



А.Ф. Попов, С.П. Баркун, Г.К. Шевченко

Терапия выбора тропической малярии в современных условиях

В последние годы наблюдается рост заболеваемости тропической малярией среди граждан СНГ, причем увеличилось не только количество заболевших за рубежом, но и возросло число случаев заболевания, развившегося после возвращения на Родину, появились смертельные исходы. Причиной этого является ряд факторов, среди которых следует выделить следующие:

- резко увеличилось число граждан СНГ, выезжающих в страны, эндемичные по малярии;
- значительно увеличилась распространенность хлорокинустойчивых штаммов *Pl. falciparum*, что приводит к неэффективности традиционной дегил-профилактики;
- отчетливо обозначился дефект в профессиональной подготовке отечественных врачей в отношении особенностей течения, терапии и профилактики тропической малярии.

По данным ВОЗ (1996 г.) ежегодная заболеваемость малярией составляет 300-500 млн. случаев, а смертность – от 1,5 до 2,7 млн. человек. Социальные и экономические потери только в Африке оцениваются в 1,8 миллиарда долларов США в год. Тропическая малярия составляет 90% всей заболеваемости малярией в мире и при отсутствии адекватного лечения является причиной 98% всех летальных исходов при малярии [1].

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение современных принципов терапии тропической малярии.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности лечения пяти групп госпитализированных больных, принимавших хлорокин и комбинацию кининакса с фанзидаром внутрь и парентерально, а также галофантрин и лариам у амбулаторных больных. Для исследования были отобраны те больные, которые не принимали до поступления в стационар специфических препаратов.

Обследовано 200 больных, 58 из которых принимали хлорокин (1 группа), 64 – комбинацию кининакса и фанзидара парентерально (2 группа) и 30 – кининакс и фанзидар внутрь (3 группа) и две группы амбулаторных больных, 19 из которых принимали галофантрин (4 группа) и 29 – лариам (5 группа). В 1-й группе было 6 женщин и 52 мужчины в возрасте от 25 до 60 лет; 2-я группа включала 7 женщин и 57 мужчин в возрасте от 20 до 62 лет и 3-я группа состояла из 3 женщин и 27 мужчин в возрасте от 27 до 59 лет. В 4-ю группу вошли 17 мужчин и 2 женщины в возрасте от 24 до 46 лет, 5-я группа состояла из 26 мужчин и 3 женщин в возрасте от 27 до 49 лет.

В 1-ой группе с легкой формой тропической малярии было 8 больных, средней тяжести – 46 и тяжелой – 4; во 2-ой – с легкой формой – 8, средней тяжести – 50 и 6 с тяжелым течением заболевания. 3-я группа включала 5 больных с легкой формой болезни, 24 – среднетяжелой и 1 – с тяжелой. В

4-ой группе с легкой формой тропической малярии было 16 больных и 3 – со средней тяжестью заболевания. В 5-ой группе легкая форма болезни была у 22 из 29 больных, а остальные 7 – со среднетяжелым течением болезни. Больные всех пяти групп были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести заболевания.

Учитывая высокую частоту рецидивирующего течения тропической малярии, проведено сравнительное изучение непрерывной химиопрофилактики малярии хлорокином и лариамом [2].

Дозирование химиопрепаратов проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1993). Применяли стандартные схемы приема хлорокина, кинимакса и фанзидара. Дополнительно назначали тетрациклин по 0,5 г четыре раза в сутки при тяжелом течении малярии, либо при наложении диарейного синдрома, катаральных явлений дыхательных путей. Этиотропную терапию во всех группах чаще всего начинали через $2,5 \pm 0,2$ дня от начала заболевания и прекращали после исчезновения паразитемии.

В 1-ой группе 3 из 58 больных в связи с многократной рвотой получали хлорокин парентерально (внутривенно и внутримышечно) в течение 1-2 суток. После прекращения рвоты и улучшения самочувствия больных переводили на пероральный прием препаратов. Переносимость хлорокина была удовлетворительной.

У 2-х из 58-и больных при пероральном приеме натошак была тошнота и рвота. У 3-х пациентов, получавших хлорокин, была головная боль. Последнее нельзя с полной уверенностью считать побочным явлением, поскольку это могло быть проявлением основного заболевания.

Переносимость комбинации кинимакса с фанзидаром также была удовлетворительной. При парентеральном введении препаратов отмечались шум в ушах и снижение остроты слуха у 6-ти из 64-х больных. У 3-х из 64-х больных после первых введений кинимакса и фанзидара возникли анорексия, тошнота и рвота, однако их нельзя было дифференцировать от симптомов малярии. У одного больного наблюдался аллергический дерматит, еще у одного больного отмечался тремор пальцев рук.

У 6-и из 30-и больных во время приема кинимакса внутрь отмечались боли в эпигастрии, тошнота, а у 3-х больных была рвота. У 2-х больных из 30-и при пероральном приеме наблюдалась бессонница, а у одного сон сопровождался галлюцинаторными сновидениями.

Для оценки эффективности и переносимости изучаемых препаратов, помимо ежедневного клинического исследования и изучения паразитемии, у больных определяли клинический анализ крови, лейкоцитарный индекс интоксикации, гематокрит, общий анализ мочи, билирубин крови, активность аланиновой трансаминазы.

Существенной динамики лабораторных показателей на фоне проводимой этиотропной терапии у больных трех групп не отмечено. Статистически значимых различий лабораторных показателей между изучаемыми группами больных не было. Эффективность химиотерапии оценивали по клиническим и паразитологическим критериям, главным образом, на основании длительности лихорадки и паразитемии. Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией хлорокином (1 группа), комбинацией кинимакса и фанзидара парентерально (2 группа) и внутрь (3 группа) отражены в таблице 1.

Из таблицы следует, что при комбинированном приеме кинимакса и фанзидара внутрь и парентерально значительно раньше происходила нормализация температуры и исчезновение паразитов в крови, чем при лечении хлорокином. Таблица также демонстрирует, что эффективность при парентераль-

ном введении кинимакса и фанзидара оказалась выше, чем при пероральном приеме. Из таблицы видно, что сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии у больных всех трех групп были одновременными. Так, в 1-ой группе длительность лихорадки была $3,9 \pm 0,2$ дня, а паразитемии $4,2 \pm 0,2$ дня, $P > 0,5$; во второй группе соответственно, $2,86 \pm 0,2$ дня против $3,06 \pm 0,21$ дня, $P > 0,5$; в 3-й – $3,42 \pm 0,1$ дня против $3,7 \pm 0,11$ дня, $P > 0,05$.

Таблица 1

Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией хлорокином (1 группа), комбинацией кинимакса и фанзидара парентерально (2 группа) и внутрь (3 группа)

Анализируемые показатели	1 группа	2 группа	3 группа
Лихорадка	$3,9 \pm 0,2$ P1-2 < 0,001	$2,86 \pm 0,2$ P2-3 < 0,02	$3,42 \pm 0,1$ P1-3 < 0,05
Паразитемия	$4,2 \pm 0,2$ P1-2 < 0,001	$3,06 \pm 0,21$ P2-3 < 0,01	$3,7 \pm 0,11$ P1-3 < 0,05

P1-2 – сравнение соответствующих показателей 1 и 2 групп;

P2-3 – сравнение показателей больных 2 и 3 групп;

P1-3 – сравнение показателей больных 1 и 3 групп.

Рецидивы заболевания при лечении хлорокином были у 5 из 58 больных (8,6%), а при лечении кинимаксом в сочетании с фанзидаром – у 1 из 94 больных (1,06%). Согласно рекомендациям ВОЗ (1993), случаи клинического и паразитологического рецидива относят к I-й степени устойчивости (R1) *pl.falciparum* к химиопрепаратам.

При устойчивости II степени (R2) паразитемия снижается, но паразиты поддаются обнаружению. Мы наблюдали один случай устойчивости II-й степени (R2) у больной Д., 46 лет, история болезни №43 (1992) [3]. В данном случае заражение произошло в Нигерии, а клиника малярии началась на борту теплохода на переходе к Гвинее и больная в течение 7 дней вынужденно принимала хлорокин из-за отсутствия других противомалярийных препаратов.

При устойчивости III-й степени (R3) после приема препаратов уровень паразитемии не снижается. Случаев устойчивости III степени (R3) мы не наблюдали.

У 26-и больных наряду с парентеральным введением кинимакса и фанзидара назначали тетрациклин внутрь в дозе 2,0 г в сутки. Назначение было обусловлено, как правило, наличием у больных диарейного синдрома, катаральных явлений дыхательных путей, хронических воспалительных заболеваний, либо тяжелым течением болезни.

Указанная группа больных состояла из 24-х мужчин и 2-х женщин в возрасте от 28 до 54 лет. Больных с легкой формой заболевания было 6, средней тяжести – 11, тяжелой – 9 из 26.

Переносимость комбинации из трех химиопрепаратов была удовлетворительной. У 2-х из 26-и больных отмечались шум в ушах. У одного больного из 26-и после первичного приема тетрациклина была тошнота и однократно рвота, однако в последующие приемы препарата указанные симптомы не повторялись. Назначение тетрациклина сокращало продолжительность диареи до одних суток, быстро купировало симптомы трахеобронхита.

Вместе с тем продолжительность лихорадки и паразитемии не отличалась от аналогичных показателей группы больных, получавших парентерально только кинимакс и фанзидар. Так, длительность лихорадочного периода у больных, получавших тетрациклин в комбинации с кинимаксом и фанзидаром (1а группа), составила $2,52 \pm 0,3$ дня против $2,86 \pm 0,2$ дня не принимавших тетрациклин (2-я группа), $P > 0,2$. Продолжительность паразитемии в 1а группе больных была $3,04 \pm 0,25$ дня против $3,06 \pm 0,21$ дня во 2 группе, $P > 0,5$. Рецидивов в группе больных, получавших тетрациклин в сочетании с кинимаксом и фанзидаром, не наблюдалось [4].

Таким образом, назначение тетрациклина в комбинации с кинимаксом и фанзидаром сокращало продолжительность диарейного и катаральных синдромов, предотвращало развитие рецидива заболевания, но не влияло на сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии.

Нами проведено сравнительное изучение эффективности лечения двух групп амбулаторных больных, получавших галофантрин (халфан) и лариам (мефлокин). До начала лечения указанными препаратами этиотропных медикаментов других групп больные не получали.

Переносимость препаратов была удовлетворительной. У одного больного из 19-и после приема галофантрина развилась диарея, у одного – кожный зуд. После приема лариама у 6 из 29 больных наблюдалось нарушение устойчивости, появилась шаткость походки. Указанные симптомы проходили через 1-2 суток.

Этиотропная терапия в обеих группах начиналась через $1,4 \pm 0,2$ дня от начала заболевания.

Сроки прекращения лихорадки и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией галофантрином (4-я группа) и лариамом (5-я группа) отражены в таблице 2.

Таблица 2

Сроки нормализации температуры и исчезновения паразитемии при лечении больных тропической малярией галофантрином (4 группа) и лариамом (5 группа)

Анализируемые показатели	4 группа	5 группа	Статистический показатель, Р
Лихорадка	$2,63 \pm 0,6$	$2,2 \pm 0,36$	$> 0,5$
Паразитемия	$4,67 \pm 1,1$	$3,54 \pm 0,72$	$> 0,2$

Из таблицы следует, что статистически значимых различий в сроках исчезновения паразитемии и нормализации температуры у больных, получавших галофантрин и лариам, выявлено не было.

Рецидив наблюдался у одного из 19-и больных 4-й группы (5,2%), что потребовало назначение кинимакса внутрь в сочетании с фанзидаром. После второго курса лечения рецидивов не было. В 5-й группе больных рецидивов не отмечалось. Отсутствие парентеральных форм галофантрина и лариама вызывает существенное ограничение в приеме указанных химиопрепаратов при лечении тяжелых форм тропической малярии. Поэтому назначение этих противомалярийных средств показано больным с легкой формой болезни.

Отсутствие рецидивов при лечении лариамом в большей по численности группе больных свидетельствует о его более высокой эффективности в сравнении с галофантрином, отсутствии химиорезистентности к нему.

Таким образом, нами установлено наличие химиорезистентности почти на все использованные противомаларийные препараты. Однако, химиорезистентность R1 реже встречалась при применении галофантрина (5,2%), а также кининакса в сочетании с фанзидаром (1,06%). Установлено, что парентеральное введение кининакса и фанзидара приводит быстрее к нормализации температуры и исчезновению паразитемии, чем их пероральный прием.

Сочетанное применение тетрациклина, кининакса и фанзидара показано при наличии у больных диарейного синдрома, трахеобронхита, либо хронических воспалительных заболеваний, поскольку тропическая малярия может привести к их обострению [5]. Вместе с тем, тетрациклин не влияет на продолжительность лихорадки и паразитемии, но предотвращает развитие рецидивов.

Назначение галофантрина и лариама показано при легких формах малярии. При этом предпочтение следует отдавать лариаму.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Данилкин Б.К., Малинина Н.П., Лиенко Б.П., Баркун С.П.** Клинические проявления тропической малярии у местных жителей и европейцев в Гвинейской Республике. Тер.архив., 1992. № 11. С. 29-31.
2. **Лобан К.М., Полозок Е.С.** Малярия. М., 1983.
3. **Попов А.Ф., Баркун С.П., Сачок С.М., Шнейдер В.П.** Тропическая малярия у граждан СНГ в Гвинейской Республике / Сб. научных трудов IV съезда врачей – инфекционистов РБ. Витебск, 1997.
4. **Попов А.Ф., Баркун С.П., Попова Н.И., Сачок М.М.** Особенности течения тропической малярии у детей европейцев в Гвинейской Республике / Сб. научных трудов II съезда врачей – инфекционистов РБ. Витебск, 1997.
5. **Роров А. et al.** Comparison Study of Plasmodium falciparum malaria in immune and non – immune Patients in Gvinea / XIV th international Congress for Tropical Medicine and Malaria Nagasaki, Japan, 1996.

S U M M A R Y

200 patients were observed, 58 of them were given chlorguinine, 64 - guinimax and phansidar in combination parenterally; 30 - guinimax and phansidar, 19 galofantrin and 29 lariam internally. The presence of chemoresistance to almost all antimalaria preparations used was established but most often observed to chlorguinine treatment (8,6%). The combinet usage of tetrochikline, guinimax and pa]hansidar was revealed to be indicated in malaria patients with diarrhea syndrom, tracheobronchitis. Galophantrim and lariam prscription is indicated in mild forms of malaria treatment.