

ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ (ЛЕКЦИЯ)

А.Ф. Попов

Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток

Treatment of malaria (lecture)

A.F. Popov

Pacific Ocean State Medical University, Vladivostok

Резюме. В статье представлена современная стратегия лечения малярии. В отличие от прежних лет, лечение дополняется новой артемизинин-комбинированной терапией — АКТ, где используются два или более противомалярийных препарата с разнонаправленным механизмом действия на *P. falciparum*. Рекомендованный ранее хинин отнесен к альтернативным противомалярийным средствам, и его применение рекомендуется только в случае отсутствия или невозможности применения артемизината (или артемизинина). В то же время при заражении тропической малярией в первом триместре беременности применяют хинин в сочетании с клиндамицином в течение 7 дней. Во втором и третьем триместре назначаются артемизинат с клиндамицином. Рассмотрены особенности патогенетической и симптоматической терапии тяжелой малярии.

Ключевые слова: малярия, лечение, артемизинин, комбинированная терапия.

Abstract. The article presents the current strategy of malaria treating. Unlike previous years, the new treatment is supplemented with artemisinin-based combination therapy — ACT, where two or more anti-malarial drugs have multidirectional mechanism of action on *P. falciparum*. Previously recommended quinine related to alternative antimalarial agents and it is recommended only in case of absence or inability of artesunate (or artemether) using. At the same time, tropical malaria infection during the first trimester is treated by quinine in combination with clindamycin for 7 days. In the second and third trimester artesunate with clindamycin are usually appointed. Pathogenetic and symptomatic features of treatment of severe malaria are observed.

Key words: malaria, treatment, artemisinin, combination therapy.

В этиотропном лечении малярии различают следующие направления: 1) купирование приступов малярии с использованием гематошизотропных противомалярийных лекарственных средств (ЛС); 2) радикальное лечение — предупреждение развития отдаленных рецидивов при трехдневной и овале-малярии воздействием на бладиспорозитов (гипнозоитов) гистошизотропными ЛС; 3) уничтожение гаметоцитов как фактора передачи инфекции от больных и носителей через переносчика с помощью гамонтотропных ЛС — профилактика. Осуществляется адекватная течению болезни активная патогенетическая и симптоматическая терапия.

Этиотропное лечение больных следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза малярии и взятия крови для паразитологического исследования. Учитывая быстрый переход от доброкачественного течения к злокачественному, возможность летальных исходов при тропической малярии, в случае невозможности лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное лечение. Чем раньше начинается этиотропная терапия от момента первых клинических прояв-

лений малярии, тем легче протекает заболевание. Несмотря на проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью, малярия при ранней диагностике и срочной адекватной терапии остается излечиваемой болезнью.

Основная цель клинического обследования больного малярией или больного, у которого подозревается малярия, — оценить тяжесть болезни и возможный риск развития осложнений. Если у пациента была рвота менее чем через 30 минут после перорального приема препарата, следует повторно принять ту же дозу. Если рвота отмечалась через 30–60 минут, то дополнительно назначают еще половину дозы этого препарата. При обследовании больного всегда необходимо выяснить, принимал ли он ранее противомалярийные препараты, чтобы при необходимости подобрать препараты другого ряда и оценить возможность их лекарственного взаимодействия.

При лечении малярии дозы противомалярийных средств необходимо рассчитывать в соответствии с массой тела больного, однако нет рекомендаций по использованию стандартов при крайних значениях веса, то есть при ожирении или истощении. Если нет возмож-

ности взвесить больного, можно использовать номограммы тела/рост или возрастные номограммы. При лечении взрослых с массой тела в пределах нормы расчёт дозы не столь важен, в этом случае можно назначить стандартную дозу для взрослых.

Всемирная организация здравоохранения выпустила новые руководящие принципы по лечению малярии — Guide lines for the treatment of malaria (World Health Organization, 2010). Основное отличие от первого издания руководства (ВОЗ, 2006) заключается в том, что акцент делается на тестировании перед лечением, а перечень рекомендуемых препаратов дополняется новой артемизинин-комбинированной терапией — АКТ (АСТ — **Artemisinin-based Combination Therapies**), где используются два или более противомаларийных препарата с разнонаправленным механизмом действия на *P. falciparum*. По оценкам ВОЗ, 80 стран мира приняли АКТ в качестве лекарственной терапии первой линии неосложненной тропической малярии. Устойчивость паразитов к лекарствам продолжает подрывать усилия по борьбе с малярией. Поэтому ВОЗ призвала к непрерывному мониторингу эффективности недавно внедренной АКТ, а странам оказывается помощь в усилении их систем надзора за лекарственной устойчивостью. Для сохранения эффективности артемизинина в качестве основного компонента жизненно важной АКТ ВОЗ призвала к запрещению использования пероральной монотерапии артемизинином на различных уровнях, включая производителей, международных поставщиков лекарств, национальные органы здравоохранения и международные организации, оказывающие помощь и финансовое содействие в области основных противомаларийных лекарств.

Для лечения острых проявлений малярии, вызванной *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, назначают кровяные шизонтоциды (табл. 1).

При трехдневной малярии *P. vivax* остается чувствительным к хлорохину в большинстве стран Юго-Восточной Азии, Индийском субконтиненте, на Корейском полуострове, на Ближнем Востоке, на северо-востоке Африки и в большинстве стран Южной и Центральной Америки.

При обнаружении у больного *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* применяют препараты группы 4-аминохинолинов (хлорохин, нивахин, амодиахин и др.) по схеме.

Хлорохин в первые сутки назначают в дозе 15 мг/кг основания: 1-я доза — 10 мг/кг и 2-я доза — 5 мг/кг через 6 ч; на 2-е и 3-и сутки — по 5 мг/кг; всего на курс 25 мг/кг (основания). Приступы прекращаются через 24–48 ч; паразиты исчезают из крови через 48–72 ч после начала

приёма хлорохина. Имеются отдельные сообщения о резистентности штаммов *P. vivax* к хлорохину в основном в Индонезии, Папуа-Новой Гвинее, Тимор-Лешти и других частях Океании, Бразилии, Перу. В этих случаях терапию следует проводить АКТ по схеме лечения неосложненной тропической малярии (см. ниже), кроме комбинации артесунат + сульфадоксин/пириметамин.

Таблица 1

Схемы лечения малярии

Препарат	Схемы применения		
	Первая доза, мг/кг	Последующие дозы, мг/кг (интервал, ч, раз)	Длительность курса, дни
Хлорохин	10 (основания)	5 (6–8 ч)	3
Мефлохин	15 (основания)	—	1
Галофантрин	8 (соли)	8 (6)	1
Хинин, кинимакс, киноформ	10 (основания)	7,5 (8 ч)	7
Артемизинин + люмефантрин	3,2 10–16	12 ч 12 ч	3
Артесунат + амодиахин	4 10	12 ч 12 ч	3
Артесунат + мефлохин	4 10	24 ч 24 ч	3
Артесунат + сульфадоксин/пириметамин	4 25/1,25	24 ч 24 ч	3 1
Дигидроартемизинин + пиперахин	4 18	24 ч 24 ч	3 3
Атоваквон + прогуанил	6 2	24 ч 24 ч	3

С целью радикального излечения (предупреждения отдаленных рецидивов) при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевой шизонтоцид — примахин. Примахин назначают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину, так называемые штаммы типа Чессон, встречаются на островах Тихого океана и в странах Юго-Восточной Азии. Характер проявления инфекции, вызванной штаммами типа Чессон, обусловлен их генетическими особенностями в сравнении с другими штаммами *P. vivax*. Развитие быстро активирующихся тканевых стадий и первичных клинических проявлений аналогично наиболее распространенным штаммам *P. vivax* с короткой инкубацией. Однако, в отличие от указанных штаммов *P. vivax*, у которых активизация гипнозоитов происходит

единовременно через 6–8 месяцев, у штаммов типа Чессон гипнозоиты активизируются частями спустя 2–3 месяца после первичных клинических проявлений, и далее последовательно с интервалом в 2–3 месяца на протяжении года и даже выше, обуславливая повторные ближние рецидивы эритроцитарных шизогоний. Особенностью штаммов типа Чессон является их рефрактерность к лечению стандартными дозами примахина. Лишь повышение разовых доз в сочетании с разными вариантами продолжительности лечения предупреждает появление рецидива. В этих случаях одной из рекомендуемых схем является приём примахина в дозе 0,25 мг/кг в сутки в течение 21 дня. При назначении примахина возможно развитие внутрисосудистого гемолиза у пациентов с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД) эритроцитов. У больных с дефицитом Г-6-ФД при необходимости можно применять альтернативную схему лечения примахином: 0,75 мг/кг в сутки 1 раз в неделю на протяжении 8 недель. Для лечения четырехдневной малярии используются препараты группы 4-аминохинолинов, примахин не назначается.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ при обнаружении в крови *P. falciparum* в случаях нетяжёлого течения и отсутствия прогностически неблагоприятных клинико-лабораторных показателей препаратами выбора являются артемизинин-комбинированные препараты, назначаемые внутрь. В странах Юго-Восточной Азии, где распространены полирезистентные штаммы *P. falciparum*, применяют сочетания: артесунат + мефлохин, артемизинин + люмефантрин (коартем), диgidроартемизинин + пиперахин. В странах Африки и других регионах, где не зарегистрированы полирезистентные штаммы *P. falciparum*, наряду с препаратами, указанными выше, эффективны также другие комбинированные препараты: атоваквон + прогунил (маларон), артесунат + амодиахин, артесунат + пириметамин/сульфадоксин (фансидар). Лечение проводится не менее трех дней. В случае неэффективности терапии препаратами второй линии являются артесунат + тетрациклин (доксидиклин) или клиндамицин либо хинин + тетрациклин (доксидиклин) или клиндамицин; любая из этих комбинаций назначается в течение 7 дней. При смешанной малярии лечение проводится с использованием АКТ с последующим приемом примахина в случае инфицирования *P. vivax* и *P. ovale*.

Препараты артемизинина очень быстро проявляют свое действие как на кровяные стадии, так и на гаметоциты. Однако эти препараты характеризуются быстрым выведением из организма, что приводит к возникновению рецидивов малярии и развитию резистентности. Поэтому ВОЗ рекомен-

дует не применять препараты этой группы для монотерапии, а комбинировать их с уже известными противомаларийными средствами. Путешественники, возвращающиеся в эндемичные страны, при заболевании неосложненной тропической малярией для лечения могут использовать маларон (атоваквон + прогунил), коартем (артемизинин + люмефантрин), диgidроартемизинин + пиперахин, хинин + доксициклин или клиндамицин. Длительность лечения АКТ и малароном 3 дня, при использовании хинина продолжительность лечения составляет 7 дней.

Лечение малярии во время беременности представляет определенные трудности. При выборе противомаларийных препаратов необходимо учитывать их возможную токсичность для плода. При беременности рекомендуется использовать хлорохин в случае инфицирования *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*. При заражении тропической малярией в первом триместре беременности применяют хинин в сочетании с клиндамицином в течение 7 дней. Несмотря на то, что соли хинина потенцируют действие окситоцина на миометрий, их abortивное действие в терапевтических дозировках не подтвердилось. В ряде случаев хинин плохо переносится беременными, вызывая рвоту, шум в ушах, обратимое снижение слуха. Широко известный гипогликемический эффект хинина также не является противопоказанием при беременности. Таким образом, хинин следует без колебаний назначать беременным женщинам при условии соблюдения дозировки и ритма введения (25 мг/кг основания хинина в сутки в 3 приема через 8 ч). В качестве альтернативной схемы рассматривается прием артесуната в комбинации с клиндамицином. Во втором и третьем триместре назначаются артесунат с клиндамицином либо хинин с клиндамицином или монотерапия хинином (при отсутствии клиндамицина) в течение 7 дней. Беременным целесообразно применять, наряду с этиотропной терапией, фолиевую кислоту в терапевтических дозах. Амодиахин (флавохин) по причине его гемато- и гепатотоксичности противопоказан при беременности. Хлорохин не является эмбриотоксичным препаратом и может применяться в эндемичных зонах малярии, где хлорохиноустойчивые штаммы *P. falciparum* не распространены. Сочетания пириметамин + сульфадоксин (фансидар) и пириметамин + сульфон (малоприм) не разрешены к применению во время беременности во многих странах. Это связано с потенциальным риском отрицательного воздействия на плод как пириметамина, так и сульфаниламидов, особенно при их сочетанном назначении.

Данные в отношении использования мефлохина при беременности противоречивы. С одной стороны, доказана эмбриотоксичность больших доз это-

го препарата на животных, с другой стороны — его применение в клинических условиях не вызывало никакой патологии со стороны плода. Вместе с тем, рекомендация не применять мефлохин без крайней необходимости, особенно в первом триместре беременности, остается в силе. Та же осторожность существует в отношении препарата из группы фенантринметанолов — галофантрина. Примахин не используется для лечения малярии беременных женщин из-за плохой переносимости. Антибиотики группы тетрациклина, наряду с противомаларийным действием, известны эмбриотоксичностью. Их кратковременное применение оправдано лишь в случае крайней необходимости. Для лечения кормящих женщин с неосложненной малярией рекомендуется АКТ, за исключением примахина и

тетрациклина. Этиотропная терапия детей проводится с учетом возрастных особенностей по общим принципам со взрослыми (табл. 2).

В ситуации, когда парентеральное лечение невозможно, используют артезунат в свечах. Это лекарственное средство (Rectocap) при назначении больным тропической малярией не дает полный паразитоцидный эффект, но предотвращает летальный исход и позволяет транспортировать больного в клинику. В настоящее время налажен выпуск препаратов АКТ в соответствии с возрастом.

Для лечения рецидивов тропической малярии подбирают ранее не применявшийся препарат.

Лечение гаметоносительства проводят примахином или хлоридином в течение 1–3 дней в обычных терапевтических дозах. Назначение га-

Таблица 2

Суточные дозы препаратов для лечения малярии у детей

Препараты	День лечения	Д е т и			
		До 1 года	1 – 4 года	5 – 8 лет	9 – 15 лет
Фансидар	1	½ табл. или ¼ амп. в/м	½ табл. или ¼ – 3/4 амп. в/м	1 табл. или ¾ – 1 амп. в/м	2 табл. или 1 – 1 ¹ / ₂ амп. в/м
Хлорохина сульфат, дифосфат	1 – 2	15 мг/кг (10 мг/кг + 5 мг/кг основания) в 2 приема через 6 ч			
	3	5 мг/кг (основания) в сутки в один прием			
Амодиахин	1 – 3	25 – 30 мг/кг (основания) в сутки в 1 прием			
Хинин, кинимакс, киноформ	1 – 7	25 мг/кг (основания) в сутки в 3 приема через 8 ч			
Артесунат + амодиахин	1 – 3	4 мг /кг в сутки в 2 приема через 12 ч 10 мг/кг в сутки в 2 приема через 12 ч			
	1 – 3	4 мг /кг в сутки однократно			
Артесунат + сульфадоксин/ пириметамин	1	25/1,25 мг/кг в сутки однократно			
	1 – 3	4 мг/кг в сутки однократно			
Дигидроартемизинин +	1 – 3	18 мг/кг в сутки однократно			
пиперахин	1 – 3	3,2 мг/кг в сутки в/м			
Артеметер	1	1,6 мг/кг в сутки в/м			
	2 – 7				
Галофантрин (халфан)	1	До 1 года не рекомендуется		8 мг/кг в 3 приема через 6 ч	
	1 – 3	1,7 мг/кг в 2 приема через 12 ч 12 мг/кг в 2 приема через 12 ч			
Артеметер + люмефантрин	1 – 3				
Мефлохин	1	До 2 лет не рекомендуется		15 мг/кг в 1 прием	
Атоваквон + прогуанил	1 – 3	Не рекомендуется до 11 кг		6/2 мг/кг через 24 ч	
	1	Не рекомендуется		2 табл.	4 табл.
Артеметер + мефлохин	1	Не рекомендуется		2 табл.	6 табл.
	2,3	В 2 приема через 8 ч			
		1 табл.		2 табл.	3 табл.
		В один прием			

моторных препаратов не оправдано на эндемичных территориях, где не проводятся организованные противомаларийные мероприятия.

ВОЗ (2010) рекомендует использовать следующие принципы лечения тяжелой тропической малярии:

- При раннем подозрении на тяжелую малярию больного необходимо перевести в учреждение как можно более высокого уровня оснащения. Следует провести первоначальную оценку клинического состояния.
- Проводят раннюю противомаларийную химиотерапию путем парентерального введения оптимальных доз препарата.
- Принимают меры по профилактике осложнений (судороги, гипогликемия, гиперпирексия) или обеспечивают возможность их своевременного выявления и устранения.
- Проводят коррекцию водного, электролитного и кислотно-основного равновесия.
- Осуществляют должный сестринский уход (например, за больными в бессознательном состоянии).
- Воздерживаются от вредных для больного дополнительных методов лечения (например, назначения кортикостероидов).

Больных с тяжелой формой тропической малярии необходимо госпитализировать в палату интенсивной терапии или реанимационное отделение.

Основными этиотропными препаратами при лечении тяжёлых форм тропической малярии, в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2010), являются артезунат (внутривенно) 4 мг/кг или артемизинин (внутримышечно — при отсутствии артезуната) в первый день 3,2 мг/кг, со снижением дозы в последующие дни до 2 мг/кг и 1,6 мг/кг соответственно. Рекомендованный ранее для этих целей хинин отнесен к альтернативным противомаларийным средствам, и его применение рекомендуется только в случае отсутствия или невозможности применения артезуната (или артемизинина). При появлении возможности самостоятельно глотать подключают другие противомаларийные препараты АКТ (галофантрин, мефлохин, амодиахин, сульфадоксин/пириметамин, пиперахин), а хинин комбинируют с тетрациклином. При лечении тяжелых осложненных форм (церебральная малярия, алгид) в качестве препарата второй линии применяется хинин парентерально (внутривенно). Первая доза 7 мг/кг основания хинина вводится быстрой инфузией в течение 30 минут. Затем вводится ещё 10 мг/кг (основания хинина) внутривенно капельно в течение 4 ч. Таким образом, больной получает 17 мг/кг основания хинина в течение первых 4,5 ч от начала лечения. По другой схеме первоначальная доза 20 мг/кг основания хинина вводится в течение

4 ч. Обе схемы удовлетворительно переносятся больными и не вызывают сердечно-сосудистых или других нарушений. Медленное введение хинина не вызывает столь резкого снижения сахара крови, как быстрая перфузия. Поддерживающая доза 10 мг/кг основания хинина назначается с интервалами 8 ч, длительность введения 1,5–2 ч.

Дозирование препаратов при развившейся острой почечной недостаточности или острой печёночной недостаточности у больных малярией (ВОЗ, 2010 г.) проводится следующим образом:

- дозировка производных артемизинина в коррекции в данных условиях не нуждается;
- возможно накопление уровня хинина, поэтому в данных ситуациях доза должна быть уменьшена на одну треть через 48 ч. Коррекция может не проводиться в случаях проведения гемодиализа или ультрафильтрации.

Если у пациента есть признаки перегрузки жидкостью или отёка легких, то внутривенное введение хинина в дозе 10 мг/кг может быть вредным. Поэтому у больных, нуждающихся в парентеральной терапии, дозировать препарат необходимо следующим образом: для взрослых в первый день лечения — 30–40 мг основания/кг массы тела; на второй — 30 мг основания/кг массы тела, на третий и последующие дни: 15–21 мг. Внутривенно хинин применяется в рекомендуемых дозах в течение первых 48 ч лечения даже при наличии острой почечной недостаточности и выраженной желтухе.

Наряду с этиотропной, больным с тяжелыми и осложненными формами малярии назначают адекватную состоянию больного патогенетическую терапию. Из-за возможности развития острой почечной недостаточности количество вводимой жидкости должно соответствовать количеству выделяемой мочи. Кроме того, гипергидратация может явиться причиной отёка лёгких и мозга. Опасно также и состояние гиповолемии, которое может развиваться из-за невозможности принимать жидкость, повышенной, но незаметной потери жидкости во время лихорадки, потливости, а в некоторых случаях вследствие обильной рвоты и диареи. Сопутствующие нарушения включают гипонатриемию и гипоальбуминемию. Относительная или функциональная гиповолемия наблюдается даже при увеличении объёма циркулирующей крови или плазмы, а также при нормальном общем объёме воды и объёме внеклеточной жидкости. При безуспешной регидратации у таких больных могут возникнуть гипотензия, шок, недостаточность тканевой перфузии, ацидоз и почечная недостаточность. Избыточное же возмещение жидкости, наряду с гипоальбуминемией и возможным опосредуемым нейтрофилами повреждением легочных капилляров, может привести к отёку легких. Опасность тяжёлого отёка

легких в таких случаях можно устранить путём осторожного проведения регидратации, с учётом объёма переливаемой жидкости. Следует использовать только изотонические растворы. Об угрозе отёка легких свидетельствуют расстройство дыхательной функции, тахипноэ и крепитация в базальных отделах лёгких, сопровождающиеся или не сопровождающиеся подъёмом центрального венозного давления или давления в лёгочной артерии. Дифференциальную диагностику при отёке легких следует проводить с аспирационной пневмонией и метаболическим ацидозом. Для этого необходимо использовать рентгенографию органов грудной клетки.

Метаболический ацидоз у больных с тяжёлой формой малярии может возникнуть вследствие нарушения тканевой перфузии из-за закупорки капилляров эритроцитами, инфицированными плазмодиями, гиповолемии, пониженного печёночного клиренса лактата и выработки лактата паразитами. Лечение в таких случаях должно быть направлено на восстановление перфузии и оксигенации путем коррекции гиповолемии, освобождения дыхательных путей, повышения концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе и лечения септицемии, которая является частым осложнением тяжёлой малярии с ацидозом. В случаях выраженного ацидоза (при pH артериальной крови ниже 7,2) можно прибегнуть к осторожному вливанию раствора натрия бикарбоната. При развитии септицемии назначаются антибактериальные препараты широкого спектра с учетом чувствительности выделенной микрофлоры.

Опыт лечения церебральной и тяжелой малярии доказал неэффективность и даже опасность применения некоторых препаратов: кортикостероиды; осмотические диуретики, применяющиеся для борьбы с отёком лёгких; декстраны с низким молекулярным весом; адреналин; простагландин; трентал; циклоsporин А; гипериммунные сыворотки. Не рекомендуется также применение гипербарической оксигенации.

Для борьбы с отёком мозга используют 20% раствор маннитола из расчета 1–3 г сухого вещества на 1 кг массы тела или 30% раствор мочевины в дозе 1–1,5 г/кг. Однако мочевина противопоказана при геморрагическом синдроме и поражении почек. Осмотические диуретики необходимо сочетать с лазиксом, а также внутривенным введением эуфиллина.

Анемия неизбежно возникает вследствие поражения эритроцитов плазмодиями, а её тяжесть прямо пропорциональна интенсивности паразитемии. Обычно анемия не угрожает жизни больного, но если гематокрит падает до 15–20%, следует переливать эритроцитарную массу или цельную кровь. Среди неиммунных больных тропической

малярией, у которых паразитемия превышает 10% инфицированных эритроцитов, летальность составляет более 60%. Для лечения таких больных было предложено использовать метод полной или частичной обменной гемотрансфузии. С 1974 г. более 30 пациентов в мире подвергались гемотрансфузии с применением ручных методов, аппаратов искусственной почки и клеточных сепараторов. Для обменного переливания крови требуется большое количество крови (5–10 л). При этом быстро снижается численность паразитов, удаляются токсические продукты жизнедеятельности плазмодиев, восстанавливается уровень факторов свертываемости и тромбоцитов, снижается анемия. Этот метод реально применяется в практике. Однако обменную гемотрансфузию можно проводить только тогда, когда есть неинфицированная кровь и соответствующее оборудование.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание часто встречается у неиммунных лиц с тяжелой тропической малярией, протекающей в тяжелой форме, но редко наблюдается в эндемичных регионах. Учитывая возможный риск геморрагических осложнений, применение гепарина противопоказано. Наилучшим способом лечения диссеминированного свертывания является переливание эритроцитов и тромбоцитов (эритроцитарной массы, тромбоконцентрата). При избытке жидкости в организме можно прибегнуть к обменной трансфузии. В случаях снижения протромбинового индекса показано медленное внутривенное введение 10 мг витамина К. Такие средства, как аспирин и кортикостероиды, повышающие риск желудочно-кишечного кровотечения, вводить больным с тяжелой малярией не рекомендуется.

Гипогликемия осложняет течение малярии у беременных женщин и у больных с тяжелым течением заболевания. Поскольку гипогликемия может протекать бессимптомно или её проявления могут быть ошибочно приняты за другие симптомы малярии, необходимо постоянно контролировать уровень глюкозы крови, особенно у лиц из групп высокого риска. При возникновении любых подозрений на гипогликемию следует прибегнуть к пробному внутривенному введению 40% раствора глюкозы. У взрослых клиническое улучшение после введения глюкозы наблюдается чаще, чем у детей. Больным в бессознательном состоянии глюкозу можно вводить через назогастральный зонд. Внутривенное введение 40% глюкозы в целях повышения уровня глюкозы крови до нормы во всех случаях эффективно, по крайней мере, временно, но неоднократное введение такого раствора для устранения рецидивирующей гипогликемии может вызвать перегрузку сосудистого русла, гиперинсулинемию, гипокалиемию и ацидоз.

Исследования показали, что непрерывное внутривенное вливание препарата SMS 201-995, аналога соматостатина, обеспечивало эффективное блокирование индуцируемой хинином гиперинсулиемии. Такой же результат был получен с помощью более удобного введения этого препарата — одной подкожной инъекции. Этот подход представляется более привлекательным для лечения больных с избытком жидкости в организме и отёком легких.

В случаях злокачественного течения малярии с развитием острой почечной или печеночно-почечной недостаточности суточную дозу хинина уменьшают до 10 мг/кг вследствие кумуляции препарата и вводят растворы очень медленно — 20 капель в минуту. В начальный период острой почечной недостаточности (ОПН) назначают форсированный диурез, а при отсутствии эффекта и нарастании азотемии проводят гемодиализ или перитонеальный диализ, которые обычно дают хороший результат. В настоящее время успешно используются методы продлённой коррекции гомеостаза и детоксикации, в частности, продлённая вено-венозная ультрафильтрация, показавшая высокую эффективность при лечении больных с тяжёлыми и осложнёнными формами тропической малярии с полиорганной недостаточностью.

При развитии гемоглобинурийной лихорадки отменяют препарат, вызвавший гемолиз. Этиотропную терапию проводят хлорохином или препаратами группы артемизинина. Одновременно назначают глюкокортикостероиды (преднизолон 1–2 мг/кг), дезинтоксикационную терапию. При нарастании острой почечной недостаточности проводят указанные выше мероприятия по коррекции гомеостаза и детоксикации. Развившаяся тяжёлая анемия является показанием для проведения гемотрансфузий.

Разрыв селезенки развивается вследствие быстрого и значительного увеличения органа. Признаками разрыва являются острая боль с симптомами раздражения брюшины и внутреннего кровотечения. В таких случаях показано экстренное хирургическое вмешательство.

Лечение тяжёлой и осложнённой форм тропической малярии у детей проводят по общим принципам со взрослыми, но с учетом возрастных особенностей пациентов.

Тяжёлая тропическая малярия у неиммунных женщин, находящихся на третьем триместре беременности, прогностически неблагоприятна. Основным этиотропным препаратом для лечения является артемизинат с клиндамицином либо хинин с клиндамицином или монотерапия хинином (при отсутствии клиндамицина) в течение 7 дней. Беременным, наряду с этиотропной терапией, целесообразно применять фолиевую кислоту в терапевтических дозах. При внезапной потере сознания у

беременной женщины, получающей хинин, следует предполагать гипогликемию.

При развитии анемии с падением уровня гематокрита до 15–20% показано переливание крови. Поскольку в поздние сроки беременности при тропической малярии нарушается функция плаценты, а интенсивная паразитемия плаценты может угрожать жизни матери и плода, необходимо стимулировать родовую деятельность, ускорять вторую стадию родов посредством наложения щипцов или вакуум-экстрактора и даже кесарева сечения. До родов или сразу после них может развиваться острый отёк легких с резким повышением сопротивления периферических сосудов, сопровождающим отделение плаценты. Во избежание перегрузки сосудистого русла возмещение жидкости у женщин, находящихся в состоянии родов, следует проводить под строгим контролем.

Эффективность лечения малярии оценивают по трем градациям: ранняя неэффективность, поздняя неэффективность и эффективное лечение.

Ранняя неэффективность (РН):

- развитие клинических симптомов тяжелой малярии на 1-й, 2-й или 3-й день лечения на фоне паразитемии;
- температура тела выше 37,5°C на 2-й день лечения и увеличение уровня паразитемии по сравнению с уровнем до лечения;
- температура тела выше 37,5°C на 3-й день лечения при наличии паразитемии;
- паразитемия на 3-й день лечения от 25% по сравнению с уровнем паразитемии до лечения.

Поздняя неэффективность (ПН):

- развитие клинических симптомов тяжелой малярии при наличии паразитемии с 4-го по 28-й день от начала лечения при отсутствии признаков РН;
- температура тела выше 37,5°C при наличии паразитемии с 4-го по 28-й день лечения при отсутствии признаков РН.

Эффективность лечения:

- температура тела ниже 37,5°C и отсутствие паразитемии на 28-й день от начала лечения при отсутствии признаков РН и ПН.

Контроль эффективности лечения проводится путем исследования толстой капли крови с подсчетом числа паразитов в 1 мкл крови. Эти исследования выполняют ежедневно с 1-го по 7-й день от начала этиотропного лечения. При исчезновении паразитов в пределах этого периода дальнейшие исследования препаратов крови проводятся на 14-й, 21-й и 28-й день от начала лечения. При выявлении резистентности и, соответственно, неэффективности лечения противомалярийный препарат заменяют на препарат другой группы, и исследование крови вновь повторяют по схеме, указанной выше.

За больными, перенесшими тропическую малярию, рекомендуется установить диспансерное наблюдение в течение 1 – 1,5 мес. и с интервалом 1 – 2 недели проводить паразитологическое исследование крови. Диспансеризация больных, перенесших малярию, вызванную *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*, должна проводиться в течение 2 лет. Любое повышение температуры у этих лиц требует лабораторного исследования крови с целью обнаружения малярийных плазмодиев.

Литература

1. Кондрашин, А.В. Международный конгресс по элиминации малярии (25–27 января 2012 г., Киш, Иран) / А.В. Кондрашин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2012. - № 3. - С. 61–63.
2. Лучшев, В.И. Малярия / В.И. Лучшев, А.М. Бронштейн // Российский медицинский журнал. — 2010. — № 2. — С. 1–46.
3. Попов, А.Ф. Тропическая малярия у неиммунных лиц (диагностика, патогенез, лечение, профилактика): дис. ... д-ра мед. наук / А.Ф. Попов. — М: ММА им. И.М. Сеченова, 2000. — 236 с.
4. Попов, А.Ф. Современное лечение малярии / А.Ф. Попов, В.П. Сергиев, В.А. Иванис // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2003. — № 4. — С. 17–20.
5. Попов, А.Ф. Малярия / А.Ф. Попов, А.К. Токмалаев, Н.Д. Никифоров. — М: Изд-во РУДН, 2004. — 272 с.
6. Попов, А.Ф. Тропическая малярия у беременных женщин / А.Ф. Попов, В.П. Чирков, Н. Лама // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2002. - № 3. — С. 56–58.
7. Сергиев, В.П. Церебральная малярия / В.П. Сергиев, А.Ф. Попов, В.П. Чирков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — № 2. — С. 58–62.
8. WHO. Guide lines for the treatment of malaria / World Health Organization: Geneva, 2006. — 261 p.
9. WHO. Guide lines for the treatment of malaria. 2nd edition / World Health Organization: Geneva, 2010. — 141 p.
10. World Malaria Report: 2011/ WHO, Geneva. - 2011.

References

1. Kondrashin AV. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3.
2. Luchshev VI, Bronshteyn AM. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2010; 2:41-6.
3. Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236P. Russian.
4. Popov AF, Sergiyev VP, Ivanis VA. Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal. 2003; 4: 17 – 20.
5. Popov AF, Tokmalayev AK, Nikiforov ND. Malaria. Moscow: RUDN; 2004. 272p.
6. Popov AF, Chirkov VP, Lama N. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2002; 3: 56-8.
7. Sergiyev VP, Popov AF, Chirkov VP. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2005;2: 58-62.
8. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. Geneva: World Health Organization; 2006. 261 P.
9. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2010. 141 P.
10. World Malaria Report: 2011. Geneva: WHO; 2011.

Автор:

Попов Александр Фёдорович — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-704-56-20, e-mail: doctor.popov@mail.ru