

ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ ПРИ МАЛЯРІЇ

В. І. Трихліб

Головний військово-медичний клінічний центр «ГВКГ» МО України, Київ

Резюме. У статті приведений огляд літератури стосовно патогенезу малярії, підходів до інфузійної терапії та приведені дані аналізу історій хвороб хворих на малярію.

Ключові слова: малярія, патогенез, інфузійна терапія, Реосорбілакт.

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МАЛЯРИИ

В. И. Трихлеб

Резюме. В статье приведен обзор литературы относительно патогенеза малярии, подходов к инфузионной терапии и приведены данные анализа историй болезней больных малярией.

Ключевые слова: малярия, патогенез, инфузионная терапия, Реосорбилакт.

INFUSION THERAPY IN MALARIA MANAGEMENT

V. I. Trykhlіb

Summary. The literature review on pathogenesis, requirement to infusion therapy is presented in the article and malaria case reports are also given.

Keywords: malaria, pathogenesis, infusion therapy, Reosorbilact.

Адреса для листування:

Трихліб Володимир Іванович

канд. мед. наук

Головний військово-медичний клінічний центр

"ГВКГ" МО України

01011, Київ, вул. Госпітальна 18

Щорічно в Україні реєструють випадки захворювань на малярію і при чому постійно випадки пізнього звернення за медичною допомогою. В зв'язку з чим у хворих розвивається тяжкий перебіг хвороби та різноманітні ускладнення, які можуть приводити до летального наслідку. Також цьому сприяє відсутність в Україні сучасних протималярійних препаратів, в зв'язку з тим, що спостерігається розширення регіонів, де існують резистентні форми збудників малярії.

Якщо, при легких формах та паразитоносійстві можна обійтись при лікуванні без інфузійної терапії, то при середньотяжких та тяжких формах, інфузійна терапія є обов'язковим атрибутом терапії.

Вважається, що більш тяжкий перебіг малярії спостерігається при малярії, яка викликана збудником тропічної малярії, але в останні роки спостерігається зростання кількості випадків тяжкого перебігу і при інших формах малярії. Від тропічної малярії щорічно вмирає біля 1,5–2,7 млн осіб і переважно в країнах тропічної Африки і особливо серед дітей, молодших 5 років. В той же час летальні випадки зустрічаються і в країнах Європи, що пов'язане зі зростанням міграції населення в ендемічні країни, знехтуванням питаннями профілактики, низькою настороженістю відносно можливості захворювання на малярію та в результаті чого пізнім зверненням за допомогою. А коли хворі звертаються за допомогою, у них вже розвинулись порушення функції різноманітних органів і тому вже буває важко надати адекватну та ефективну допомогу навіть у відділеннях, які оснащені сучасним обладнанням і персонал володіє всіма методами лікування.

Тому на даний час вчені з різних країн постійно вивчають патогенетичні механізми малярії, підходи до питань лікування з метою покращання результатів.

Патогенез при малярії дуже складний і навіть на даний час не зовсім зрозумілий. В патогенезі малярії важливе місце займають: руйнування еритроцитів за рахунок тканинних форм мерозоїтів, які проникають до еритроцитів, де вони проходять подальший розвиток (період еритроцитарної шизогонії) та після подальшого розвитку в них їх руйнують і в кров попадають продукти метаболізму паразитів, різноманітні розчинені антигенні компоненти, денатуровані білки, фрагменти еритроцитів, в крові збільшується вміст біологічно активних речовин.

Під час надходження в кров цих продуктів розвивається малярійний приступ, який може розвинути при різному рівні паразитемії — при наявності як десятків, так і сотень, тисяч паразитів. Тобто поява нападів малярії залежить від особливостей людини. Під час малярійних приступів, під час ознобу, спостерігається генералізоване звуження периферичних судин, а під час підвищення температури тіла їх різке розширення. В цей час спостерігається продукція кінінів та інших речовин (гістаміну, калікреїн-кінінового комплексу та ін.), які підвищують проникливість судинної стінки, що сприяє виходу у навколосудинний простір рідини, білків, що в свою чергу сприяє підвищенню в'язкості крові та уповільненню кровообігу. Все це призводить до порушення мікроциркуляції крові, водно-електролітних розладів, ураження вегетативної нервової системи. В зв'язку з розладами в системі кровообігу, збільшенням проникності клітинних мембран, гормональним дисбалансом виникають порушення функції різних органів. Як вважається, все це є результатом неспецифічних патологічних реакцій.

Розвитку важких, злоскісних форм тропічної малярії сприяють особливості *P. falciparum* — розвиток плазмодіїв даного збудника відбувається у капілярах внутрішніх органів, де відбувається

скупчення еритроцитів та паразитів. При тяжкій тропічній малярії основним механізмом розвитку ускладнень є секвестрація інвазованих еритроцитів у судинах внутрішніх органів, адгезія їх до ендотелію судин, формування розеток, зменшення здатності еритроцитів до деформації, створення біоактивних молекул із запальними реакціями організму (вони включають цитокіни, продукцію хемокіна та ін.), все це веде до порушення мікроциркуляції, внаслідок чого — до гіпоксії тканин, анаеробного гліколізу з накопиченням молочної кислоти [1]. В патогенезі має місце і те, що *P. falciparum* можуть створювати розетки також і з неінфікованими еритроцитами [2]. Створення розеток — це властивість плазмодіїв *P. falciparum* [3]. На даний час є позитивна кореляція між розетками та паразитемією. Розетки сприяють збільшенню паразитемії, виживанню збуднику, полегшують інвазію, сприяють порушенню імунітету, що в свою чергу приводить до більш високої паразитемії та тяжкого перебігу малярії. Вони дозволяють мерозоїтам пересуватись від зруйнованих еритроцитів до неінфікованих, які створюють розетку, не проходячи через плазму крові. В той же час ряд дослідників не виявили різниці у створенні розеток з інфікованих та неінфікованих паразитами еритроцитів [4]. А. Celada та співавтори висловлюють гіпотезу про те, що розетки виступають як «укриття» для уражених еритроцитів від фагоцитарних клітин та антитіл [5].

Позитивну кореляцію між рівнем паразитемії та розетками визначили у хворих в Таїланді, Папуа-Новій Гвінеї, в той же час ніякої значної кореляції не виявили в Гамбії [6, 7]. Встановлена позитивна кореляція між тяжкістю хвороби та рівнем формування розеток [8, 9]. Це реєструють в країнах Африки, але в Південно-східній Азії [10] та Папуа-Новій Гвінеї [7] така асоціація не відмічена. У дітей розетки уражених еритроцитів викликають більшу обструкцію для капілярного кровотоку, ніж розетки з неінфікованими еритроцитами. Погіршенню кровообігу сприяють зміни оболонки уражених еритроцитів — утворення шишковидних виростів, за допомогою яких при антигенній спорідненості еритроцити прилипають до ендотелію капілярів, фагоцитів та об'єднуються між собою, утворюючи конгломерати (Miller et al., 1971; Aikawa et al., 1975; Kilejian et al., 1977, Лобан К. М., Полозок Е. С., 1983). Також зміна форми еритроцитів, коли вони стають ригідними, непіддатливими також сприяє сильному опору кровообігу (Miller et al., 1972). При значній кількості уражених еритроцитів, зміні в системі згортання відбувається поява «сладжів» (агрегатів уражених еритроцитів у судинах внутрішніх органів з трофозоїтами та шизонтами, що розвиваються, які склеюються нитками фібрину) із закупоркою термінальних судин (Knisely, 1945, 1964; Edingron, 1969, Лобан К. М., Полозок Е. С., 1983).

Генералізоване звуження периферичних судин під час ознобу та їх розширення під час жару спри-

яють збільшенню продукції кінінів та інших речовин, які підвищують проникність судинної стінки. В результаті, через уражений ендотелій в навколосудинний простір виходить рідина, протеїни, що призводить до підвищення в'язкості крові та уповільнення кровообігу з розвитком стазу. Ще в 1946 р. Є. М. Тарєєв відмітив, що при малярії відбувається ураження стінок судин, особливо капілярів, що сприяє стазу крові, виникненню конглотаційних еритроцитарних тромбів, підвищенню пермеабільності кровотканинного бар'єру, що приводить до серйозного запалення в печінці, аноксії паренхіматозних клітин, некробіотичних змін.

У патогенезі тяжких форм малярії значну увагу надають і порушенням в системі гемостазу. За рахунок тромбопластичних речовин, які виникають під час гемолізу, посилюється гіперкоагуляція. На тлі виражених порушень мікроциркуляції розвивається дисеміноване внутрішньосудинне згортання. Порушення в системі гемостазу виникають внаслідок гемолізу, вивільнення тромбопластичних речовин та активації калікреїн-кінінового комплексу, зменшення утворення факторів згортання у печінці (Butler et al., 1973) або підвищеного їх використання (Devakul et al., 1966; Jagoovesama, 1969). Відбувається зменшення числа тромбоцитів, зниження протромбінового індексу, підвищення рівня фібриногену та продуктів його метаболізму. Дані зміни, на думку Mantumba та співавторів (1979), є передвісниками тяжкої коагулопатії споживання. В той же час Edington та Gilles (1969) у померлих та в експерименті не виявили інтенсивного внутрішньосудинного згортання, яке могло бути причиною порушення мікроциркуляції. В той же час Petchclai та співавтори (1975), Sheehy (1975) не вважали дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) важливою проблемою при злаякісній малярії. К. М. Лобан, Е. С. Полозок (1983), Маєграїт (1976) вважають, що ДВЗ не є основним патологічним процесом, а є наслідком розвитку паразитарних тромбів та порушення біохімізму крові [11].

Гостра малярія часто пов'язується з тромбоцитопенією у неімунних дорослих і дітей. У той же час, за даними ряду авторів, виражена тромбоцитопенія реєструється рідко, з тромбоцитопенією у неімунних дорослих і дітей рідко пов'язуються геморагічні прояви, прояви ДВЗ синдрому. Однак, за останніми даними ВООЗ, тромбоцитопенія входить до критеріїв тяжкої малярії. При гістопатологічному дослідженні дітей, які померли від малярії, встановлено скупчення в судинній системі тромбоцитів з інфікованими та неінфікованими еритроцитами. Уражені еритроцити можуть прилипати до тромбоцитів. Зі скупченням тромбоцитів та уражених еритроцитів пов'язана тяжкість хвороби. А. Kreil та співавтори вказують, що під час малярії збільшується деструкція тромбоцитів, зменшується тривалість їх життя [12], що пов'язується з дифузною секвестрацією тромбоцитів, а не за рахунок переважного кліренсу се-

лезінки і печінки [13]. В той же час інші автори тромбоцитопенію пов'язують зі спленомегалією та циркулюючими імунними комплексами. На рівень продукції тромбоцитів у хворих з гострою тропічною малярією впливають зміни у кістковому мозку (мегакаріоцитів) [14]. У патогенезі тромбоцитопенії під час запальної реакції відіграють роль цитокіни. В дослідженнях на мишах встановлений зв'язок між тромбоцитопенією та фактором некрозу пухлини. Встановлена кореляція тромбоцитопенії з високим рівнем інтерлейкіну (IL)-10, але не з рівнем паразитемії *P. falciparum* та інших цитокінів. Автори вказували, що є дані, що IL-10 може безпосередньо викликати тромбоцитопенію [15].

Одним із проявів малярії є розвиток анемії, яка впливає на постачання кисню до тканин органів. У патогенезі анемії при малярії мають місце декілька факторів: внутрішньо-судинний гемоліз інфікованих еритроцитів (значна кількість їх руйнується під час шизогонії), різко посиленій фагоцитоз клітинами ретикулоендотелію селезінки як інфікованих, так і неінфікованих еритроцитів, секвестрація еритроцитів, які містять в собі зрілих паразитів у кістковому мозку, пригнічення кісткового мозку (що має зворотний характер). На тяжкість анемії впливають інтенсивність паразитемії та тривалість хвороби. Зниження рівня гемоглобіну може спостерігатися і після зникнення паразитів з периферичної крові. Причиною цього може бути підвищена кроворуйнуюча функція ретикуло-ендотеліальної системи, особливо гіперплазованої селезінки. Розвиток гіперспленізму також впливає на прогресування лейкопенії та тромбоцитопенії. Іншою причиною тяжкої анемії є автоімунні процеси. Внаслідок створення імунних комплексів відбувається гемоліз неінфікованих еритроцитів. Після зникнення паразитів причиною підтримання анемії є пригнічення кісткового мозку (Srichaikul et al., 1967; Woodruff et al., 1979). В країнах Африки анемію пов'язують також з дефіцитом заліза та фолієвої кислоти у харчовому раціоні. Гострий гемоліз може бути також спровокований призначенням медикаментозних препаратів, перш за все хініну.

За рахунок порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії в різних органах при тропічній малярії розвиваються прояви дисфункції різного рівня, від субклінічної до виразної недостатності органів. Знижена перфузія відіграє важливу роль в летальності при малярії.

Warrell та співавтори вказують, що мозковий кровотік у хворих з церебральною малярією в межах норми, споживання кисню мозком та артеріовенозна різниця в кисні були незначні [16]. У той же час, за даними Ньютон та співавторів, швидкість мозкового кровотоку збільшується на 30 % у дітей з церебральною малярією [17]. Навпаки, Kampfl та співавтори встановили, що у хворих людей центральна напівсферична перфузія і насиченість киснем зменшені й вони корелювали з

клінічною картиною. Місцева мозкова недостатня перфузія викликає місцеві метаболічні зміни, які можуть захистити від місцевої недостатньої перфузії, та на перших етапах процес є зворотним. Вважають, що зменшення метаболічної активності є адаптаційним механізмом до зниженого капілярного кровообігу в мозковій тканині, що може бути викликано дією оксиду азоту або іншими цитокінами [18].

Гіпоксія може сприяти збільшенню продукції оксиду азоту. Серед інших причин гіпоксії виділяють наступні: інтрапульмонарна невідповідність перфузії та вентиляції, гіповентиляція, виражена анемія, при цьому неадекватна перфузія тканин є найбільш важливою причиною гіпоксії. Гіпоксія більш розповсюджена серед дітей з наявністю судома, ніж без них; летальність значно більша у дітей з порушенням свідомості, яка була пов'язана з гіпоксією. До погіршеної оксигенації тканини та ацидозу призводить також анемія.

Гіпоглікемія є важливим компонентом у патології тропічної малярії. Вона розвивається внаслідок зниження глюкогенезу у печінці, збільшення споживання глюкози паразитами, стимуляції секреції інсуліну через гіперінсулінемію після призначення хініну. Вона, як правило, супроводжується ацидозом з накопиченням молочної кислоти в тканинах, що також підвищує ймовірність летальному наслідку.

При тропічній малярії часто розвиваються тяжкі або фатальні ускладнення: церебральна малярія, гіпоглікемія, гостра ниркова недостатність, гостра печінкова недостатність, респіраторний дистрес-синдром та ін. В той же час, як вказують ряд дослідників, багато змін, які виникають в органах при малярії на ранніх етапах захворювання, мають зворотний характер.

При найбільш тяжкій формі тропічної малярії — церебральній — в патогенезі суттєве значення має секвестрація. Уражені еритроцити йдуть з вільної циркуляції та переважно розташовуються в судинах мікроциркуляції життєво важливих органів (мозку, легень, шлунково-кишкового тракту, серця), де проходять різні стадії розвитку. Раніше вважалося, що секвестрація визначається тільки на рівні капілярів. В даний час показано, що вона може спостерігатися і в венулах мозку. Кількісні клініко-морфологічні зіставлення дозволили підтвердити зв'язок між секвестрацією інфікованих еритроцитів і вираженістю клінічних проявів захворювання. Разом з тим, секвестрація еритроцитів може спостерігатися і при відсутності клінічної картини мозкової коми. Є дані, що секвестрація сильніше виражена в білій речовині мозку в порівнянні з сірим, а в мозочку сильніше в порівнянні з півкулями. Очевидно, що ключову роль у взаємодії між плазмодіями і речовиною мозку відіграють ендотеліальні клітини. Вельми характерними для церебральної малярії є їх зміни у вигляді дегенерації, гіперплазії і некрозу, найбільш часто саме в тих зонах, де спостеріга-

ються крововиливи і гранульоми. Причини таких змін можуть бути досить різноманітними і точно не вивчені. Крім перерахованих змін при церебральній малярії також описують ділянки ішемічних некрозів нервових клітин і периваскулярний набряк.

Збільшення печінки, селезінки відбувається за рахунок гострого кровонаповнення, підвищення реакції ретикуло-ендотеліальної системи на продукти розпаду еритроцитів, токсини плазмодіїв. Порушення кровообігу сприяє розвитку дистрофічних та некротичних змін гепатоцитів, підвищенню АлАТ, АсАТ, порушенню пігментного обміну. Мікроциркуляторні розлади в легенях проявляються розвитком бронхіту, пневмонії. Гострий набряк легень — це одне з найтяжчих ускладнень малярії, яке часто призводить до летального наслідку. Він може розвинути через декілька днів після навіть адекватної терапії. Внаслідок секвестрації лейкоцитів у легневих капілярах, порушення кровообігу з підвищенням проникності клітинних мембран та капілярів за рахунок виділення ендотоксинів, серцево-судинної недостатності виникає гострий набряк легень. В той же час інші автори вважають, що він виникає внаслідок неадекватної терапії — внутрішньовенного введення значної кількості рідини. Це знаходить підтвердження в тому, що після інтенсивної трансфузійної терапії це зустрічається доволі часто. В той же час у старих джерелах це ускладнення описано рідко (Brooks et al., 1968; Winslow et al., 1971; Hall, 1977). За даними літератури, набряк легень спостерігається у 50 % вкрай тяжких хворих (безнадійних), тоді як у тих, хто вижив — в 5 %. За даними в'єтнамських дослідників, порушення органів дихання у тяжких хворих спостерігалось у 42,2 %, у тих, хто вижив — у 14,5 %.

На даний час передбачається, що при тяжкій малярії на неадекватність дихання може впливати патологічна дисфункція дихальних центрів. Патогенез повністю не зрозумілий. При церебральній малярії спостерігається набряк головного мозку, що виникає в результаті порушення перфузії судин ураженими еритроцитами, хоча вклинення — текторальне та у великий потиличний отвір при аутопсії в ендемічних областях зустрічаються рідко. В той же час мозковий набряк спостерігається значно частіше у вкрай тяжких хворих в європейських країнах. Як вважають, цьому може сприяти наявність перехідної гіперкапнії. За наявності ацидозу компенсаторно виникає гіпервентиляція. Низький рівень PaCO_2 підтримує мозкову вазоконстрикцію. Короткочасна затримка вуглекислого газу приводить до розширення мозкових судин, що сприяє підвищенню внутрішньомозкового тиску.

Надниркова недостатність, порушення мікроциркуляції, клітинного дихання можуть приводити до гострої ниркової недостатності. Ураження наднирників з розвитком гострої надниркової недостатності є головною причиною розвитку

алгідної форми малярії, чому також сприяє гострий судинний колапс внаслідок швидкого перерозподілу та скупчення крові в судинах черевної порожнини через паретичний їх стан або інтенсивне зневоднення з гіповолемією (Гонгаева А. А., 1953; Vachon et al., 1974).

Ниркова недостатність при малярії є багатофакторною за походженням, але, як правило, зворотною. Ішемічний гострий тубулярний некроз є найбільш розповсюдженою причиною гострої ниркової недостатності (ГНН) при тропічній малярії. Як вважають вчені Оксфордського університету, ГНН може бути обумовлена рядом чинників: гіповолемією, дуже великим гемолізом, ДВЗ або погіршенням капілярного кровообігу через значне ураження еритроцитів паразитами [19]. Головні механізми ниркового ураження є судинні. Дослідження гемодинаміки та транспорту крові привели доказ зниженого ниркового кровотоку та доставки кисню [20]. Дослідники встановили, що розумна інфузійна терапія у дітей (більш ніж 80 мл/кг/добу) суттєво вплинула на летальність при малярії (12,8 %) і була нижче, ніж в інших країнах Африки, хоча і змушувала хвилюватись через можливість розвитку кардіогенного шоку та мозкового набряку. За даними літератури, ранне переведення хворого з ГНН на гемодіаліз з ультрафільтрацією сприяє суттєвому зниженню рівня летальності.

В той же час гострий некроз скелетних м'язів також може, хоч і є нечастою причиною, викликати ГНН при малярії. При тропічній малярії описано декілька випадків гострого некрозу скелетних м'язів, які ускладнились ГНН [21]. Гострий некроз скелетних м'язів, як вважають дослідники — результат секвестрації еритроцитів, уражених плазмодіями, в капілярах поперечносмугастих м'язів, що викликали порушення мікроциркуляції. Також Sinniah R. зі Lye W. приводять дані про те, що *P. falciparum* можуть викликати міозит з міоглобінурією [22].

Внаслідок порушень у функціонуванні органів відбувається розвиток ацидозу, який суттєво впливає на летальність (до 15 % летальних наслідків). З несприятливим наслідком, тяжким перебігом пов'язують результати зниженої перфузії тканин органів: наявність ацидозу, гіпотензії, збільшеного рівня креатиніну, а також гіповолемії, анемії. Допоміжними даними, які також важливі у передбаченні фатального результату і розцінені як частина клінічної картини септичного синдрому, є: гіпоксія, гіпоглікемія, порушення балансу електролітів. У 84 % смертельних випадків у дітей були прояви шоку, основними змінами при якому були: підвищений креатинін, біохімічні та клінічні прояви ацидозу, збільшений час кровотечі. При тяжкому ацидозі порушуються основні ферментативні процеси та фізіологічні механізми, що суттєво впливає на скоротливість міокарду, артеріальний та венозний тонус, що в свою чергу погіршує перфузію.

Гіперкаліємія є також одним з факторів летального наслідку. Ацидоз також впливає на рівень сироваткового калію, через клітинний обмін водою і калію, через зниження виділення нирками. В етіології ацидозу при тяжкій малярії значна увага вчених приділяється рівню молочної кислоти, але ацидоз тільки частково пов'язаний з молочною кислотою.

З урахуванням того, що в патогенезі малярії значне місце займає порушення мікроциркуляції, то при лікуванні цьому стану приділяють велике значення. Відомо, що ритми потоку еритроцитів по мікроциркуляторному руслу залежать від притоку та відтоку. В капілярах відбуваються обмінні процеси, котрі характеризуються особистими ритмами коливань кровообігу. Важливе місце в діагностиці розладу мікроциркуляції має аналіз співвідношення активних та пасивних модуляцій тканинного кровотоку. Активний механізм модуляції кровотоку в системі мікроциркуляції обумовлений ендотеліальною активністю, нейрогенною та міогенною активністю прекапілярних вазомоторів. Пасивний механізм модуляції включає 2 фактори, котрі синхронізовані з кардіо- та дихальними ритмами.

Для вивчення стану мікроциркуляції у хворих на малярію нами були проведені обстеження за допомогою методу лазерної доплеровської флоуметрії на апараті ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА» РФ) у 8 хворих на тропічну малярію, 16 реконвалісцентів після малярії та 21 паразитоносій. У 3 хворих з тяжким перебігом була знижена мікроциркуляція, реактивність судин коливалась від зниженої до значно підвищеної; у 4 — ознаки артеріоло-венозного шунтування, у 3 — ознаки спазму судин, у 5 — реєструвався спастичний тип або змішаний з елементами спастичного (переважно при тяжкому перебігу), при легкому та середньотяжкому — нормоциркуляторний з елементами гіперемійного. У 6 реконвалісцентів після тропічної малярії мікроциркуляція була підвищена, у 6 — знижена, у 3 — в нормі; реактивність судин у 9 осіб була в нормі, у 4 — знижена, у 2 — підвищена, у 12 — зберігались ознаки артеріоло-венозного шунтування, у 4 — спастичний тип мікроциркуляції, у 8 — змішаний (у 2 — з елементами гіперемійного, у 6 — з елементами застійного). У 9 «паразитоносіїв» збудника тропічної малярії була підвищена мікроциркуляція, у 7 — в нормі; у 8 — змішаний гіперемійний з елементами застійного або спастичного.

Тобто наведені дані свідчать про розлад мікроциркуляції у обстежених хворих, тому при їх лікуванні слід звертати увагу на препарати, котрі покращують мікроциркуляцію. Згідно рекомендації ВООЗ (2000 р.) стосовно лікування хворих на тяжку форму малярії пропонується:

1) При комі (церебральній малярії) слід підтримувати прохідність дихальних шляхів; виключити інші причини коми (наприклад, гіпоглікемія, бактеріальний менінгіт). Уникати призначення

таких препаратів, як кортикостероїди, гепарин та адреналін.

- 2) При судомах — підтримувати прохідність дихальних шляхів; лікування діазепамом внутрішньовенно (0,15 мг/кг маси тіла) або ректально (0,5 мг/кг маси тіла), або внутрішньом'язово паральдегід (0,1 мл/кг маси тіла).
- 3) При тяжкій анемії переливання еритроцитарної маси, відмитих еритроцитів.
- 4) При гострій нирковій недостатності — виключити зневоднення; підтримувати строгий баланс рідини, проводити діаліз, коли необхідно.
- 5) При гіпоглікемії дають ін'єкції 50 % декстрази по 50 мл (1 мл/кг маси тіла для дітей) з наступним вливанням 5 або 10 % розчину декстрази.
- 6) При метаболічному ацидозі — виключити або лікувати гіпоглікемію, гіповолемію і грамнегативний сепсис. Призначають ізотонічний сольовий розчин по 20 мл/кг маси тіла швидко або переливання еритроцитарної маси по 10 мл/кг маси тіла, якщо рівень гемоглобіну менше 5g/dl.
- 7) При гострому набряку легенів запобігати надмірній регідратації, дача кисню, якщо набряк легенів пов'язаний з надмірною гідратацією, припинити внутрішньовенне введення рідини, дають сечогінні (фуросемід по 40 мг внутрішньовенно) або можна зробити кровопускання в кількості 3 мл/кг крові.
- 8) При шоку слід виключати грамнегативний сепсис, зробити бакпосів на стерильність, введення препаратів, які впливають на порушену гемодинаміку.
- 9) При спонтанній кровотечі і коагулопатії — переливання еритроцитарної маси, свіжозамороженої плазми, вітамін К, 10 мг внутрішньовенно.
- 10) При гіпертермії жарознижуючі (парацетамол 15 мг/кг маси тіла), фізичні методи охолодження (холодне обтирання, обдування повітрям).
- 11) При гіперпаразитемії — швидке призначення ефективних протималярійних препаратів.
- 12) При малярійній гемоглобінурії — продовжити лікування малярії, переливання еритроцитарної маси за необхідністю.
- 13) При аспіраційній пневмонії — призначення парентеральних препаратів, призначення антибактеріальних препаратів, зміна положення пацієнта, оксигенотерапія [23].

З урахуванням вище викладеного при лікуванні хворих на тяжку форму малярії значну увагу приділяють патогенетичній терапії. В ній з урахуванням питань патогенезу слід розглядати і можливість застосування Реосорбілакту. Реосорбілакт — це комплексний інфузійний препарат, основу якого складає ізотонічний (6 %) розчин сорбітолу, натрію лактат і електроліти в збалансованому складі. Реологічний ефект препарату пов'язаний з його гемодилуційною дією і зменшенням в'язкості плазми. Він зменшує агрегаційну здатність тромбоцитів, за рахунок чого

може бути застосований в профілактиці мікротромбоутворення. Препарат швидко метаболізується (протягом 24 год) [24, 25]. Реосорбілакт підвищує осмотичний тиск плазми, за рахунок чого забезпечує додатковий приплив у судинне русло інтерстиціальної рідини і зниження гематокристу (гемодилуційний ефект). Встановлений вплив Реосорбілакту на газовий склад і кислотно-основний стан крові у хворих ідіопатичним фіброзуючим альвеолітом. Вплив на кислотно-основний стан крові при метаболічному ацидозі, пов'язується з метаболізмом лактату натрію. Лактат натрію швидко окисляється в печінці до вугільної кислоти. Натрій, який вивільнюється, швидко вступає в реакцію із вугільною кислотою, утворюючи бікарбонат натрію [26]. Заданими М. В. Миндюк та співавторів (1995), препарат показав високу ефективність у хворих із некомпенсованим метаболічним ацидозом [27]. Після введення Реосорбілакту спостерігалася нормалізація рН крові, збільшення вмісту бікарбонатів, надлишку буферних основ.

З урахуванням позитивного впливу на реологічні та інші властивості крові Реосорбілакт призначають хворим з хронічним легеневи́м серцем [27]. Також встановлений позитивний ефект препарату на кардіогемодинамічні та мікроциркуляторні параметри у хворих на хронічну хворобу нирок як із збереженою їх функцією, так і з наявністю хронічної ниркової недостатності [28, 29]. Отриманий позитивний ефект від застосування Реосорбілакту як засобу інфузійної терапії у хворих на хронічні гепатити та цирози з печінковою недостатністю [30]. Також визначений виражений дезінтоксикаційний ефект препарату, його добрі можливості щодо відновлювання водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану, покращання агрегатного стану крові, мікроциркуляції, гемодинаміки, функції нирок, печінки та інших органів. Реосорбілакт відновлює об'єм циркулюючої крові, стимулює діурез, перистальтику кишечника, корегує метаболічний ацидоз та нормалізує енергетичний баланс організму [31, 32]. В своїх дослідженнях В. В. Гебеш та Д. М. Дудар отримали позитивний ефект від Реосорбілакту при лікуванні хворих лептоспірозом і менінгітом різної етіології. Він сприяє більш швидкій нормалізації показників водно-електролітного балансу, кислотно-лужного стану й регресії клінічних проявів захворювань [33]. Ці автори відмічають також позитивний ефект Сорбілакту, з посиланням на М. Е. Поліщук та співавторів (2002), Ю. І. Фещенка (2002), при лікуванні хворих нейрохірургічного профілю з синдромом внутрішньочерепної гіпертензії, у пульмонологічній практиці за рахунок покращання мікроциркуляції, реологічних властивостей крові, зменшення інтоксикації, нормалізації водно-електролітного балансу та нейтралізації алергічного компоненту, ліквідації проявів побічної дії медикаментів. Ж. І. Возіанова та А. М. Печінка, з посиланням на

ряд авторів, вказують на добрий ефект застосування Реосорбілакту при лікуванні опіків, отруєнь, травматичного, геморагічного шоку, хвороб печінки, корегуванні метаболічного ацидозу, вплив на тромбоцитарну ланку гемостазу, функціональний стан мікроциркуляторного русла при хронічних захворюваннях легень, пневмонії, деструктивних формах гострого панкреатиту в стадії токсемії та поліорганної недостатності, при менінгококовій інфекції та при набряку головного мозку [34].

Нами у 146 хворих на тропічну малярію середнього та тяжкого ступеня з метою проведення дезінтоксикації, покращання реологічних показників крові в комплексній терапії застосовано інфузійну дезінтоксикаційну терапію. Середній об'єм рідини, що вводили внутрішньовенно за добу складав ($1091,95 \pm 448,30$) мл (мінімально — 500 мл, максимально — 3000). Хворі з гектичною лихоманкою (30 осіб) в середньому на добу отримували ($1206,7 \pm 467,3$) мл (мінімально — 500 мл, максимально — 2500), 116 хворих з фебрильною лихоманкою — ($1053,0 \pm 449,3$) мл (максимально — 500 мл, максимально — 3000). Тривалість внутрішньовенної інфузійної терапії була ($2,7 \pm 1,2$) доби (мінімально — 1,2 доби, максимально — 7,0).

До складу інфузійної терапії входили: 200 мл Реосорбілакту, 5 % розчин глюкози, 0,9 % розчин натрію хлориду, розчин Рінгера. Завдяки специфічній терапії та такому складу та об'єму інфузійної терапії отримали позитивний клінічний ефект у хворих на середньотяжку та тяжку неускладнену форму тропічної малярії за відсутності різноманітних ускладнень, в тому числі — перевантаження серця, РДС-синдрому та набряку легень.

На тлі терапії середня тривалість фебрильної лихоманки була ($1,67 \pm 1,1$) дня (мінімально — 1,0 дня, максимально — 8,0), гектичної — ($1,27 \pm 0,8$) дня (мінімально — 1,0 дня, максимально — 5,0).

На даний час продовжуються дослідження щодо вивчення впливу різноманітних розчинів на стан мікроциркуляції у хворих на малярію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Claire, L. Clinical features and pathogenesis of severe malaria / L. Claire, J. G. Mackintosh, B. Marsh, K. Marsh // *Trends Parasitol.* — 2004. — V. 20, Is. 12. — P. 597–603.
2. Wahlgren, M. Why do Plasmodium falciparum-infected erythrocytes form spontaneous erythrocyte rosettes— / M. Wahlgren, J. Carlson, R. Udomsangpetch, P. Perlmann // *Parasitol. Today.* — 1989. — V.5. — P.183–185.
3. Rowe, J. A. Short report: positive correlation between rosetting and parasitemia in P. falciparum clinical isolates / J. A. Rowe, J. Obiero, K. Marsh, A. Raza // *J. Trop. Med. Hyg.* — 2002. — V. 66, N 5. — P.458–460.
4. Clough, B. The role of rosetting in the multiplication of Plasmodium falciparum: rosette formation neither enhances nor targets parasite invasion into uninfected red cells / B. Clough, F. A. Atilola, G. Pasvoi // *Br. J. Haematol.* — 1998. — V. 100. — P. 99–104.
5. Celada, A. Opsonic activity of human immune serum on in vitro phagocytosis of Plasmodium falciparum infected red blood cells by monocytes / A. Celada,

- A. Cruchaud, L. H. Perrin // Clin. Exp. Immunol. – 1982. – V. 47. – P. 635–644.
6. Carlson, J. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies / J. Carlson, H. Helmsby, A. V. Hill et al. // Lancet. – 1990. – V. 336. – P. 1457–1460.
7. al-Yaman, F. Human cerebral malaria: lack of significant association between erythrocyte rosetting and disease severity / F. al-Yaman, B. Genton, D. Mokela et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1995. – V. 89. – P. 55–58.
8. Carlson, J. Human cerebral malaria: association with erythrocyte rosetting and lack of anti-rosetting antibodies / J. Carlson, H. Helmsby, A. V. Hill et al. // Lancet. – 1990. – V. 336. – P. 1457–1460.
9. Rowe, A. Plasmodium falciparum rosetting is associated with malaria severity in Kenya / A. Rowe, J. Obeiro, C. I. Newbold, K. Marsh // Infect. Immun. – 1995. – V. 63. – P. 2323–2326.
10. Ho M. Rosette formation of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes from patients with acute malaria / M. Ho, T. M. Davis, K. Silamut et al. // Infect. Immun. – 1991. – V. 59. – P. 2135–2139.
11. Лобан, К. М. Малярія / К. М. Лобан, Е. С. Полозок // М.: Медицина, 1983. – 224 с.
12. Kreil, A. Thrombopoietin in Plasmodium falciparum malaria / A. Kreil, C. Wenisch, G. Brittenham et al. // Br. J. Haematol. – 2000. – V. 109. – P. 534–536.
13. Karanikas, G. Platelet kinetics and scintigraphic imaging in thrombocytopenic malaria patients / G. Karanikas, K. Zedwitz-Liebenstein, H. Eidherr et al. // Thromb. Haemost. – 2004. – V. 91. – P. 553–557.
14. Knuttgen, H. J. The bone marrow of non-immune Europeans in acute malaria infection: A topical review // Ann. Trop. Med. Parasitol. – 1987. – V. 81. – P. 567–576.
15. Casals-Pascual, C. Thrombocytopenia in falciparum malaria is associated with high concentrations of IL-10: Short Report / C. Casals-Pascual, O. Kai, C. R. J. C. Newton et al. // J. Trop. Med. Hyg. – 2006. – V. 75, N 3. – P. 434–436.
16. Warrell, D. A. Cerebral anaerobic glycolysis and reduced cerebral oxygen transport in human Cerebral malaria / D. A. Warrell, N. J. White, N. Veall et al. // Lancet. – 1988. – V. 2. – P. 534–538.
17. Newton, C. R. Perturbations of cerebral hemodynamics in Kenyans with cerebral malaria / C. R. Newton, K. Marsh, N. Peshu, F. J. Kirkham // Pediatr. Neurol. – 1996. – V. 15. – P. 41–49.
18. Kampfl, A. Impaired microcirculation and tissue oxygenation in human cerebral malaria: a single photon emission computed tomography and near-infrared spectroscopy study / A. Kampfl, B. Pfausler, H. P. Haring et al. // J. Trop. Med. Hyg. – 1997. – V. 56. – P. 585–587.
19. Somchai, E. O. Malarial nephropathy / E. O. Somchai // Semin. Nephrol. – 2003. – V. 23. – P. 21–33.
20. Day, N. P. Renal disease. II. Malaria and acute renal failure / N. P. Day, H. P. Nguyen, P. L. Pham // J. R. Coll. Physicians Lond. – 1997. – V. 31. – P. 146–148.
21. Knodel, J. P. Rhabdomyolysis malaria / J. P. Knodel, G. E. Moore // N. Eng. J. Med. – 1993. – V. 329. – P. 1206–1207.
22. Sinniah, R. Acute renal failure from myoglobinuria secondary to myositis from severe falciparum malaria / R. Sinniah, W. Lye // J. Nephrol. – 2000. – V. 20. – P. 339–343.
23. WHO: Management of severe malaria. A practical handbook. – Geneva. 2000. – P. 72.
24. Гуменюк, Н. И. Влияние реосорбилакта на реологические свойства крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом / Н. И. Гуменюк, В. Ю. Лишневская // Укр. пульмонолог. журнал. – 2003. – № 3. – С. 38–40.
25. Гуменюк, Н. И. Влияние инфузионных препаратов на основе сорбитола и натрия лактата на агрегацию тромбоцитов in vitro у больных с хроническим легочным сердцем / Н. И. Гуменюк, Е. А. Ломтева // Укр. пульмонолог. журнал. – 2005. – № 2. – С. 54–56.
26. Глезер, Г. А. Диуретики. Руководство для врачей. / Г. А. Глезер // Москва: Интербук бизнес, 1993. – 352 с.
27. Миндюк, М. В. Розробка комплексних трансфузійних препаратів на основі натрію лактату і сорбітолу / М. В. Миндюк, М. Й. Винарчик, Г. В. Стогній, Л. Г. Дорошенко, Б. М. Веретка // Тези доп. III Українського з'їзду гематологів і трансфузіологів. – Київ, 1995. – С. 148–149.
28. Никула, Т. Д. Вплив реосорбилакту на кардіогемодинамічні та мікроциркуляторні параметри у хворих на хронічну хворобу нирок / Т. Д. Никула, Б. І. Паламар, В. О. Мойсеєнко, Е. К. Красюк // Український хіміотерапевтичний журнал. – № 1–2 (22). – С. 259–261.
29. Іванов, Д. Д. Інфузійна терапія в корекції порушень гомеостазу при хворобах нирок / Д. Д. Іванов, С. В. Кушніренко // Український хіміопрофілактичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 39–40.
30. Мойсеєнко, В. О. Досвід застосування реосорбилакту у лікуванні хворих на гепатити та цирози печінки з гепатоцелюлярною недостатністю / В. О. Мойсеєнко, Т. Д. Никула, Н. С. Милованова // Український хіміотерапевтичний журнал. – 2008. – № 1–2 (22). – С. 244–246.
31. Гуменюк, Н. И. Эффективность применения реосорбилакта в коррекции реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом / Н. И. Гуменюк // Журнал сучасного лікаря. Мистецтво лікування. – 2004. – № 6 (012). – С. 72–74.
32. Шлапак, Й. П. Использование растворов многоатомных спиртов (препаратов Сорбилакт и Реосорбилакт) в интенсивной терапии при тяжелой политравме / Й. П. Шлапак, И. Р. Малыш, Л. В. Згржебловская // Метод. рекомендації. – К. – 2003.
33. Гебеш, В. В. Ефективність реосорбилакту та сорбілакту в лікуванні хворих на лептоспіроз та менінгіти різної етіології / В. В. Гебеш, Д. М. Дудар // Сімейна медицина. – 2004. – № 1. – С. 51–52.
34. Возіанова, Ж. І. Препарати сорбілакт та реосорбілакт – сучасний підхід до інфузійної парентеральної терапії / Ж. І. Возіанова, А. М. Печінка // Сучасні інфекції. – 2005. – № 2. – С. 40–46.