд;

- розробка, виробництво і впровадження в практику нових поколінь екологічно нешкідливих інсектицидів;

- санітарно-просвітницька робота серед населення з профілактики малярії, в першу чергу серед осіб, які від'їжджають у тропіки та інші маляріогенні зони, з метою проведення якісної хіміопротифілактики під час перебування за кордоном та після повернення в Україну [1, 3].

## Список літератури

1. Иванова М.А., Карпов И.А. *Малярия: Учебно-метод. пособие.* — Минск: БГМУ, 2005. — 36 с.
2. Кириленко В.А., Кириленко Т.В. *Педиатрические аспекты малярии // Здоровье ребенка.* — 2013. — № 7(50). <http://www.mif-ua.com/archive/article/37382>
3. Лысенко А.Я. *Маляриология.* — М.: Медицина, 1999. — 239 с.
4. Щелкун А.В., Самсон А.А., Шавлов Н.М. *Малярия: диагностические критерии и практические рекомендации / А.В. Щелкун, А.А. Самсон, Н.М. Шавлов, Н.Н. Юровский, В.В. Щерба, Т.А. Рогачева // Медицина неотложных состояний.* — № 1(20). — 2009. <http://www.mif-ua.com/archive/article/8120>
5. Eisele T.P., Larsen D.A., Walker N., Cibulskis R.E., Yukich J.O., Zikusooka C.M., Steketee R.W. *Estimates of child deaths prevented from malaria prevention scale-up in Africa 2001–2010 // Malar. J.* — 2012. — 11. — 93.
6. *Essential pediatrics / Ed. by O.P. Ghai.* — 8<sup>th</sup> ed. — New Delhi, 2013. — Ch. 10: *Infections and Infestations, protozoan infections Malaria.*
7. *Principles of Internal medicine / Ed. by Tinsley R. Harrison.* — 17<sup>th</sup> ed. — New York, 2008. — Vol. 1. — Ch. 21: *Infectious diseases.*
8. Lengeler C. *Insecticide-treated bed nets and curtains for preventing malaria // Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. 2. — Art. No. CD000363.
9. Lynch M., Korenromp E., Eisele T., Newby H., Steketee R., Kachur S.P., Nahlen B., Bhattarai A., Yoon S., MacArthur J.,

Newman R., Cibulskis R. *New global estimates of malaria deaths // Lancet.* — 2012. — 380. — 559.

10. *Malaria.* UNICEF. [http://www.unicef.org/health/index\\_malaria.html](http://www.unicef.org/health/index_malaria.html)

11. Moyes C., Temperley W., Henry A., Burgert C., Hay S. *Providing open access data online to advance malaria research and control // Malar. J.* — 2013. — 12. — 161.

12. Murray C.J.L., Rosenfeld L.C., Lim S.S., Andrews K.G., Foreman K.J., Haring D., Fullman N., Naghavi M., Lozano R., Lopez A.D. *Global malaria mortality between 1980 and 2010: a systematic analysis // Lancet.* — 2012. — 379. — 413-431.

13. *Nelson text book of pediatrics.* — 18<sup>th</sup> ed. — Philadelphia, 2007. — S. 15, ch. 285: *Infectious diseases — Malaria-plasmodium.*

14. O'Meara W.P., Mangeni J.N., Steketee R., Greenwood B. *Changes in the burden of malaria in sub-Saharan Africa // Lancet Infect. Dis.* — 2010. — 10. — 545-555.

15. Peter W. Gething, Katherine E. Battle, Samir Bhatt, David L. Smith, Thomas P. Eisele, Richard E. Cibulskis and Simon

I. Hay *Declining malaria in Africa: improving the measurement of progress.* <http://www.malariajournal.com/content/13/1/39>

16. Pigott D.M., Atun R., Moyes C.L., Hay S.I., Gething P.W. *Funding for malaria control 2006–2010: a comprehensive global assessment // Malar. J.* — 2012. — 11. — 246.

17. Slutsker L., Kachur S. *It is time to rethink tactics in the fight against malaria // Malar. J.* — 2013. — 12. — 140.

18. Taylor W.R., Hanson J., Turner G.D., White N.J., Don-dorp A.M. *Respiratory manifestations of malaria.* — 2012. — Ch. 142(2). — 492-505.

19. Vogel V. *Malaria as a Lifesaving Therapy // Science.* — 2013. — 342(6159). — 684-687. doi:10.1126/science.342.6159.684

20. WHO *Malaria Policy Advisory Committee and Secretariat.* — *Inaugural meeting of the malaria policy advisory committee to the WHO: conclusions and recommendations // Malar. J.* — 2012. — 11. — 137.

21. WHO: *World Malaria Report 2012.* — Geneva: World Health Organization, 2012. — 259 p.

Отримано 26.02.14 ■

Ершова І.Б., Осипова Т.Ф., Мочалова А.А., Калапала Б.  
ДУ «Луганський державний медичний університет»

Yershova I.B., Osypova T.F., Mochalova G.O., Kalapala B.  
State Institution «Lugansk State Medical University», Lugansk,  
Ukraine

#### МАЛЯРИЯ (КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ)

**Резюме.** В лекционном материале приведены современные данные о распространенности, заболеваемости и смертности от малярии в мире и Украине, этиопатогенетические, клинические особенности различных форм малярии, современные методы диагностики, лечения и профилактики малярии, а также тактика эпидемиологического надзора в случае возникновения малярии в Украине. Лекция рассчитана на врачей-инфекционистов, семейных врачей, педиатров. Материалы лекции могут быть полезными для студентов 4–6-х курсов высших медицинских учебных заведений.

**Ключевые слова:** малярия, диагностика, лечение, профилактика.

#### MALARIA (CLINICAL LECTURE)

**Summary.** The lecture presents current data on the prevalence, morbidity and mortality from malaria worldwide and in Ukraine, etiopathogenic, clinical features of the various forms of malaria, modern methods of diagnosis, treatment and prevention of malaria, as well as the tactics of epidemiological surveillance in case of malaria occurred in Ukraine. The lecture is designed for infectious disease specialists, family physicians, pediatricians. Lecture materials may be useful for students of 4–6<sup>th</sup> courses of higher medical educational institutions.

**Key words:** malaria, diagnosis, treatment, prevention.