

Голубовская О.А.², Добрянская М.А.¹, Минова Л.А.¹, Гудзенко О.А.², Шестакова И.В.²

¹ Александровская больница, Киев, Украина

² Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovska O.², Dobryanska M.¹, Minova L.¹, Gudzenko O.², Shestakova I.²

¹ Alexandrovskaya Hospital, Kiev, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

Случай завозной полирезистентной vivax-малярии у жителя Украины

A case of imported multiresistant vivax-malaria in the citizen of Ukraine

Резюме

Описан клинический случай завозной vivax-малярии у жителя Украины, вызванной возбудителем, устойчивым к хлорохину и мефлохину. Пациент заразился малярией в Индонезии. Применение коартема привело к полному исчезновению клинических симптомов. Пациент был выписан из отделения после получения негативных результатов микроскопии мазков крови. Примахин с целью предотвращения рецидивов и полной элиминации возбудителя из организма не назначался в связи с отсутствием препарата в Украине.

Ключевые слова: завозная vivax-малярия, резистентность, хлорохин, мефлохин, коартем, примахин.

Abstract

A case of imported vivax-malaria in a citizen of Ukraine caused by chloroquine- and mefloquine-resistant agent is described in the article below. The patient got the disease in Indonesia. Clinical features were removed with Coartem. Patient was discharged from the hospital with negative results of blood microscopy (thin smears). Primaquine for prevention of relapses and full elimination of the agent from the organism wasn't prescribed due to its absence in Ukraine.

Keywords: imported vivaxmalaria, drugresistance, chloroquine, mefloquine, coartem, primaquine.

■ ВВЕДЕНИЕ

Малярия является одним из наиболее распространенных в мире паразитарных заболеваний с трансмиссивным механизмом передачи. По данным ВОЗ, на 2014 г. 97 стран являются эндемичными по малярии. 3,3 млрд человек проживают на этих территориях, подвергаясь постоянной опасности заражения малярией, из них 1,2 млрд входят в груп-

пу особо высокого риска. В эндемичных регионах на 1 тыс. населения регистрируется больше одного случая заболевания малярией в год. По оценкам ВОЗ в 2013 г. в мире было зарегистрировано 198 млн случаев малярии (диапазон 124–283 млн), в том числе 584 тыс. – с летальным исходом (367–755 тыс.). 90% всех случаев смерти от малярии наблюдается в Африке. В 2013 г., по оценкам ВОЗ, около 453 тыс. детей в возрасте до 5 лет погибли от этой болезни, из них 437 тыс. проживали в Африке [1, 5].

Тем не менее, эти показатели являются гораздо более оптимистичными, чем 10 лет назад, в результате успеха предпринятых ВОЗ беспрецедентных стратегических программ по снижению заболеваемости малярией в мире. Так, с 2000 по 2013 гг. заболеваемость малярией в мире снизилась на 30%, в Африке – на 34%. За тот же период смертность от малярии снизилась на 47% во всем мире и на 54% – в Африке. В возрастной группе до 5 лет летальность снизилась на 53% в глобальном масштабе и на 58% – в Африке. Это произошло несмотря на увеличение африканского населения, проживающего в районах распространения малярии в этот период на 43% [5].

20 мая 2015 г. Всемирная ассамблея ВОЗ приняла новую глобальную программу борьбы с малярией, поставила амбициозные цели и задачи на ближайшие 15 лет. Представители 41 страны взяли слово в ходе обсуждения принятой стратегии, задача которой состоит в сокращении глобальной заболеваемости и смертности от малярии в мире на 90% к 2030 г.

К сожалению, число завозных случаев малярии в страны, не являющиеся эндемичными, продолжает расти вследствие усиления процессов миграции населения, улучшения транспортных услуг, развития глобального туризма, пренебрежения принципами профилактики, ростом устойчивости к инсектицидам, а также препаратам, применяемым для химиопрофилактики болезни, отсутствием средств специфической профилактики малярии [2, 4].

Украина не является эндемичной по малярии страной. Тем не менее, в течение последних 3 лет – с мая 2012 г. по май 2015 г. – в клинике инфекционных болезней НМУ на базе Александровской клинической больницы г. Киева мы наблюдали 25 случаев малярии, 14 из них были вызваны *Pl. falciparum*, 10 – *Pl. vivax*, 1 – *Pl. falciparum* + *Pl. vivax* в форме *mixt*-инфекции. Два пациента с тяжелым течением тропической малярии, которые поступили на 5-й день от начала болезни и, следовательно, поздно начали принимать адекватную терапию, погибли, что составило 8% от всех случаев завозной малярии за этот период.

Среди обозначенных ВОЗ трудностей оказания квалифицированной медицинской помощи пациентам с малярией рост устойчивости к противомаларийным препаратам до недавнего времени был значимой проблемой в лечении преимущественно тропической малярии. Однако *Pl. Vivax* все чаще проявляет резистентность к традиционно применяемому для этого вида малярии хлорохину и другим этиотропным препаратам (рис. 1). Принимая во внимание растущую устойчивость *Pl. vivax* к гематошизотропным препаратам, а также отсутствие в Украине сегодня препаратов гистошизотропного действия, способных предотвратить поздние рецидивы болезни, можно предполагать грядущие проблемы

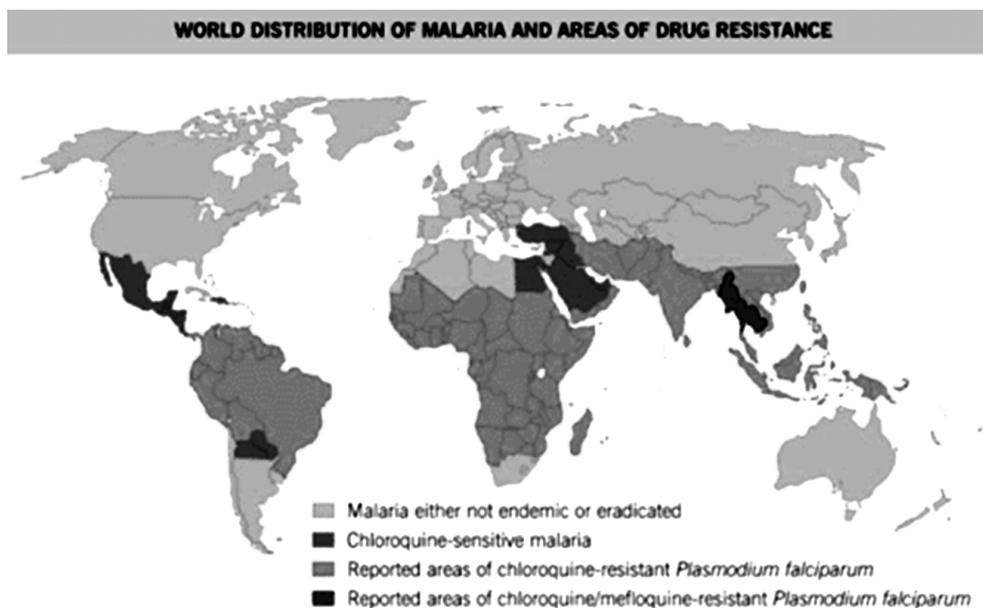


Рис. 1. Карта территорий распространности резистентности к противомалярийным препаратам (ВОЗ, 2012)

в лечении пациентов и полной элиминации возбудителя из организма больного, что повышает его опасность как источника болезни. Экологические изменения, глобальное потепление климата, устойчивость к инсектицидам и этиотропным противомалярийным препаратам способствуют распространению и укоренению специфического переносчика малярии на новых территориях, могут изменить эпидемиологическую ситуацию в нашей стране таким образом, что потенциально Украина может стать эндемичной по малярии территорией [3, 6].

■ ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент Б., 36 лет, мужчина, 14.05.2015 доставлен в инфекционное отделение Александровской клинической больницы г. Киева бригадой скорой помощи с направительным диагнозом «Малярия?» в первый день болезни. Заболел внезапно: сотрясающий озноб, повышение температуры тела до 40 °С, ломота в теле, общая слабость. Каких-либо респираторных или гастроинтестинальных жалоб не было. На догоспитальном этапе безуспешно пытался снизить температуру тела парацетамолом. Пациент является жителем Львова, в Киеве находился временно в связи со служебной командировкой.

Из эпидемиологического анамнеза стало известно, что в январе 2015 г. в течение 3 недель пациент находился в туристической поездке в Индонезии. Проживал и питался самоорганизованно, ездил по всей стране с обзорными экскурсиями. Перед отъездом и во время пребывания в Индонезии химиопрофилактику малярии не принимал. Спустя 14 дней по возвращении из Индонезии, в феврале 2015 г., пациент впер-

вые заболел vivax-малярией. Лечился по месту жительства, в инфекционном стационаре Львова, принимал хлорохин (делагил) в течение 3 дней. Со слов пациента, на фоне лечения самочувствие улучшилось, температура тела снизилась, в связи с чем, не дожидаясь официально документированной выписки, самовольно ушел из отделения. Таким образом, остается неизвестным, проводилась ли контрольная микроскопия мазков крови после лечения хлорохином, а если проводилась – какой был ее результат. Со слов пациента, примахин он не получал. Спустя 2,5 мес. во время пребывания в рабочей командировке в Киеве 14.05.2015 возобновились озноб, лихорадка, в связи с чем пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован.

При обследовании в приемном отделении: состояние больного средней тяжести, температура тела 39,6 °С, при поступлении обращала на себя внимание субиктеричность склер и кожи, несмотря на загар. Пальпаторно отмечались умеренное увеличение печени и селезенки, тахикардия 120 уд/мин, АД 120/70 мм рт. ст. Согласно соответствующему приказу при поступлении взяты толстая капля и мазки крови на малярию. До получения результатов микроскопии крови с учетом эпидемиологического анамнеза и предшествующей истории лечения малярии в феврале 2015 г. пациенту назначено 500 мг мефлохина. После верификации диагноза по результатам микроскопии мазков крови (обнаружены кольца, трофозоиты, шизонты, гамонты, морулы *Pl.vivax*. Паразитемия+++) лечение мефлохином было продолжено. Всего в течение первых суток пребывания в стационаре принял 1,5 г (6 таблеток по 250 мг) препарата в 3 приема с интервалом 6–8 ч.

Проведено следующее обследование пациента – общий анализ крови от 14.05.2015: лейкоциты – $7,8 \times 10^9$, гемоглобин – 132 г/л, эритроциты – $4,49 \times 10^{12}$, тромбоциты – 134×10^9 , СОЭ – 13 мм/ч. Лейкоцитарная формула: п/я нейтрофилы – 4%, с/я нейтрофилы – 70%, эозинофилы – 3%, лимфоциты – 11%, моноциты – 12%. Биохимический анализ крови от 14.05.2015: глюкоза – 4,38 ммоль/л, АлАТ – 22,5 МЕ/л, АсАТ – 20,4 МЕ/л, мочевины – 3,5 ммоль/л, креатинин – 92,6 мкмоль/л, билирубин общий – 62,4 мкмоль/л. Общий анализ мочи от 14.05.2015: количество 60,0 мл, цвет желтый, реакция щелочная, слабо мутная, удельный вес 1015, белок 0,023 г/л, глюкоза не обнаружена, ацетон не обнаружен, желчные пигменты не обнаружены. Микроскопия осадка: эпителий переходный единичный в поле зрения, лейкоциты 0–1–2 в поле зрения, эритроциты неизмененные 0–0–1 в поле зрения. Анализ кала от 15.05.2015: я/г и простейшие не обнаружены. ЭКГ № 943 от 15.05.2015: без существенных изменений. По результатам УЗИ ОБП и почек от 15.05.2015: гепато-лиенальный синдром; микролиты почек. Рентгенография ОГП № 1461 от 15.05.2015: легочные поля без видимых очаговых и инфильтративных теней. Корни структурные, с наличием мелких кальцинатов. Синусы свободны. Диафрагма контурируется с обеих сторон. Сердце и аорта – без особенностей.

После завершения курса лечения мефлохином состояние пациента не улучшилось, сохранялись озноб, повышение температуры тела до 40 °С. При повторной микроскопии мазков крови, проведенной 15.05.2015, уровень паразитемии++, выявлены кольца, трофозоиты, шизонты, гамонты, морулы *Pl. vivax*. Пациенту был назначен коартем

(артемизин/люмефантрин 20/120 мг) 6 доз (4 таблетки каждая) по стандартной схеме: 0–8 ч, затем – каждые 12 ч. Так как препараты группы артемизина сегодня не зарегистрированы в Украине, несмотря на то, что ВОЗ рекомендует их для лечения хлорохин-устойчивых форм малярии, коартем был назначен пациенту только после его письменного согласия на прием этого препарата.

Спустя 12 ч после назначения коартема (после приема 2 доз препарата) микроскопия крови не выявила малярийный плазмодий. 17.05.2015 анализ мазков крови был проведен еще раз по окончании лечения коартемом с аналогичным (негативным) результатом. Положительная лабораторная динамика соответствовала клиническому выздоровлению. С 16.05.2015 температура тела нормализовалась. 18.05.2015 пациент был выписан из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендацией приема примахина в дозе 0,027 г на 14 дней.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Пациент заразился малярией vivax во время поездки в Индонезию в январе 2015 г. Заболеванию способствовал факт полного игнорирования неспецифических мер профилактики (химиопрофилактика, применение инсектицидов, противомоскитных сеток и т.п.). Первичная атака заболевания проявилась спустя 2 недели по возвращении из эндемичной зоны в Украину и протекала с типичной клинической картиной для среднетяжелого течения малярии. Несмотря на отсутствие документированных сведений о результатах лечения во время первой госпитализации, можно полагать, что при повторной госпитализации имел место ранний рецидив в результате частичной устойчивости возбудителя к хлорохину, что способствовало клиническому улучшению, но сохранению паразитемии на субпатентном уровне. Об этом свидетельствует факт обнаружения гамонтов наряду с плазмодием на разных стадиях эритроцитарной шизогонии в периферической крови больного в первый же день возобновления лихорадки спустя 2,5 мес. после первичной госпитализации. Важно также, что по информации ВОЗ на территории Индонезии регистрируются хлорохин-устойчивые штаммы *Pf. vivax*.

Применение мефлохина для лечения рецидива малярии vivax оказалось неэффективным в результате резистентности возбудителя и к этому этиотропному препарату. Коартем (рекомендованный ВОЗ для лечения малярии, но не зарегистрированный в нашей стране) был успешно применен для лечения пациента, однако отсутствие возможности проведения курса лечения примахином не исключает вероятность развития у пациента поздних рецидивов в будущем, что требует дальнейшего наблюдения инфекциониста с целью своевременного повторного лечения в случае необходимости.

■ ВЫВОДЫ

1. Завозная малярия остается актуальной для Украины вследствие миграционных процессов, активизации туризма в эндемичные регионы мира, игнорирования гражданами мер неспецифической профилактики при планировании поездок и пребывании в странах высокого риска.

2. *Pl. vivax* на территории Индонезии может демонстрировать резистентность к хлорохину и мефлохину.
3. Отсутствие в Украине регистрации артемизин-производных препаратов, а также невозможность назначить сегодня гистолизотропные препараты из-за отсутствия их закупок не только затрудняют оказание медицинской помощи больным, но и создают потенциальные предпосылки для формирования в стране эндемичных очагов, укоренения малярии там, где до сих пор она встречалась только в форме завозных спорадических случаев.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for the treatment of malaria. 3rd edition. Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/>.
2. Protopopoff N., Matowo J., Malima R., Kavishe R., Kaaya R., Wright A., West P., Kleinschmidt I., Kisinza W., Mosha F., Rowland M. (2013) High level of resistance in the mosquito *Anopheles gambiae* to pyrethroid insecticides and reduced susceptibility to bendiocarb in north-western Tanzania. *Malaria Journal*, vol. 12 (1), p. 149.
3. Trans R. (2009) The evolution of drug-resistant malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*, pp. 11–14.
4. Treatment of Malaria (Guidelines For Clinicians). Available at: <http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf>.
5. World Malaria Report. Available at: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/en/.
6. Golubov's'ka O. (ed.) (2012) *Infekcijni hovorobi [Infectious diseases]*. Kiev: Medicina. (in Ukrainian).

Поступила в редакцию 10.06.2015
Контакты: suinf@mail.ru