

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
Кафедра инфекционных болезней

Рябокоть Е.В., Ушенина Н.С., Савельев В.Г., Фурик Е.А., Задирака Д.А.

**СИНДРОМ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЛИХОРАДКИ
НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА.
МАЛЯРИЯ. СЕПСИС.**

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

для студентов 5, 6 курса медицинских факультетов, врачей
интернов всех специальностей

2015

Утверждено на заседании ЦМС ЗГМУ

Протокол № 4 от 26.02.2015 г.

Авторы:

Рябоконе Е.В. – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедры инфекционных болезней ЗГМУ

Ушенина Н.С. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ЗГМУ

Савельев В.Г. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ЗГМУ

Фурик Е.А. - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней ЗГМУ

Задирака Д.А. - ассистент кафедры инфекционных болезней ЗГМУ

Синдром длительной лихорадки неясного генеза. Малярия. Сепсис : учебное пособие для студентов 5, 6 курса медицинских факультетов, врачей интернов всех специальностей / Е. В. Рябоконе [и др.]. – Запорожье : [ЗГМУ], 2015. – 77 с.

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1. Малярия.....	4
Этиология.....	4
Эпидемиология.....	4
Патогенез.....	8
Клиника.....	13
Лабораторная диагностика	21
Лечение	24
Профилактика.....	28
Приложение 1	31
Вопросы для самоконтроля.....	32
Тесты к теме «Малярия».....	34
Раздел 2. Сепсис.....	41
Этиология.....	41
Патогенез	42
Клиника	43
Осложнения.....	46
Лабораторная диагностика	54
Лечение	57
Вопросы для самоконтроля	65
Тесты к теме «Сепсис».....	68
Эталоны ответов.....	74
Список литературы.....	75

Малярия – это группа эндемичных трансмиссивных болезней протозойной этиологии. Характеризуется периодическими приступами лихорадки, анемией, гепатоспленомегалией.

Из паразитарных болезней малярия в настоящее время по данным ВОЗ является самой распространенной болезнью, дающей к тому же большое число тяжелых форм и высокую летальность. Общая доля заболеваемости малярией составляет 2,6% от всех заболеваний в мире. Смертность от малярии колеблется от 1,5 млн людей ежегодно, при этом 85% от этого показателя составляет смертность от малярии в Африке. В процентном отношении смертность от малярии достигает 4-5% от общей смертности в мире.

Этиология.

Возбудители малярии – простейшие Protozoa, относятся к роду Plasmodium. Известно более 60 видов плазмодиев. У человека заболевание могут вызвать 4 вида плазмодиев: *Pl.vivax* – возбудитель трехдневной малярии, *Pl.ovale* — возбудитель особой формы трехдневной малярии (в настоящее время выделяют два его подвида *curtizi* и *wallikeri*), *Pl.falciparum* – возбудитель тропической малярии, *Pl.malariae* – возбудитель четырехдневной малярии.

Жизненный цикл малярийных плазмодиев состоит из двух фаз развития: половой и бесполой. Половая фаза развития происходит в организме самок комаров рода *Anopheles*, бесполое – в организме человека.

Эпидемиология.

Источником инфекции при малярии является человек, больной или паразитоноситель, в периферической крови которого имеются зрелые гаметоциты. Гаметоциты образуются из мерозоитов, сохраняются в эритроцитах, не вызывая их разрыва. Гамонты не способны к дальнейшему развитию, если не попадут в организм комаров. У больных с малярией *vivax*, *ovale* и *malariae* гаметоциты появляются в первые дни лихорадки, тогда как у больных тропической малярией половые клетки появляются позже (на 9-11

день болезни). Эффективность источника инфекции определяется численностью половых клеток в его крови и достаточностью комаров.

Основной естественный механизм передачи малярии – трансмиссивный. Переносчиками возбудителей малярии являются различные виды (свыше 50) комаров из рода *Anopheles*. На человека нападает только самка комара: ей кровь необходима для нормального развития ее потомства. При этом, в ее желудок вместе с кровью попадают мужские и женские половые клетки (микро – и макрогематоциты). В процессе спорогонии из половых клеток плазмодиев образуются инвазионные стадии – спорозоиты, которые с током гемолимфы проникают в слюнные железы комара.

Возможность заражения комаров зависит от степени адаптации этого штамма паразита к комарам определенного вида. Так, в Украине местные виды *Anopheles* не способны заражаться гамонтами *Pl.falciparum*.

Особенности процесса полового цикла развития малярийного плазмодия в организме комара, его длительность зависят от вида плазмодиев и температуры воздуха. Так, при T воздуха ниже 16°C спорогонии *Pl.vivax*, а при T воздуха ниже 19°C спорогонии *Pl.falciparum* не происходит. Спорогония *Pl.vivax* при T воздуха 16°C завершится лишь через 45 дней, при T 30°C — через 6,5 суток. Спорогония *Pl.falciparum* при T воздуха 20°C — завершится через 26 суток, при T -30°C — через 8 суток. Раз заразившись, самки малярийного комара остаются заразными до зимовки. В комарах, находящихся на зимовке, спорозоиты погибают. Для заражения достаточно введения в кровь 10 спорозоитов.

Дальнейшее развитие малярийных плазмодиев происходит в организме человека, куда спорозоиты проникают со слюной комара при кровососании. Спорозоиты в клетках печени проходят тканевую (экзоэритроцитарную) шизогонию. В результате многократного деления из одного спорозоида образуется огромное количество мерозоитов. У *Pl.vivax* и *Pl.ovale* имеются тахи– и брадиспорозоиты. Эти спорозоиты отличаются сроками своего развития в клетках печени. В отличие от тахиспорозоитов

брадиспорозоиты завершают свой тканевой цикл через 6-9-10 месяцев и позже. Таким образом, в крови инфицированного человека активация брадиспорозоитов возможна как раз в период очередного вылета комаров после спячки. У больного развивается эритроцитарная шизогония и в крови появляются гаметоциты. При эритроцитарных рецидивах малярии *vivax*, *ovale*, *falciparum*, *malariae* в крови так же появляются макро- и микрогаметоциты (рис. 1).

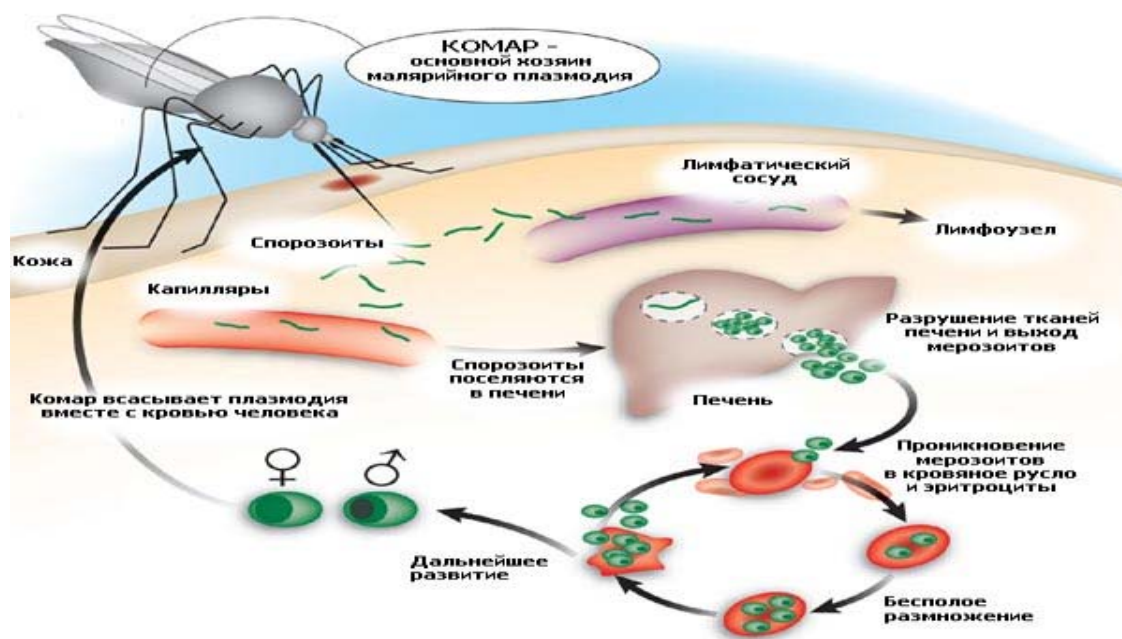


Рисунок 1. Жизненный цикл малярийных плазмодиев состоит из двух фаз развития: половой (в организме самок комаров рода *Anopheles*) и бесполой (в организме человека).

Малярия относится к эндемичным заболеваниям. Эндемичные очаги инфекции сохраняются более чем в 100 странах мира. Распространение малярии зависит не только от наличия комаров из рода *Anopheles*, но и от географических условий. Для вы플ода комаров и спорогонии необходимо наличие соответствующих теплых водоемов. Яйца комаров созревают на поверхности стоячих водоемов: болот, озер, рек с медленным течением. Яйца могут созревать даже в лужах и заполненных водой следах, оставленных животными. Много больных малярией выявляется в странах с влажным и теплым климатом.

Для оценки уровня пораженности населения малярией в эндемичных районах используются индексы: паразитарный и селезеночный. Паразитарный индекс — доля обследованных лиц в процентах, у которых обнаружены плазмодии в крови. Селезеночный индекс — доля обследованных в процентах, у которых обнаружено увеличение селезенки.

По классификации ВОЗ различают 4 степени пораженности населенных пунктов: 1) гипозндемичные районы (селезеночный индекс у детей от 2 до 9 лет не более 10%; 2) мезоэндемичные районы — тот же показатель от 11 до 50%; 3) гиперэндемичные районы — тот же показатель выше 50%, данный показатель высок и у взрослых; 4) голоэндемичные районы — селезеночный индекс выше 75% и паразитарный индекс у детей грудного возраста постоянно выше 75%.

В голо- и гиперэндемичных очагах малярии взрослые, постоянно проживающие на этой территории, практически малярией не болеют, т.к. у них формируется нестерильный иммунитет. Не болеют и дети до 3 месяцев, получившие антитела от матери. Наиболее тяжело болеют дети до 2 лет, среди них регистрируется самая высокая летальность.

Передача возбудителей малярии может произойти от инфицированной беременной женщины плоду трансплацентарно или интранатально.

Помимо естественных путей заражения малярией возможен и искусственный: при переливании крови, при проведении медицинских манипуляций через недостаточно обработанные шприцы, катетеры и т.д. Вероятность заражения при переливании крови зависит от исходного числа паразитов в донорской крови и выживаемости их в консервантах. В случаях введения реципиентам небольшого числа паразитов появление клиники малярии может затягиваться до трех месяцев. При парентеральном заражении в организме человека протекает лишь эритроцитарная шизогония при отсутствии тканевой (преэритроцитарной).

Восприимчивость к малярии высокая, почти 100%. Исключение составляют лишь лица, генетически устойчивые к отдельным видам

плазмодиев. Эритроциты у негров Западной Африки (90%) и Северной Америки (70%) не имеют рецептора по имени Даффи. Для того, чтобы мерозоит *vivax* проник в эритроцит, он вначале должен прикрепиться к этому рецептору, а так как рецептора нет, то данный мерозоит не прикрепляется, не инвагинируется и эритроцитарная шизогония не развивается. Данные лица малярией *vivax* не болеют.

Устойчивость некоторых лиц к тропической малярии определяется типом гемоглобина. Например, выраженной устойчивостью к тропической малярии обладают носители гемоглобина S HbS. Гемоглобиноз – наследственная болезнь. Установлено, что у неиммунных лиц с серповидноклеточной анемией тропическая малярия протекает легко с невысокой паразитемией, а при наличии приобретенного иммунитета наблюдается полная невосприимчивость к ней. Оказывается, возбудитель тропической малярии приспособился к расщеплению нормального HbA и не способен усваивать аномальный гемоглобин и таким образом не может развиваться.

Патогенез.

При укусе инфицированного комара спорозоиты со слюной попадают в кровь, затем в клетки печени, где проходят тканевую (экзоэритроцитарную) шизогонию. При всех видах малярии паразиты проходят тканевую шизогонию. В результате многократного деления из одного спорозоида образуется огромное количество мерозоитов – до 50 тысяч. Гепатоциты погибают, мерозоиты попадают в кровоток. При малярии *vivax* и *ovale* тахиспорозоиты начинают развитие сразу же после заражения (преэритроцитарная шизогония), в то время как брадиспорозоиты обеспечивают возникновение поздних рецидивов (параэритроцитарная шизогония). Тканевая шизогония соответствует инкубационному периоду болезни, клинически она никак не проявляется. Это объясняется сравнительно небольшим количеством пораженных гепатоцитов и огромными компенсаторными возможностями печени.

В конце инкубационного периода образовавшиеся тканевые мерозоиты выходят в кровь и все клинические проявления болезни обуславливаются эритроцитарной шизогонией. Мерозоит, проникший в кровяное русло, прикрепляется к рецептору эритроцита, мембрана эритроцита в точке прикрепления инвагинируется и поглощает мерозоит. Процесс проникновения мерозоита в эритроцит происходит за 0,5 мин. В эритроците мерозоит проходит определенный цикл развития. Вслед за кольцевидным трофозоитом образуется юный трофозоит, полувзрослый, взрослый трофозоит. Трофозоит – это растущий паразит, питается гемоглобином, поглощает кислород, откладывает продукты процесса пищеварения в эритроците в виде гемомеланина. Потом образуются шизонты – незрелые шизонты подразделяются на малые (юные), средние (амебовидные) и крупные (зрелые). После созревания шизонтов наступает стадия деления их ядра, образуется морула.

В зависимости от вида паразита в моруле содержится разное количество мерозоитов. Морула *Pl. ovale*, *Pl. malariae* содержит 8-10 мерозоитов, *Pl. vivax* – 12-16 мерозоитов, *Pl. falciparum* – от 12 до 32 мерозоитов. К тому же, при тропической малярии в одном эритроците одновременно может созревать несколько колец *P. falciparum*. Затем оболочка эритроцита разрывается, мерозоиты выходят в плазму крови (меруляция). Часть мерозоитов погибает, другие в течение 10-15 мин. проникают в неинфицированные эритроциты. *Pl. vivax* поражает в основном зрелые эритроциты, *Pl. malariae* - стареющие эритроциты, *Pl. falciparum* – эритроциты любой зрелости, но в основном молодые. Эритроцитарная шизогония циклически повторяется. Продолжительность шизогонии у *Pl. vivax*, *Pl. falciparum*, *Pl. ovale* – 48 часов, у *Pl. malariae* - 72 часа.

При тропической малярии в связи с способностью плазмодиев размножаться с исключительной быстротой число пораженных эритроцитов может составлять 10% - 30%, что зачастую несовместимо с жизнью. Тогда как

при малярии *ovale* и *malariae* поражается до 1% эритроцитов, при малярии *vivax* до 2% эритроцитов (рис. 2).



Рисунок 2. Кровяные формы малярийных паразитов

При парентеральном заражении малярийными плазмодиями (переливание крови, нестерильный инструмент) в организме человека протекает лишь эритроцитарная шизогония.

Эритроцитарная шизогония у *Pl. vivax*, *ovale*, *malariae* проходит в периферической крови, тогда как при тропической малярии в связи с изменением свойств мембраны эритроцитов, инфицированных *P. falciparum*, в периферической крови паразитов можно обнаружить только в стадии кольца. На оболочке инфицированного *Pl. falciparum* эритроцита образуются шиповидные выступы «кнобы», обладающие антигенным сродством с эндотелием капилляров мозга, почек, печени, легких и др. внутренних органов. Эритроциты, пораженные *Pl. falciparum*, задерживаются в капиллярах внутренних органов. Снижается их деформабельность (эритроциты не способны пройти через капилляры, диаметр которых больше

диаметра эритроцитов). Развивается «розеттинг» - прилипание здоровых эритроцитов к инфицированным *Pl. falciparum*. В результате эффективный кровоток в капиллярах резко уменьшается или вообще прекращается. Жидкая часть крови пропотевает через стенку сосудов, обуславливая отек и набухание близлежащих тканей. При неэффективности кровотока дальнейшая эритроцитарная шизогония уже «вытесняется» в периферические сосуды, что является показателем злокачественного течения тропической малярии (малярийная кома, острая почечная недостаточность и др.).

При тропической малярии, осложненной малярийной комой, снижается мозговой кровоток, развивается гипоксия. Анаэробный гликолиз приводит к накоплению в мозговой ткани молочной кислоты. Важную роль в патогенезе церебральной малярии играют секретируемые макрофагами в ответ на антиген цитокины: фактор некроза опухоли TNF и ИЛ 1. Цитокины стимулируют цитоадгезивные рецепторы эндотелиальных клеток, вызывают гипогликемию, нарушение гемокоагуляции и эритропоэза; активируют нитрит-оксид-синтазу и вызывают накопление нитрид-оксида, нарушающего синаптическую передачу в центральной нервной системе.

Патологические процессы при малярии носят специфический и неспецифический характер. Специфичным для малярии является то, что плазмодии малярии паразитируют в эритроцитах, потребляют гемоглобин с образованием малярийного пигмента, который при гибели эритроцитов откладывается в органах и тканях. При откладывании малярийного пигмента в печени и в селезенке происходит гиперплазия эндотелия. При малярии выход мерозоитов из эритроцитов сопровождается гибелью последних. На чужеродный белок (погибшие эритроциты, плазмодии, малярийный пигмент) организм отвечает лихорадкой, анемией, тромбоцитопенией. При высокой паразитемии, что наблюдается при тропической малярии, развивается гиперкоагуляция, ацидоз, гипогликемия, артериальная гипотензия. К концу первой недели в сосудах мозга, почках, печени возникают воспалительные реакции с периваскулярным поражением (специфические гранулемы Дюрка).

Нарушение микроциркуляции в почках может привести к некрозу эпителия канальцев и развитию ОПН (острой почечной недостаточности). Интенсивный гемолиз сопровождается гемоглобинемией – в плазме крови повышается содержание гемоглобина (в норме в плазме содержится 1-4 мг% свободного гемоглобина, который в основном связывается с гаптоглобином), гемоглобинурией – появлением гемоглобина в моче (в норме до 300–400 мг%), гипербилирубинемией за счет не прямой его фракции, увеличением стеркобилина в кале. Снижением уровня фибриногена плазмы (менее 14–15 мг/л.) с возможным развитием ДВС-синдрома.

На растворимые антигены паразитов вырабатываются антитела. Наличие паразитов и антител к ним ведет к образованию иммунных комплексов. Нефротический синдром может быть связан с отложениями малярийных иммунных комплексов на базальной мембране клубочков, что подтверждается исследованием биоптатов.

Кроме специфических факторов немаловажное значение имеют неспецифические. Белки разрушенных эритроцитов становятся антигенами для своего организма, на них вырабатываются антиэритроцитарные антитела, под действием которых повреждаются не только инфицированные эритроциты, но и неинфицированные. Поэтому даже после исчезновения паразитов из крови возможно прогрессирующее снижение количества эритроцитов. Также следует учитывать, что гиперспленизм сопровождается развитием анемии, тромбоцитопении.

При гибели элементов крови освобождаются биологически активные вещества: гистамин, серотонин и др., способствующие снижению тонусов сосудов, повышению проницаемости клеточных мембран, что в свою очередь поддерживает нарушение микроциркуляции в органах.

Антитела вырабатываются только против эритроцитарных стадий плазмодиев. Они препятствуют прикреплению мерозоитов к эритроцитам, способствуют их инактивации. В результате лишь небольшая часть заканчивает моруляцию, многие паразиты погибают. Благодаря антителам

уменьшается уровень паразитемии, что проявляется нормализацией температуры тела через 10-14 приступов. Однако, вследствие несовершенства иммунных реакций в течение последующих 1-3 месяцев вновь могут быть приступы лихорадки. Это эритроцитарные рецидивы, они развиваются у не леченных или недостаточно леченных больных при любой форме малярии (*vivax ovale malariae, falciparum*). На тканевые формы выработки антител не выявлено.

Из части мерозоитов в эритроцитах образуются незрелые половые формы паразитов – мужские и женские (микро- и макро-) гаметоциты.

Иммунитет при малярии нестерильный, видоспецифический. Он поддерживается повторными заражениями. Чтобы выработался иммунитет достаточной напряженности, нужно подвергаться постоянным реинфекциям около 7 лет. У лиц с высоким иммунитетом, живущих в эндемичных очагах, клинические проявления малярии слабо выражены или отсутствуют. Переезд жителей из интенсивного очага малярии в районы, свободные от нее, в течение 1-2 лет приводит к снижению и исчезновению иммунитета.

Клиника.

Согласно МКБ-10 выделяют следующие формы:

B50 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*

B50.0 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, с церебральными осложнениями

B50.8 Другие виды тяжелой и осложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*

B50.9 Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, неуточненная

B 51 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*

B51.0 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, осложненная разрывом селезенки

B51.8 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, с другими осложнениями

B51.9 Малярия, вызванная *Plasmodium vivax*, без осложнений

В52 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*

В52.0 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с нефропатией

В52.8 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, с другими осложнениями

В52.9 Малярия, вызванная *Plasmodium malariae*, без осложнений

В53 Другие виды паразитологически подтвержденной малярии

В53.0 Малярия, вызванная *Plasmodium ovale*

В53.1 Малярия, вызванная плазмодиями обезьян

В53.8 Другие паразитологически подтвержденные малярии, не классифицированные в других рубриках

В54 Малярия не уточненная

Соответственно 4 видам возбудителей малярии различают: 3-х дневную, тропическую и четырехдневную малярию.

3-х дневная малярия (*Pl.vivax*, *Pl. ovale*). Характеризуется интермиттирующей лихорадкой с приступами чаще через день, анемией, спленогепатомегалией и тенденцией к рецидивирующему течению с повторными приступами, наступающими после латентного периода, длящегося несколько месяцев 3-6-14.

Инкубационный период при *vivax* малярии, от 10-20 дней, *ovale* малярии – 11-16 дней. Малярия *vivax* и *ovale* малярия у отдельных лиц начинаются с продромального периода: у больных появляется недомогание, познабливание, головная боль, ломота во всем теле, субфебрилитет. Однако, чаще продрома отсутствует и болезнь начинается остро с типичных малярийных пароксизмов, протекающие с поочередной сменой фаз – озноб, жар, пот. В период озноба малярийные приступы сопровождаются генерализованным сужением (спазмами) периферических сосудов, в период жара – резким их расширением (вазодилатацией). Приступ начинается потрясающим ознобом. Больной ложится в постель, укрывается с головой, но не может никак согреться. Озноб усиливается и появляется типичный дрожательный синдром, когда, как говорят, «зуб на зуб не попадает».

Кожные покровы бледные, с цианотичным оттенком, холодные, шерховатые, «гусиная кожа». Больного беспокоит головная боль, боли в пояснице, тошнота, иногда рвота. Озноб продолжается от 10-15 мин. до 2-3 часов и сопровождается быстрым подъемом температуры. Наступает вторая фаза – жар. Явления интоксикации нарастают, температура повышается до 39-40°C, усиливается головная боль, миалгия, появляется чувство беспокойства, жажда, иногда нарушается сознание, бред. Лицо становится гиперемированным, кожа сухая, горячая на ощупь, появляется одышка, тахикардия, снижается АД. Через несколько часов жар сменяется профузным потоотделением, температура критически снижается. Самочувствие больных улучшается, они испытывают общую слабость и быстро засыпают. В целом малярийный пароксизм длится 6-12 часов. После приступа наступает период апирекции. Начало малярийного пароксизма – озноб – совпадает с окончанием цикла эритроцитарной шизогонии. При наличии в крови одной ведущей генерации паразитов лихорадка имеет правильный интермиттирующий характер с наступлением пароксизмов через 48 часов. При этом после нескольких приступов больные в определенное время уже ожидают очередного пароксизма. Развивается анемия. Кожа и видимые слизистые приобретают характерную бледно-желтую окраску, на губах и крыльях носа появляются герпетические высыпания, число пароксизмов при нелеченой малярии может быть - 10–14. Гепатоспленомегалия. В последующем состояние больных улучшается, но при недостаточном лечении через 2-3 месяца могут возникнуть ранние, а через 8-14 месяцев поздние рецидивы. При малярии *vivax* рецидивы могут возникать до 4-х лет (рис. 3).

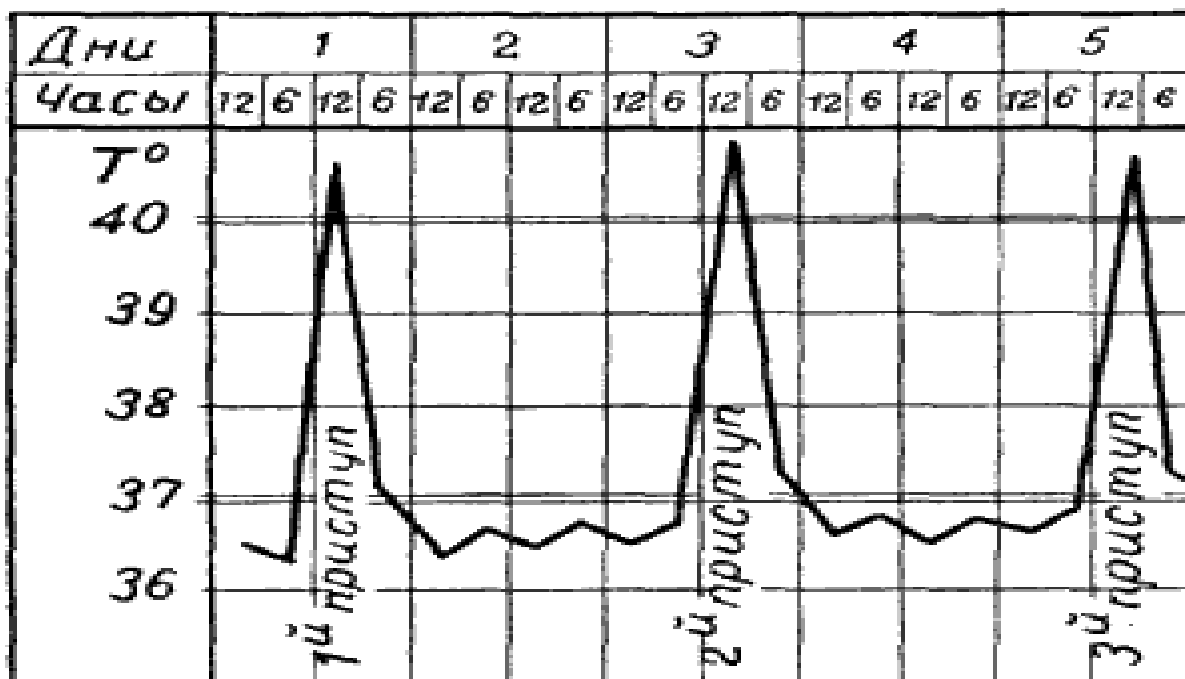


Рисунок 3. Температурная кривая при малярии vivax

Наиболее частым осложнением 3-х дневной малярии является гипохромная анемия. У 0,7 % (3 млн. человек) возможен разрыв селезенки. Непосредственными причинами разрыва резко увеличенной селезенки может быть даже легкая травма живота, рвота. При разрыве селезенки появляется острая сильная боль в животе, симптомы раздражения брюшины и внутреннего кровотечения, шоковое состояние. Показано экстренное хирургическое лечение.

Ovale малярия эндемична для стран Западной Африки. По клинике сходна с малярией vivax. Отличительная особенность – начало приступов чаще в вечерние и ночные часы. Характеризуется доброкачественным течением.

4-х дневная малярия. Протекает доброкачественно. Инкубационный период от 21 до 42 дней. При внутривенном заражении шизонтами – от нескольких дней до нескольких месяцев. Начало острое, характеризуется интермиттирующей лихорадкой с развитием приступов через 2 дня, умеренно выраженной анемией, спленомегалией, сравнительно невысокой паразитемией (рис. 4).

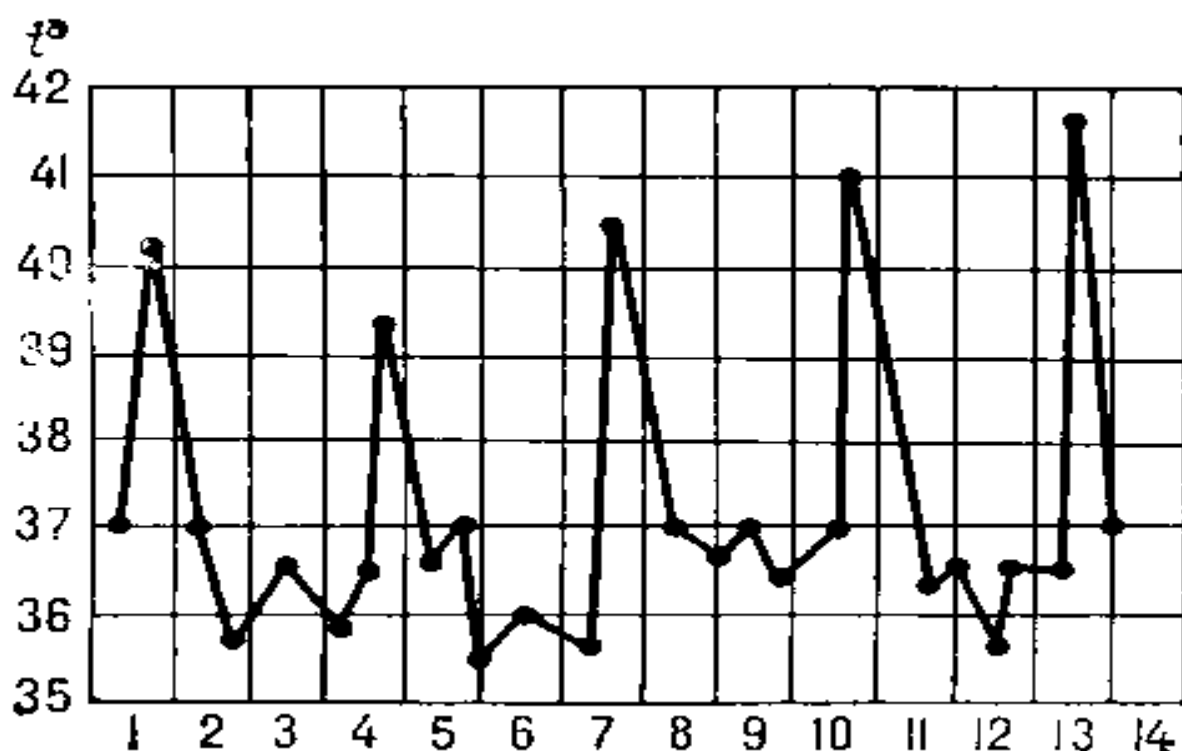


Рисунок 4. Температурная кривая при 4-х дневной малярии

Отличительной особенностью 4-х дневной малярии является длительно сохраняющаяся после перенесенной первичной атаки эритроцитарная шизогония на субмикроскопическом уровне без клинических проявлений. Недостаточно активное лечение первичной атаки в последующем может стать причиной рецидивов (свыше 30 лет). Рецидивы нередко развиваются после перенесенной болезни, операций, переохлаждении, при перемене места жительства, при беременности и т. д. Вероятно, это ведет к нарушению создавшегося иммунологического равновесия между паразитом и хозяином.

Тропическая малярия. На тропическую малярию приходится где-то 50% всей заболеваемости малярии в мире, она является причиной смерти в 98% от всех летальных исходов при малярии. Инкубационный период от 8 до 16 дней. Заболевание начинается остро, появляются типичные малярийные пароксизмы, но т.к. чаще всего при тропической малярии в крови циркулируют несколько не одновременно развивающихся генераций, происходит наслаивание приступов, сглаживаются периоды апиреksии.

Лихорадка носит постоянный или послабляющий характер, когда в течение суток возможны 2-3 подъема температуры до 41°C. Лихорадка сопровождается ознобом, резкими болями в области почек, болями в мышцах, в пояснице, в эпигастральной области, тошнотой, рвотой, нарушением сна, на высоте лихорадки - бредом, галлюцинациями. Характерны тахикардия, значительное снижение АД – 90/50-80/40 мм рт ст, учащение дыхания. Быстро увеличиваются размеры селезенки. Нередко развивается токсический гепатит (активность АЛТ увеличивается в 2-3 раза). Чаще это наблюдается у беременных, леченных хинином. Быстро развивается анемия – анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз. На 10 день болезни содержание гемоглобина снижается до 70 г/л, количество эритроцитов – до 2,5-3,0 x 10 /л. Степень анемии в лихорадочном периоде можно определить только по показателю гематокрита, достигающего 30–25% (в норме 36-40%), т.к. лихорадка приводит к сгущению крови. Выявляются признаки поражения почек: снижается удельный вес мочи, появляется цилиндрурия, протенурия, азотемия, повышается содержание в сыворотке крови остаточного азота, мочевины, креатинина (более 265ммоль/л). Может развиваться ОПН.

Уже в первые дни заболевания тропической малярией может развиваться малярийная кома. Выделяют три стадии: сомноленцию (прекому), сопор – более глубокая спячка с слабыми пробелами сознания и глубокую кому с полной потерей сознания. В прекоматозный период больные мало подвижны, односложно и неохотно отвечают на вопросы, быстро истощаются и погружаются в сопорозное состояние. У многих больных положительные менингеальные знаки. Они обусловлены не только церебральной гипертензией, но связаны также с поражением тонических центров в лобной области. У отдельных больных отмечаются явления гиперкинеза от клонических судорог мышц конечностей до общих тонических. Снижаются брюшные рефлексy, появляются глазодвигательные нарушения: расходящееся косоглазие, нистагм (горизонтальный и

вертикальный), нарушение конвергенции. При коме исчезает глоточный рефлекс, затем роговичный и зрачковый. Наблюдается плавающие движения глазных яблок при открытых веках (как будто больной осматривает потолок). Температура 39-40°C, АД – ниже 70/30 мм.рт.ст, тоны сердца глухие, границы сердца расширены, пульс нитевидный, тахикардия (130-150 в мин), дыхание поверхностное, учащенное от 30 до 50 в минуту. Появляется непроизвольное мочеиспускание и дефекация. При лабораторном исследовании выявляется: Высокий уровень паразитемии – 100000 в 1 мкл крови; различные возрастные стадии паразита в периферической крови; гематокрит ниже 20 %, гемоглобин ниже 50 г/л; повышение креатинина, мочевины крови; глюкоза крови менее 2,2 ммоль/л; ацидоз рН артериальной крови ниже 7,25, щелочной резерв менее 15 мкмоль/л. С каждым часом пребывания больного в состоянии комы возможность спасения его уменьшается. Успех терапии больных с малярийной комой может быть достигнут только в первые двое, от силы трое суток. Отдаленные последствия церебральной малярии наблюдаются у 5-10 % больных. К наиболее тяжелым последствиям относятся: гемиплегия, атаксия, экстрапирамидные нарушения, моно- и полиневриты, постмалярийные психозы, для которых характерна психическая слабость, истерия, депрессия.

Кроме малярийной комы при тропической малярии возможно развитие острого отека легких, который чаще является следствием ОПН. Однако, существует редкое, особо злокачественное осложнение тропической малярии – это первичный отек легких, который развивается иногда даже при нормальной температуре. У больных внезапно появляется тяжелая одышка 50-60 в мин., цианоз, акроцианоз. Данное осложнение почти не поддается обычным средствам интенсивной терапии.

При тропической малярии возможны как ранние рецидивы, так и поздние, связанные с эритроцитарной шизогонией. Неправильно леченная тропическая малярия способна вызывать рецидивы до года.

Тропическая малярия у жителей эндемичных зон, обладающих приобретенным к малярии иммунитетом, протекает значительно легче – средне-тяжело или даже легко.

Гемоглинурийная лихорадка может быть паразитарного или медикаментозного происхождения (иногда ее называют хинно-малярийной гемоглинурией), поэтому требует разного лечения. Гемоглинурийная лихорадка характеризуется массивным распадом эритроцитов, когда количество их за несколько часов снижается до $1 \cdot 10^{12}/л$, резко снижается гемоглибин до 13 г/л, появляется ретикулоцитоз (до 33% нормобласты) с развитием выраженной гемолитической желтухи и гемоглинурией. Гемоглинурийная лихорадка возникает часто через несколько часов после приема хинина, примахина или других препаратов, обладающих окисляющим действием, способствующих гемолизу. Встречается в основном у лиц с дефицитом защитного фермента эритроцитов – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Гемоглинурийная лихорадка начинается внезапно с озноба. Температура достигает $40^{\circ}C$, появляются интенсивные боли в области почек, головная боль, резкая слабость, тошнота, рвота. Гемолиз сопровождается развитием желтухи, появлением мочи цвета «черного кофе» или «красного вина» с характерным осадком в виде цилиндров, эритроцитов, белка. Основным симптомом – появление мочи цвета «черного кофе», что обусловлено содержанием в моче оксигемоглибина (в постоявшей моче – метгемоглибина). При стоянии моча разделяется на 2 слоя: верхний – прозрачный темно-красного цвета, нижний – мутный темно-коричневый, содержащий детрит (глыбки гемоглибина, эритроцита). Наступает олигурия, анурия. Паразитов в периферической крови при гемоглинурийной лихорадке медикаментозного происхождения небольшое количество. При благоприятном течении через 3-5 дней температура снижается, моча светлеет, общее состояние улучшается.

Лабораторная диагностика.

Основной метод диагностики малярии – паразитоскопический, основывающийся на выявлении эритроцитарных форм паразитов и гаметоцит в окрашенных препаратах крови (толстая капля, мазок) при микроскопии. Оба метода, имеющие свои преимущества и недостатки, являются взаимодополняющими. В начале используют метод толстой капли, т.к. в «толстой капле» за один и тот же отрезок времени можно просмотреть в 50 раз большее количество крови, чем в мазке. Минимальная концентрация паразитов, которая может быть выявлена при исследовании толстой капли, называется порогом обнаружения. По данным ВОЗ порог обнаружения при просмотре 100 полей зрения толстой капли составляет 5 паразитов. «Толстые капли» окрашиваются без предварительной фиксации, поэтому эритроциты при промывании водой выщелачиваются, паразиты деформируются и трудно установить их вид.

Приготовление толстой капли проводится следующим способом. На предметное стекло наносят каплю крови и распределяют ее углом предметного стекла до величины двухкопеечной монеты, подсушивают при комнатной температуре, выщелачивают водой (на подсушенную каплю крови наносят 2-4 капли дистиллированной воды) и держат до тех пор (2-3 минуты) пока появятся фиолетовые разводы (гемоглобин выводится из разрушенных эритроцитов). Не фиксируя, красят красителем Романовского в течение 40-45 минут. Каплю лучше смотреть на следующий день, а если нужен срочный ответ, то делать несколько капель, т.к. иногда капли смываются.

Толстую каплю необходимо исследовать с иммерсионным объективом в течение 5 минут с просмотром не менее 100 полей зрения (стандарт ВОЗ). Интенсивность паразитемии оценивают по «толстой капле» в расчёте на 1 мкл крови, если:

- при 5-ти минутном исследовании толстой капли можно выявить не более 10 плазмодиев, это ориентировочно соответствует наличию от 5 до 50 плазмодиев;

- паразитов немного, но они встречаются в первых же полях зрения – 50 - 500 в 1 мкл, тогда это паразитемия ++;

- паразиты имеются почти в каждом поле зрения, часто по несколько штук – 500-5000 в 1 мкл, это паразитемия +++;

- паразитов много, все поле усеяно ими – более 5000 в 1 мкл, это паразитемия ++++.

При оценке эффективности лечения осложненных тяжелых форм тропической малярии необходим более точный метод подсчета, основанный на сравнении количества паразитов с количеством форменных элементов крови – лейкоцитов или эритроцитов. При обнаружении 10 и более паразитов на 200 лейкоцитов подсчет заканчивается. При обнаружении 9 и менее паразитов на 200 лейкоцитов подсчет продолжают для определения количества паразитов на 500 лейкоцитов. При обнаружении единичных паразитов «в толстой капле» крови подсчитывают их количество на 1000 лейкоцитов. Определение количества паразитов в 1 мкл крови проводится по следующей формуле: $X = A \times (B / C)$, где: X - количество паразитов в 1 мкл крови; A – подсчитанное количество паразитов; B – количество лейкоцитов в 1 мкл крови; c – подсчитанное количество лейкоцитов. В тех случаях, когда нет возможности определить количество лейкоцитов у данного больного в 1 мкл их число по рекомендации ВОЗ условно принимают равным 8000.

Исследование толстой капли необходимо выполнять ежедневно с 1-го по 7-й день от начала химиотерапии. При исчезновении паразитов в течение этого периода дальнейшее исследование крови проводят на 14-, 21-, и 28-й день от начала лечения.

С целью уточнения вида паразита делают мазки, которые фиксируются перед окраской и детали морфологии паразита хорошо видны. При окраске по Романовскому-Гимзе у малярийных плазмодий в стадии

кольца различают оболочку, голубого цвета цитоплазму, рубино-красное ядро. При *vivax*, *ovale*, *malaria* в мазках крови, независимо от лихорадки, можно обнаружить возбудителя болезни, но на разных стадиях его развития. В разные периоды времени преобладают различные возрастные стадии малярийных плазмодиев (кольцо, юный трофозоит, взрослый трофозоит, юный шизонт, амебовидный, взрослый шизонт, морула).

При обычном течении тропической малярии в мазках крови обнаруживается возбудитель только в стадии кольца. При злокачественном течении тропической малярии в периферической крови кроме колец можно встретить трофозоиты и шизонты, что говорит о неблагоприятном исходе. У больных тропической малярией кровь нужно исследовать на высоте лихорадки, обязательно должна указываться интенсивность паразитемии, т.к. от этого зависит метод введения препаратов (перорально, парентерально).

При низкой паразитемии (менее 1 паразита на 10 полей зрения), перспективным является метод ПЦР, так как весьма ценны количественные варианты этого метода, позволяющие точно контролировать уровень паразитемии и, соответственно, эффективность терапии.

Кровь для паразитоскопического исследования при всех видах малярии необходимо брать до назначения специфического лечения, при трех- и четырехдневной малярии кровь исследуют как во время приступа, так и в период нормальной температуры, при тропической малярии исследование крови повторяют не менее 3-4 раз с интервалом 4-6 часов.

В эндемичных районах, где большое количество заболевших, можно использовать экспресс-методы – на основе иммунохроматографической реакции с антигеном HPR-2, носителем которого является *Pl.falciparum*, можно диагностировать тропическую малярию.

Серологические методы исследования, основанные на определении антител даже самыми современными методами (ИФА, иммунохроматографический и др.), могут использоваться лишь для ретроспективной верификации диагноза и отбора донорской крови.

При острых приступах малярии прослеживается определенная закономерность изменений крови. Во время озноба появляется нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево. В период лихорадки количество лейкоцитов несколько уменьшается. При появлении пота и при апирексии нарастает моноцитоз. В дальнейшем после 2-4 приступов появляется анемия, которая особенно рано и быстро развивается при тропической малярии. Анемия носит в основном гемолитический характер и сопровождается повышением содержания ретикулоцитов. В мазках крови обнаруживают пойкилоцитоз, анизоцитоз, полихроматофилию эритроцитов. При присоединении угнетения костного мозга количество ретикулоцитов уменьшается. Иногда отмечается картина пернициозоподобной анемии. СОЭ при малярии значительно повышается.

Лечение.

Существует несколько направлений в лечении больных: 1- купирование приступов малярии; 2 – предупреждение развития поздних рецидивов при *vivax* и *ovale* малярии; 3 – уничтожение половых клеток при тропической малярии.

Для купирования приступов малярии применяют гематошизотропные препараты, действующие на эритроцитарные стадии паразитов. К ним относятся: 4 аминохинолины: хлорохин (синонимы – делагил, хингамин), плаквенил; хинин; артемизин и его производные (артезунат, артемотил, артеметр); амодиахин; антифолиевые препараты: пириметамин (дараприм, тиндурин), прогуанил; мефлохин; галофантрин; клиндамицин; доксициклин и комбинированные препараты – фансидар, метакельфин.

Для воздействия на тканевые формы *Pl.vivax* и *Pl.ovale* применяют гистошизотропные препараты: примахин, хиноцид.

Для воздействия на половые клетки используют гамонтотропные препараты: примахин, хинин, хиноцид, пириметамин, гидрооксихлорохин. Назначение их целесообразно только при тропической малярии, т.к. гамонты

других возбудителей малярии быстро гибнут, если не попадут в организм комара.

При *vivax* и *ovale* малярии с целью купирования приступов используют хингамин. В первый день назначается 1 гр. хингамина (4 табл.) после еды, при среднетяжелом течении через 8 часов еще 0,5 гр. (2 табл.). При тяжелом течении хингамин можно вводить парентерально по 10 мл 5% раствора в 500 мл 5% раствора глюкозы со скоростью не более 40 капель в минуту. При улучшении состояния больного хингамин вводится перорально. На второй и третий день по 0,5 гр. в один прием. Продолжительность курса лечения хингамином 3 дня, курсовая доза – 2,5 гр. В некоторых странах (Индонезия, Бразилия) выявлены хлорохинустойчивые возбудители трехдневной малярии. В таких случаях используют амодиахин 30 мг/кг в сутки в течение 3-х дней.

Для *vivax* и *ovale* малярии характерны поздние рецидивы за счет сохранения в гепатоцитах брадиспорозоитов. Это требует назначения гистошизотропных препаратов, действующих на тканевые формы паразита – примахина 15 мг (3 табл.) 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. В Юго-Восточной Азии и Малайзии выявлены примахин устойчивые штаммы. В этих случаях рекомендуется продлить курс примахина до трех недель.

Для лечения четырехдневной малярии назначают хингамин 1 гр. (4 табл.) в первые сутки и по 0,5 гр. в течении последующих 3-5 дней. Назначение примахина нецелесообразно.

Лечение тропической малярии зависит от зоны, где произошло заражение. В настоящее время во многих регионах распространения тропической малярии возбудитель стал резистентен к хингамину (рис.5, приложение №1).

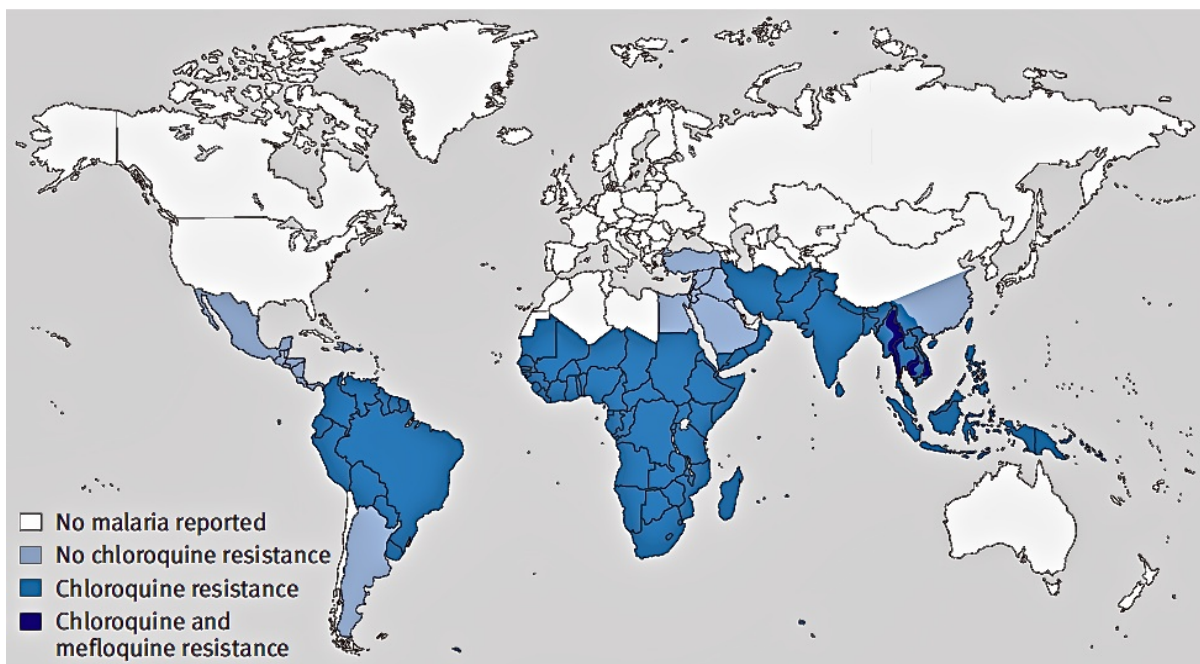


Рисунок 5. Распространенность тропической малярии в странах мира, в зависимости от устойчивости к хингамину

Для лечения хингаминоустойчивой тропической малярии (паразитемия ++ в 1 мкл крови) перорально применяют одну из комбинаций:

- артезунат + амодиахин по 2 табл. в сутки на протяжении 3 дней перорально;
- артезунат + мефлохин по 1 табл. в течение 3 дней перорально;
- метакельфин по 1 табл. 3 дня подряд перорально;
- фансидар 3 табл. одновременно перорально.

При тропической малярии, протекающей тяжело (паразитемия +++ в 1 мкл крови) применяют:

- артезунат – водорастворимое производное артемизина в дозе 2 мг/кг 1 раз в сутки + клиндамицин 10 мг/кг 2 раза в сутки в течение 7 дней;

- хинин 10 мг/кг каждые 12 часа (но не более 2 гр. в сутки) внутривенно капельно + доксициклин 5 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении 7 дней.

При малярийной коме препаратом выбора является хинин, который лучше других способен проникать через гематоэнцефалитический барьер. Хинин – естественный алкалоид коры хинного дерева. Терапию начинают с внутривенного введения хинина в разовой дозе 10 мг/кг веса каждые 12

часов. Разводят 1 ампулу (1 мл 50% р-р хинина) в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% р-ре глюкозы (при низком АД в полиглюкине) и вводят со скоростью не более 20 капель в минуту. Дозу 0,02 мг/кг/мин поддерживают в течение 72 часов с помощью инфузионной помпы. Как только больной выйдет из тяжелого состояния, переходят на пероральное введение препарата. При назначении только одного хинина частота рецидивов остается высокой, поэтому одновременно с хинином назначают один из препаратов: артеметр, клиндамицин, доксициклин и другие. Так, комбинированный препарат фансидар вводят внутримышечно по 2,5 мл один раз в день в течение первых 3-х дней. Данный препарат необходимо вводить глубоко в мышцу, добавлять его к инфузионным растворам нельзя.

При снижении гематокрита до 20% необходимо переливание препаратов крови.

При лечении хингаминчувствительной тропической малярии (паразитемия ++ в 1 мкл крови) используют хингамин перорально. В 1 день назначают 1 гр. хингамина – через 8 часов – 0,5гр., во 2-й, 3-й, 4-й, 5-й день по 0,5 гр. хингамина в один прием. При высокой паразитемии (+++ в 1 мкл крови) хингамин вводят внутривенно по 10 мл 5% р-ра в 500 мл 5% р-ра глюкозы со скоростью 40 капель в 1 минуту каждые 8 часов (не более 30 мл) в сутки. При улучшении состояния препарат принимают внутрь. Перспективны фторсодержащие хинолоны – ципрофлоксацин по 200 мг два раза в сутки в течении 7 дней.

При наличии половых клеток в крови с целью воздействия на гаметоциты назначается в течение 3 дней подряд примахин 15 мг (3 табл.) на один прием. Можно использовать с этой целью вместо примахина пириметамин 50 мг (2 табл.) на прием однократно или дараприм (Англия), тиндурин (Венгрия). Применение хинина при тропической малярии приводит к быстрой гибели гаметоцитов.

К сожалению, в Украине хинин, примахин, препараты артемизинового ряда вообще не зарегистрированы.

Эффективность лечения оценивается по изменению клинического состояния больного (например, по восстановлению сознания при церебральной форме, снижению температуры тела) и исчезновению эритроцитарных форм паразитов. Гаметоциты *P.falciparum* отмирают в течение 2-6 недель, поэтому обнаружение гаметоцитов *P.falciparum* в течении многих дней после прекращения эритроцитарной шизогонии – обычное явление, которое не считается показателем неэффективности терапии.

Выписка. Реконвалесцентов малярии выписывают при клиническом выздоровлении после окончания полного курса этиотропного лечения при наличии 2-3 отрицательных результатов исследования крови на малярийные плазмодии.

За больными, перенесшими тропическую малярию, устанавливают диспансерное наблюдение в течение 1-2 месяцев, при этом с интервалом 1-2 недели проводят паразитологическое исследование крови. Диспансеризацию больных, перенесших малярию, вызванную *P.vivax*, *P.ovale* и *P.malariae*, следует проводить в течение 2 лет с поквартальным паразитологическим обследованием (с апреля по сентябрь). При любом повышении температуры тела у этих лиц необходимо лабораторное исследование крови с целью обнаружения малярийных плазмодиев.

Основанием для снятия с учета служат отсутствие рецидивов и отрицательные результаты паразитологического исследования крови в течение срока наблюдения.

Профилактика. Профилактические мероприятия направлены на:

- своевременное выявление и лечение больных малярией и паразитоносителей;
- борьбу с переносчиками и защиту от укусов комаров;
- проведение химиопрофилактики.

Обследованию на малярию (взятие толстой капли и мазка крови) подлежат:

- все лихорадящие больные с неустановленным на протяжении 5 дней диагнозом, с увеличением печени и селезенки, анемией, особенно, если они в последние 3 года выезжали в эндемичные по малярии страны;
- реципиенты крови с повышенной температурой в течение ближайших трех месяцев после переливания крови.

Лица, возвратившиеся из эндемичных по малярии стран, не могут быть донорами в течение 3 лет.

Важнейшим условием борьбы с малярией является проведение гидротехнических мероприятий, противочиночная обработка водоемов (в местах выплода комаров), обработка жилых помещений и помещений для скота инсектицидами. Хорошим инсектицидом является бактокулицид. Желательно заселять водоемы гамбузией — рыбой, интенсивно поедающей личинки комаров. Использовать засетчивание окон и вентиляционных отверстий. Для индивидуальной защиты использовать реппеленты.

Профилактика химиопрепаратами не предотвращает заражение человека, а лишь купирует проявление болезни. Лица, выезжающие в эндемичные по малярии зоны, должны за неделю до выезда в зону, все время пребывания в эндемической зоне и 4 недели после приезда из зоны принимать химиопрепараты. В очагах трехдневной (*vivax*, *ovale*) и четырехдневной малярий можно использовать делагил 0,5 г 1 раз в неделю, амодиахин по 0,4 г 1 раз в неделю. При длительном приеме, когда суммарная доза делагила будет более 100 г возможен риск развития резистентности. Необходимо перейти на прием других препаратов. По окончании пребывания в очаге лицам, подвергшимся риску заражения трехдневной малярией, проводится химиофилактика примахином (0,5 г — 14 дней).

В зонах распространения хлорохинустойчивой тропической малярии рекомендуют мефлохин по 0,5 (или 5 мг/кг) 1 раз в неделю при условии отсутствия противопоказаний (нарушения сердечной проводимости) и

наличии чувствительности штаммов паразитов к этому препарату (смотри рис. 5), можно использовать фансидар 1 табл. в неделю, фансимер 1 табл. в неделю.

Приложение 1

Перечень стран, где регистрируется стойкость возбудителя тропической малярии к хлорохину (делагилу) (по информации ВОЗ)

Африка

- | | | |
|------------------|-----------------------|---------------------------|
| 1. Ангола | 16. Эфиопия | 31. Руанда |
| 2. Бенин | 17. Камерун | 32. Сан-Томе и Принсипи |
| 3. Ботсвана | 18. Кения | 33. Свазиленд |
| 4. Бурунди | 19. Коморские острова | 34. Сенегал |
| 5. Буркина-Фасо | 20. Конго | 35. Сомали |
| 6. Гага | 21. Кот-д'Ивуар | 36. Судан |
| 7. Гамбия | 22. Либерия | 37. Сьерра-Леоне |
| 8. Габон | 23. Мадагаскар | 38. Танзания |
| 9. Гвинея | 24. Малави | 39. Того |
| 10. Гвинея-Бисау | 25. Мали | 40. Уганда |
| 11. Джибути | 26. Мозамбик | 41. ЦАР |
| 12. Заир | 27. Намибия | 42. Чад |
| 13. Замбия | 28. Нигер | 43. Экваториальная Гвинея |
| 14. Зимбабве | 29. Нигерия | 44. Мавритания |
| 15. Эритрея | 30. ПАР | |

Центральная и Южная Америка

- | | |
|-----------------|-------------|
| 1. Боливия | 7. Перу |
| 2. Бразилия | 8. Эквадор |
| 3. Венесуэла | 9. Суринам |
| 4. Гайана | 10. Майотта |
| 5. Гвинея (фр.) | |
| 6. Колумбия | |

Азия и Океания

- | | |
|---------------|-----------------------------------|
| 1. Афганистан | 14. Мьянма |
| 2. Бангладеш | 15. Непал |
| 3. Бутан | 16. Оман |
| 4. Бирма | 17. Пакистан |
| 5. Вануата | 18. Таиланд |
| 6. Вьетнам | 19. Филиппины |
| 7. Иран | 20. Шри-Ланка |
| 8. Индия | 21. Папуа-Новая-Гвинея |
| 9. Индонезия | 22. Соломоновы острова |
| 10. Камбоджа | 23. Саудовская Аравия |
| 11. Китай | 24. Йемен |
| 12. Лаос | 25. Объединенные Арабские Эмираты |
| 13. Малайзия | |

Вопросы для самоконтроля:

1. Какова актуальность малярии на современном этапе?
2. Какова этиология малярии?
3. Опишите половой цикл развития малярийного плазмодия.
4. Опишите бесполовой цикл развития малярийного плазмодия.
5. Охарактеризуйте источник инфекции при малярии.
6. Охарактеризуйте пути передачи при малярии.
7. Дайте характеристику иммунитета при малярии.
8. Опишите общие звенья патогенеза малярии.
9. Каковы особенности тканевой шизогонии при vivax малярии?
10. Каковы особенности тканевой шизогонии при ovale малярии?
11. Каковы особенности эритроцитарной шизогонии при тропической малярии?
12. Каковы особенности патогенеза при тропической малярии?
13. Опишите общие проявления малярии.
14. Опишите стадийность малярийного пароксизма.
15. Назовите особенности течения vivax малярии.
16. Назовите особенности течения ovale малярии.
17. Назовите особенности течения 4-х дневной малярии.
18. Назовите особенности течения тропической малярии.
19. Укажите вид температурной кривой при 4-х дневной малярии.
20. Перечислите осложнения тропической малярии.
21. Каковы основные причины летальности при тропической малярии ?
22. Чем обусловлены ранние рецидивы малярии?
23. Патогенез малярийной комы?
24. Клинические проявления малярийной комы?
25. Неотложная помощь при малярийной коме?
26. Патогенез гемоглобинурийной лихорадки?
27. Клинические проявления гемоглобинурийной лихорадки?
28. Укажите методы специфической диагностики малярии?

29. Укажите особенности паразитологической диагностики тропической малярии (толстая капля).
30. Каковы изменения в гемограмме в разгар болезни у больного малярией?
31. Дайте общую характеристику противомалярийным препаратам.
32. С помощью каких препаратов проводят лечение vivax малярии?
33. С помощью каких препаратов проводят лечение ovale малярии?
34. С помощью каких препаратов проводят лечение 4-х дневной малярии?
35. С помощью каких препаратов проводят лечение тропической малярии?
36. Лечение хигнаминоустойчивой тропической малярии.
37. Правила выписки больного с малярией.
38. Укажите особенности диспансерного наблюдения больных с тропической малярией?
39. Укажите особенности диспансерного наблюдения больных с vivax, ovale и 4-х дневной малярией?
40. Какие лица подлежат обследованию на малярию с целью своевременного ее выявления?
41. Назовите химиопрофилактику при vivax малярии?
42. Назовите химиопрофилактику при ovale малярии?
43. Назовите химиопрофилактику при 4-х дневной малярии?
44. Назовите химиопрофилактику при тропической малярии?
45. Профилактика хигнаминоустойчивой тропической малярии?

Тесты к теме «Малярия»

1. Возбудитель малярии относится к: А - грибам; В - спирохетам; С - риккетсиям; Д - простейшим; Е - бактериям.
2. Малярия относится к заболеваниям: А - эндемичным; В - природно-очаговым; С - карантинным; Д - сапрофитным; Е - зоонозным.
3. Источником инфекции при малярии является: А - человек; В - животные; С - комары; Д - клещи; Е - все верно.
4. Эффективность источника инфекции при малярии определяется численностью в крови: А - спорозоитов; В - мерозоитов; С - трофозоитов; Д - гаметоцит; Е - шизонтов.
5. Гаметоциты у больных малярией *vivax* появляются в периферической крови: А - в первые дни лихорадки; В - через 7-10 дней; С - через 30 дней; Д - через 3 месяца; Е - все верно.
6. Гаметоциты у больных малярией *falciparum* появляются в крови через: А - 48 часов; В - 72 часа; С - 9-11 дней; Д - 30 дней; Е - все верно.
7. Гаметоциты у больных малярией *falciparum* могут сохраняться в крови: А - 48 часов; В - 72 часа; С - 7 дней; Д - 2-5 недель; Е - 2 года.
8. Основной естественный механизм передачи малярии *vivax*: А - трансмиссивный; В - при переливании крови; С - контактный; Д - перкутанный; Е - все верно.
9. Плазмодии малярии проходят половой цикл в: А - гепатоцитах человека; В - эритроцитах; С - лимфоцитах; Д - комарах; Е - все верно.
10. Гипоэндемичные по малярии населенные пункты считаются в том случае, если селезеночный индекс у детей от 2-х до 9-ти лет составляет: А - 7%; В - 15%; С - 30%; Д - 60%; Е - 80%.
11. Мезоэндемичные по малярии населенные пункты считаются в том случае, если селезеночный индекс у детей от 2-х до 9-ти лет составляет: А - 10%; В - 30%; С - 60%; Д - 70%; Е - 80%.

12. Гиперэндемичными по малярии населенные пункты считаются в том случае, если селезеночный индекс у детей от 2-х до 9-ти лет равен: А - 5%; В - 10%; С - 30%; Д - 60%; Е - 80%.
13. Голоэндемичные по малярии населенные пункты считаются в том случае, если паразитарный индекс у детей грудного возраста составляет: А - 10%; В - 30%; С - 50%; Д - 60%; Е - 75%.
14. Заражение четырехдневной малярией возможно только при: А - укусе инвазированной самки комара рода *Anopheles*; В - при переливании крови; С - при лечебно-диагностических манипуляциях; Д - через плаценту; Е - во всех вышеперечисленных случаях.
15. Самка комара рода *Anopheles*, насосавшись крови больного малярией *vivax*, становится заразной: А - через 5 часов; В - через 5 дней при температуре воздуха 10°C; С - через 45 дней при температуре 16°C; Д - при наличии возбудителя в стадии кольца; Е - при наличии возбудителя в стадии трофозоида.
16. Комар рода *Anopheles*, насосавшись крови больного малярией *falciparum*, становится опасным: А - через 8 часов от момента кровососания; В - через 48 часов; С - через 72 часа; Д - через 7,5 суток при температуре воздуха 30°C; Е - через 6,5 суток при температуре воздуха 22°C.
17. Плазмодии малярии *vivax* проходят бесполой цикл развития в: А - желудке комара; В - слюне комара; С - стоячих водоемах; Д - организме человека; Е - все верно.
18. Экзоэритроцитарную шизогонию *Pl. ovale* проходит в: А - желудке комара; В - слюне комара; С - гепатоцитах человека; Д - эритроцитах человека; Е - все верно.
19. Тахи- и брадиспорозоиты имеют: А - *Pl. malariae*; В - *Pl. vivax*; С - *Pl. ovale*; Д - *Pl. vivax* и *Pl. ovale*; Е - *Pl. falciparum*.
20. Тканевая шизогония у *Pl. falciparum* наблюдается только: А - при переливании инфицированной крови; В - проведении медицинских

манипуляций через недостаточно обработанные шприцы; С - при ранних рецидивах; Д - поздних рецидивах; Е - при трансмиссивном заражении.

21. Лица, на мембране эритроцитов которых отсутствуют рецепторы Даффи, не болеют малярией, вызванной: А - vivax; В - ovale; С - malariae; Д - falciparum; Е - все верно.

22. Больные серповидноклеточной анемией обладают резистентностью к малярии, вызванной плазмодием: А - falciparum; В - vivax; С - ovale; Д - malariae; Е - все верно.

23. Эритроцитарная шизогония у *Pl.falciparum* проходит: А - в эритроцитах периферической крови; В - в купферовских клетках; С - в гепатоцитах; Д - в эритроцитах капилляров внутренних органов; Е - все перечисленное верно.

24. Эритроцитарная шизогония у *Pl. vivax* проходит: А - в эритроцитах периферической крови; В - в купферовских клетках; С - в гепатоцитах; Д - в эритроцитах капилляров внутренних органов; Е - все перечисленное верно.

25. Наибольшее количество мерозоитов содержится в моруле: А - *Pl.vivax*; В - *Pl.ovale*; С - *Pl.malariae*; Д - *Pl.falciparum*; Е - одинаково во всех.

26. *Pl. vivax* обладает способностью поражать в основном: А - костный мозг; В - стареющие эритроциты; С - зрелые эритроциты; Д - эритроциты любой зрелости, но чаще молодые; Е - все перечисленное верно.

27. *Pl. malariae* обладает способностью поражать в основном: А - костный мозг; В - стареющие эритроциты; С - зрелые эритроциты; Д - эритроциты любой зрелости, но чаще молодые; Е - все перечисленное верно.

28. *Pl. falciparum* обладает способностью поражать в основном: А - костный мозг; В - стареющие эритроциты; С - зрелые эритроциты; Д - эритроциты любой зрелости, но чаще молодые; Е все перечисленное верно.

29. Число пораженных эритроцитов при четырехдневной малярии составляет: А - не более 1%; В - 3%; С - 5%; Д - 10%; Е - 20%.

30. При какой малярии возможно поражение 10-20% эритроцитов?: А - vivax; В - ovale; С - falciparum; Д - malariae; Е - во всех случаях.

31. Антитела при малярии появляются против: А - спорозоитов; В - мерозоитов; С - гаметоцит; Д - спорозоитов и мерозоитов; Е - все перечисленное верно.
32. При рецидивах четырехдневной малярии в эритроцитах периферической крови можно обнаружить возбудителя в стадии: А - кольца; В - взрослого трофозоида; С - микрогаметоцита; Д - макрогаметоцита; Е - все верно.
33. При неосложненной тропической малярии в эритроцитах периферической крови можно обнаружить возбудителя в стадии: А - кольца; В - юного трофозоида; С - малого шизонта; Д - зрелого шизонта; Е - все верно.
34. При злокачественной форме тропической малярии в эритроцитах периферической крови можно обнаружить возбудителя в стадии: А - кольца; В - юного трофозоида; С - малого шизонта; Д - зрелого шизонта; Е - все верно.
35. Рецидив через 5 лет после первичной атаки при 4-х дневной малярии обусловлен: А - иммунными комплексами; В - тканевой шизогонией; С - эритроцитарной шизогонией; Д - гаметоцитами; Е - все перечисленное верно.
36. Клинические проявления 3-х дневной малярии обусловлены: А - тахиспорозоитами; В - брадиспорозоитами; С - мерозоитами; Д - гаметоцитами; Е - все перечисленное верно.
37. Рецидивы через 8 месяцев после первичной атаки 3-х дневной малярии развиваются в результате наличия: А - тахиспорозоитов; В - брадиспорозоитов; С - сохранения возбудителя в эритроцитах; Д - гаметоцитов; Е - иммунных комплексов.
38. Рецидив при малярии, вызванной *P. Falciparum*, через 3 месяца от начала болезни обусловлен: А - преэритроцитарной шизогонией; В - эритроцитарной шизогонией; С - гаметоцитами; Д - иммунными комплексами; Е - выработкой антител.

39. Длительность эритроцитарной шизогонии у *P. vivax* составляет: А - 24 часа; В - 48 часов; С - 72 часа; Д - 9 суток; Е - 10 месяцев.
40. Длительность эритроцитарной шизогонии у *P. malariae* составляет: А - 24 часа; В - 48 часов; С - 72 часа; Д - 9 суток; Е - 10 месяцев.
41. Длительность эритроцитарной шизогонии *P. falciparum* составляет: А - 24 часа; В - 48 часов; С - 72 часа; Д - 9 суток; Е - 10 месяцев.
42. Больной А., вернулся из Таджикистана. Утром 1.09 повысилась температура до 39,5°C с ознобом, сменившимся жаром, но к вечеру температура нормализовалась. Подъемы температуры повторялись трехкратно через каждые 2 дня. Спленомегалия. Диагноз: А - сепсис; В - 4-х дневная малярия; С - 3-х дневная малярия; Д - лептоспироз; Е - брюшной тиф.
43. Больной А. вернулся 1.03 из Узбекистана. Заболел остро: 3.03, 5.03, 7.03 по утрам повышение температуры до 39°C с ознобом, жаром. 4.03, 6.03 – температура нормальная. Кожные покровы бледные. Гепатоспленомегалия. Диагноз: А - сепсис; В - 4-х дневная малярия; С - 3-х дневная малярия; Д - лептоспироз; Е - брюшной тиф.
44. Основным осложнением 3-х дневной малярии является: А - малярийная кома; В - отек мозга; С - разрыв селезенки; Д - острая почечная недостаточность; Е - гемоглобинурийная лихорадка.
45. Больной А. Вернулся 1.07. из Вьетнама. В течение 3-х дней температура 40°C, головная боль. Кожные покровы бледно желтушны. Число дыханий 38 в минуту, АД 100/40 мм.рт.ст. Печень +4см, селезенка +2см. Заторможен, с трудом отвечает на вопросы. Зрачки расширены, слабо реагируют на свет. Сухожильные рефлексы отсутствуют. Эр.2,0x10¹²/л, Нб 70 г/л. Билирубин 95 мкмоль/л, прямой 20 мкмоль/л. Диагноз: А - сепсис; В - лептоспироз; С - малярийная кома; Д - брюшной тиф; Е - малярия *ovale*.
46. У больного А. с диагнозом малярия на 3-й день лечения появились интенсивные боли в области почек, резкая слабость, тошнота, рвота. Кожные покровы бледно-желтые. Гепатоспленомегалия. Моча цвета «черного кофе».

Олигурия. А - анафилактическая реакция; В - гемоглинурийная лихорадка; С - острая почечная недостаточность; Д - малярийный алгид; Е - малярийный гепатит.

47. Основным методом лабораторной диагностики малярии является: А - микроскопический; В - бактериологический; С - реакция пассивной гемагглютинации (РПГА); Д - реакция связывания комплемента; Е - аллергологический.

48. Исследование «толстой капли» у больного тропической малярией необходимо проводить только: А - при поступлении в стационар; В - 24 часа; С - 48 часов; Д - 72 часа; Е - с 1-го по 7-й день от начала химиотерапии.

49. Определение интенсивности паразитемии необходимо при лечении больных малярией: А - vivax; В - ovale; С - falciparum; D - malariae; Е - данной необходимости нет.

50. Для воздействия на тканевые формы *P.vivax* применяют: А - хингамин; В - примахин; С - хинин; Д - артемизин; Е - все верно.

51. К гамонтотропным препаратам относится: А - примахин; В - хинин; С - хиноцид; Д - пириметамин; Е - все верно.

52. Для купирования приступов малярии можно использовать все, за исключением: А - хингамин; В - делагил; С - артемизин; Д - примахин; Е - амодиахин.

53. Для купирования приступов лихорадки у больных трехдневной малярии используют: А - хиноцид; В - примахин; С - хингамин; Д - хинин; Е - все верно.

54. Для купирования приступов лихорадки при ранних рецидивах малярии vivax необходимо назначить: А - примахин; В - хингамин; С - мефлокин; Д - фансидар; Е - доксициклин.

55. Для профилактики поздних рецидивов малярии ovale необходимо назначить: А - примахин; В - хингамин; С - фансидар; Д - артеметр; Е - все верно.

56. Для купирования поздних рецидивов четырехдневной малярии необходимо назначить: А - примахин; В - хиноцид; С - фансидар; Д - хингамин; Е- все верно.

57. Для определения метода введения этиотропных препаратов при тропической малярии необходимо: А - выявить возбудителя; В - определить количество возбудителей в 1 мкл крови; С - иметь данные реакции энзиммеченных антител (РЭМА); Д - определить креатинин и мочевины; Е - все верно.

58. Больным, заразившимся тропической малярией в центральной части Африки, этиотропную терапию необходимо проводить: А - хингамином в/в; В - примахином; С - хинином в сочетании с доксициклином; Д - далагиллом; Е - тетрациклином.

59. Диспансеризацию больных, перенесших малярию *vivax, ovale, malariae*, следует проводить: А - нет необходимости; В - 1 месяц; С - 2 месяца; Д - 6 месяцев; Е - 2 года.

60. Препаратом выбора для профилактики тропической малярии при непродолжительном путешествии в страны Центральной Африки является: А - далагил 1 таб. 1 раз в неделю до выезда и все дни пребывания; В - далагил 1 таб. до выезда и 1 таб. каждые 2 недели пребывания в стране; С - мефлокин 250 мг 1 раз за неделю до выезда, все дни пребывания в стране и 1 мес. После возвращения. Д - хлорохин фосфат 0,1 гр. ежедневно все дни пребывания в стране; Е - все перечисленное верно.

Сепсис – тяжелое инфекционное заболевание, обусловленное генерализацией микроорганизмов и сопровождающиеся значительными патофизиологическими изменениями в органах и системах организма.

Этиология. Сепсис могут вызывать практически все микроорганизмы, относящиеся как к патогенным, так и к условно-патогенным. Прежде всего, сепсис может быть вызван бактериями, как грамположительными (стафилококки, стрептококки, пневмококки и др.), так и грамотрицательными (менингококк, сальмонеллы, клебсиелла, синегнойная палочка, иерсинии, эшерихии), грибами (кандидозный сепсис). В последние годы реже стали выделяться грамположительные и чаще грамотрицательные бактерии, в частности, синегнойная палочка, клебсиеллы, а также анаэробы (клостерии, бактероиды, фузобактерии и др.). Возбудители, вызывающие внебольничный сепсис, ничем не отличаются от возбудителей, выделенных при других клинических формах болезни. Например, один и тот же штамм стафилококка может находиться на слизистых оболочках без развития какой либо патологии (носительство), а у другого пациента вызвать сепсис с летальным исходом. Циркулирующие в больничных стационарах бактерии подразделяют на два эковара: внебольничный и госпитальный. Больничные штаммы сформировались из внебольничных под влиянием факторов больничной среды. Больничные эковары бактерий по своим свойствам отличаются от внебольничных. Больничные эковары обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам внешней среды. Например, больничные штаммы синегнойной палочки сохраняют свою патогенность на резиновых поверхностях – 30 суток, на стеклянных – 20 суток, в растворе фурациллина – 7 дней. Синегнойная палочка не только живет на объектах внешней среды, но способна к размножению на них. Эковары некоторых госпитальных бактерий обладают плазмидами резистентности и даже могут осуществлять передачу факторов резистентности - R- факторов другим бактериям. Так, больничные штаммы той же синегнойной палочки передают устойчивость сальмонеллам и нейсериям. Больничные эковары обладают

множественной резистентностью ко многим антибиотикам, высокой вирулентностью. Для заражения внебольничными штаммами достаточна значительно меньшая доза, нежели инфицирующая для данной конкретной болезни.

Патогенез. Возникновение сепсиса обусловлено не столько свойствами возбудителя, сколько состоянием макроорганизма, в частности его неспособностью к локализации возбудителя и недостаточностью различных факторов иммунитета. К факторам, угнетающим резистентность макроорганизма, могут относиться любые заболевания (сахарный диабет, онкологические, гематологические и др.), недостаточное питание (низкий уровень белка, витаминов), облучение, стрессы, длительное применение иммунодепрессивных препаратов, глюкокортикостероидов, цитостатиков.

Помимо сепсиса, вызванного внебольничными штаммами, в последние годы стал регистрироваться и госпитальный сепсис, который чаще встречается в отделениях реанимации, хирургических, ожоговых. При этом, источниками инфекции могут быть даже объекты внешней среды. Доказано высокая контаминированность объектов внешней среды в гнойных палатах и перевязочных. При нозокомиальных инфекциях заражение возможно при катетеризации сосудов, мочевыводящих путей, при эндоскопических, бронхоскопических и других исследованиях. Возбудители могут попасть в полость суставов, плевральную полость, то есть они попадают в полости, которые в эволюционном развитии из-за отсутствия биологической необходимости не приобрели возможности к местному сопротивлению и практически беззащитны.

Грамположительные микроорганизмы служат причиной септических реакций в результате воздействия экзотоксинов, компонентов клеточной стенки, таких как пептидогликан и тейхоевая кислота, стафилококкового протеина А и стрептококкового протеина М. Запуск каскадных реакций грамотрицательными возбудителями происходит с помощью мощных эндотоксинов.

Для развития сепсиса необходимы следующие условия:

1) наличие первичного септического очага, который связан (постоянно или периодически) с кровеносными или лимфатическими сосудами. По локализации первичного очага различают черезкожный, акушерско-гинекологический, тонзиллярный, одонтогенный, вследствие хирургических вмешательств и диагностических манипуляций сепсис.

2) постоянное или периодическое (многократное) проникновение возбудителя из первичного очага в кровь;

3) гематогенная диссеминация инфекции и формирование вторичных септических очагов (метастазов), из которых возбудитель периодически поступает в кровь. Появление метастазов нередко зависит от локализации первичного очага. Например, при инфекции с первичным очагом на клапанах левого сердца нередко метастазы в мозг и почки.

При сепсисе наблюдается искаженный каскад-комплекс иммунологически - воспалительных реакций, который в настоящее время характеризуется как ССВО. Этот синдром (“systemic inflammatory response syndrome” – SIRS) – системная реакция организма на влияние различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и т.п.) – определяется международным медицинским сообществом как совокупность вполне конкретных и довольно простых признаков (SIRS- критериев), а именно: тахикардии > 90 в 1 мин; тахипноэ > 20 в 1 мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм.рт.ст на фоне ИВЛ; температуры тела $> 38^\circ\text{C}$ или $< 36^\circ\text{C}$; количества лейкоцитов в периферической крови $> 12 \times 10^9$ /л или количества незрелых форм клеток $> 10\%$.

В результате развития ССВО возникает синдром полиорганной недостаточности (СПОН), который определяется наличием дисфункций двух и более систем или органов. Вследствие дисфункции печени, почек, кишечника появляются новые повреждающие факторы.

Клиника.

По клиническому течению различают:

- острейший (молниеносный) сепсис, протекающий бурно с развитием септического шока и приводящий к летальному исходу в течение 1-2 дней;
- острый сепсис, который продолжается до 4 нед;
- подострый, длящийся до 3-4 мес.;
- рецидивирующий сепсис, протекающий в виде обострений и ремиссий, длится до 6 мес.;
- хронический сепсис может продолжаться до года и более.

В МКБ-10 сепсис классифицируют по виду возбудителя: стафилококковый, пневмококковый, анаэробный, сальмонеллезный и др. При стафилококковом сепсисе воротами инфекции чаще служат поражения кожи и подкожной клетчатки (фурункулы, карбункулы). Синегнойный сепсис чаще развивается при ожогах III-IV степени, ранах, после флегмон, перитонитов. При этом, отделяемое ран часто окрашивает повязки в сине-зеленый цвет, такого же цвета могут быть фибриновые налеты на раневой поверхности. Анаэробный сепсис чаще начинается с локальных поражений в области головы и шеи (некротический гингивит, отиты, синуситы и др.), а также после операций на органах брюшной полости.

Сепсис, в отличие от других инфекционных болезней, имеет ациклическое течение.

Клиническая картина сепсиса многообразна. Она складывается из симптомов общей интоксикации и проявлений болезни, обусловленной первичными очагами и метастазами.

Интоксикация проявляется лихорадкой, чаще интермиттирующего типа с резко выраженным ознобом (в момент прорыва возбудителя в кровь), сменяющимся чувством жара и резкой потливостью. Реже бывает лихорадка гектическая, постоянного типа, ремитирующая. Лихорадка держится длительное время. При этом важно отметить, что неблагоприятным диагностическим признаком является неожиданное снижение температуры у таких больных до нормы или даже ниже нормы при сохраняющемся тяжелом

состоянии больного. Исходная гипотермия при сепсисе также является неблагоприятным признаком, т.к. она свидетельствует о сниженной реактивности организма. Больных беспокоит головная боль, слабость, нарушение сна, снижение аппетита, тошнота, миалгии, артралгии. Состояние больного быстро становится тяжелым. Кратковременное возбуждение в начале болезни быстро сменяется заторможенностью. Нарастает анемия. Кожа имеет бледновато-субиктеричный цвет. На коже, как следствие развития тромбгеморрагического синдрома и септических заносов, появляется экзантема в виде пустул, пузырьков, петехий, геморрагий, которые могут быть также в конъюнктиве склер и слизистые оболочки полости рта. Наблюдается одышка, не связанная с поражением органов дыхания. Критерием сердечно - сосудистой недостаточности при сепсисе служит снижение систолического давления ниже 90 мм рт.ст., не смотря на коррекцию гиповолемии. Пульс учащается до 120-150 уд./мин., границы сердца расширены, тоны приглушены. Увеличиваются печень и селезенка. Ослабляется мочевыделение (менее 0,5 мл/кг), повышается уровень креатинина, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

Для сепсиса характерно распространение инфекционно-воспалительной реакции за пределы первичного очага инфекции с вовлечением в процесс других органов – мишеней. Возможны инфаркты легкого, абсцесс и гангрена легкого, гнойный плеврит, пиелиты, абсцессы мозга, гнойные менингиты и др.

На течение сепсиса определенный отпечаток накладывают патогенетические особенности отдельных нозологических форм. Так, острейший (молниеносный) стафилококковый сепсис протекает исключительно тяжело, с потрясающим ознобом, высокой лихорадкой, тяжелой интоксикацией, цианозом, быстрым падением АД. В то же время метастазов при этой форме не обнаруживается. При остром стафилококковом сепсисе часто наблюдается геморрагическая сыпь с некрозами на дистальных отделах конечностей (ладонь, пальцы), многочисленные гнойные метастазы в

почки, в эндокард, возможны остеомиелиты, артриты. Стафилококковый сепсис нередко принимает рецидивирующее течение, когда рецидивы, связанные с формированием новых очагов, сменяются ремиссиями.

При анаэробном сепсисе для вторичных очагов характерно быстрое абсцедирование. Развиваются абсцессы мозга (85% всех абсцессов связано с анаэробной инфекцией), абсцесс печени, легких. Чаще всего развитие сепсиса связано с *V.fragilis*, имеющей капсульный полисахарид, благодаря которому *V.fragilis* может вызывать абсцедирование без участия других микробов.

Летальность при сепсисе достигает 50%.

Осложнения. Тяжесть заболевания связана с развитием осложнений, прежде всего, септического шока, острой недостаточности коры надпочечников, ДВС - синдрома, острой дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности.

Наиболее частой причиной смерти является септический шок – острая циркуляторная недостаточность и обусловленные ею тяжелые метаболические расстройства и полиорганная патология. В патогенезе шока можно выделить две фазы: гипер- и гиподинамическую. В начальной (гиперкинетической) фазе шока снижается периферическое сопротивление при нормальном или даже несколько увеличенном сердечном выбросе. Артериальное и венозное давление падают. Во второй (гипокинетической) фазе шока уменьшается периферическое сопротивление, сердечный выброс, а также содержание кининов в крови при высоком уровне катехоламинов. В терминальной фазе шока нарастает сердечная недостаточность, связанная с гипоксией, ацидозом и нарушением водно-электролитного баланса. *Септический шок* сопровождается нарушением функции легких, печени и почек, изменением свертывающей системы крови, что приводит к развитию тромбгеморрагического синдрома (синдром Мачабели), который *проходит 4 стадии:*

I - стадия гиперкоагуляции начинается в клетках тканей пораженного органа, из них высвобождаются коагуляционно активные вещества, активация коагуляции распространяется на кровь. Эта стадия кратковременная.

II - стадия нарастающей коагулопатии потребления и непостоянной фибринолитической активности характеризуется падением числа тромбоцитов, уровнем фибриногена. Это стадия начинающегося и нарастающего ДВС (неполный синдром ДВС).

III - стадия дефибриногенации и тотального, но не постоянного фибринолиза (дефибриногенационно-фибринолитическая) соответствует полному синдрому ДВС.

IV стадия восстановительная или стадия остаточных тромбозов и окклюзии.

Уже на ранней стадии эндотоксического шока происходят нарушения микроциркуляции. Отдел микроциркуляции представляет собой сеть, состоящую из артериол, венул, капилляров и артериовенулярных каналов, называемых шунтами. В отделе микроциркуляции происходят все обмены между клеткой и кровью. В физиологических условиях в сосудах микроциркуляции задействовано не более 5-7 % крови от объема циркулирующей крови (ОЦК) (рис. 1).

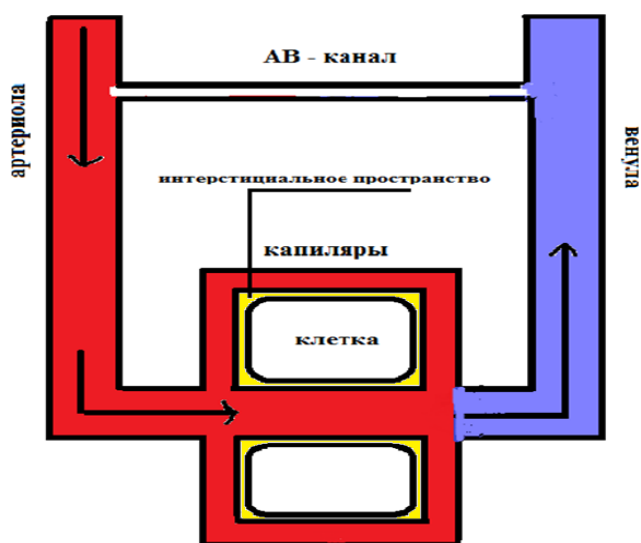


Рисунок 1. Микроциркуляторное русло в норме

На течение септического шока определенный отпечаток накладывают патогенетические особенности нозологических форм. Так, при менингококковом сепсисе доминирует геморрагический синдром. Эндотоксины менингококка непосредственно влияют на тонус сосудов (вызывают вазодилатацию венул), способствуют открытию шунтов, через которые артериальная кровь устремляется в венозное русло, обходя капиллярную сеть, что в свою очередь способствует замедлению скорости кровотока в капиллярах.

Паретическое расширение венул и задержка крови в капиллярном русле способствуют снижению давления наполнения сердца (ДНС), то есть уменьшению обратного венозного кровотока. В результате в малый круг кровообращения поступает меньшее количество крови. К тому же, в легких быстро нарастает шунтирование. В норме на шунтирование в легких приходится 2 % циркулирующей в этой области крови, при эндотоксическом шоке этот показатель достигает 20-30 %. Вследствие нарастания шунтирования кровь из системы легочной артерии (венозная кровь) перебрасывается в систему легочных венул минуя сеть капилляров, оплетающих альвеолы, и потому не артериализуется. Развивается гипоксия.

Организм пытается компенсировать возникшие нарушения выбросом катехоламинов. В результате стимуляции катехоламинами β -рецепторов сердца увеличивается число сердечных сокращений (ЧСС), что способствует увеличению минутного объема сердца ($МОС = УО \times ЧСС$) и выравниванию АД ($АД = МОС \times ПС$). Одновременно катехоламины действуют на α -рецепторы пре- и посткапиллярных сфинктеров, вызывая их спазм. В результате вазоконстрикции сфинктеров еще в большей степени замедляется капиллярный кровоток, что в свою очередь ведет к нарушению обмена веществ с развитием метаболического ацидоза. В отделе микроциркуляции при этом депонируется и выключается из кровотока значительное количество

крови (вместо 5 % задерживается до 12-18 % крови от ОЦК), что ведет к уменьшению объема эффективно циркулирующей крови. Развивается дисволемиа (рис. 2).

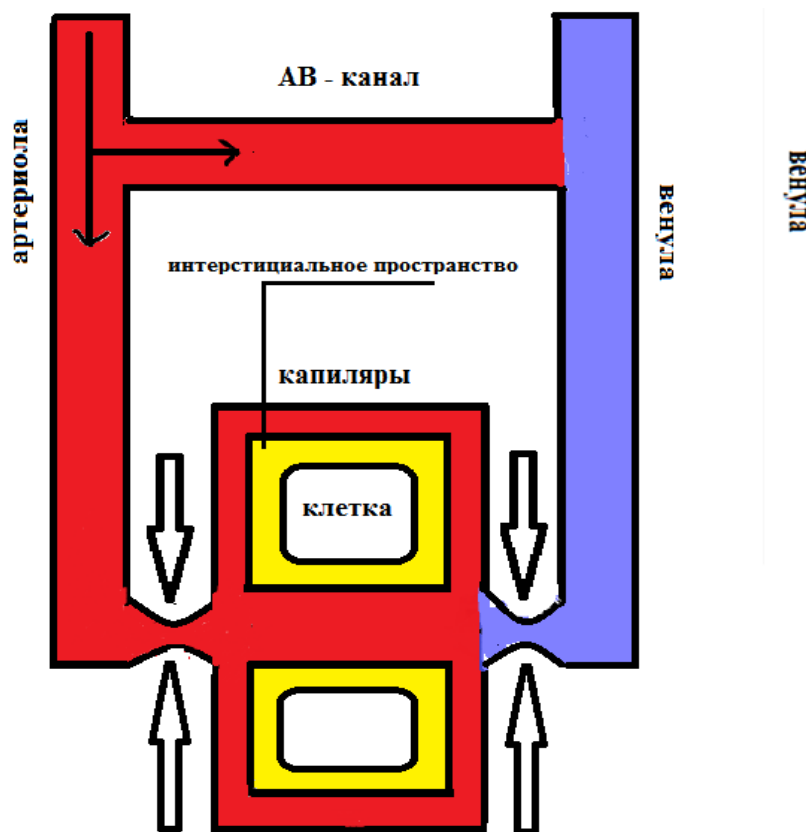


Рисунок 2. Нарушение микроциркуляции в начальной стадии септического шока (открытие шунтов, спазм пре- и посткапиллярных венул, интерстициальный отек)

Накопление кислых продуктов способствует парезу прекапиллярных сфинктеров с сохранением гипертонуса посткапиллярных сфинктеров. Кровь в капилляры притекает, а оттока нет. Происходит депонирование крови в капиллярах с повышением ее гидростатического давления. Повышение внутрикапиллярного давления при повышенной проницаемости капилляров способствует выходу жидкой части в интерстициальное пространство. Развивается интерстициальный отек.

Открытие прекапиллярных сфинктеров и устойчивость

посткапиллярного спазма обуславливает задержку кровяных клеток на уровне шлюза микроциркуляции. Застойная ацидотическая жидкость обладает повышенной свертываемостью. Наступает агрегация клеток. Типичными клеточными агрегатами являются эритроциты, собранные в форме монетных столбиков, так называемый “красный сладж” и скопление тромбоцитов в виде глыбок. Развиваются нарушения свертывающей и противосвертывающей систем крови. В гиперкоагуляционной фазе наступает активация свертывающих факторов, следствием чего является образование тромбов в мелких сосудах (рис. 3).

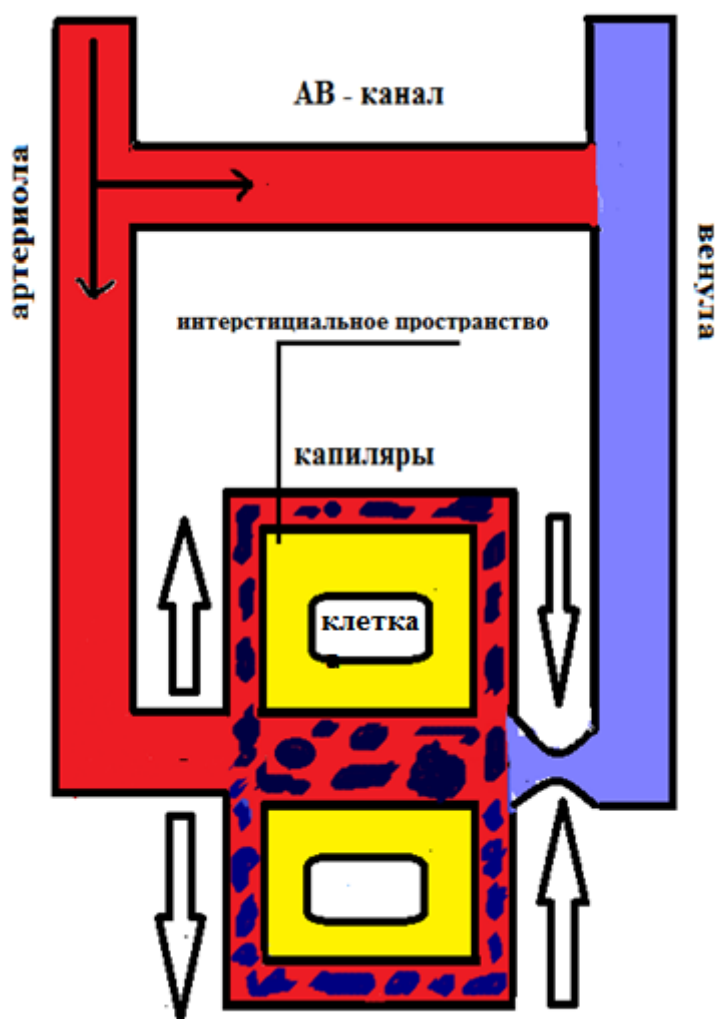


Рисунок 3. Дальнейшее нарушение микроциркуляции (ДВС-синдром)

В последующем в результате активного потребления свертывающих

факторов наступает их дефицит (коагулопатия потребления), что становится причиной кровотечений и кровоизлияний во многие внутренние органы, в том числе и в надпочечники. Развившийся ДВС-синдром является одним из важнейших патогенетических факторов при эндотоксическом шоке.

Расстройство микроциркуляции ведет к нарушению функций клеток. Эндотоксический шок считается наиболее клеточным шоком по сравнению с другими типами шока. Эндотоксины блокируют потребление кислорода митохондриями. Вследствие недостатка и нарушения поглощения кислорода митохондриями блокируется образование АТФ. В результате недостатка АТФ нет энергии для синтеза протеина в рибосомах, нет энергии для работы натриево-калиевого насоса, заложенного в мембране клеток. Натрий из межклеточной жидкости устремляется в клетку (в норме натрий в клетке 10ммоль/л, в интерстиции до 140 ммоль/л), а калий покидает клетку(в норме калия в клетке до160ммоль/л, в интерстиции 4ммоль/л.). Вслед за натрием в клетку идет вода, клетка отекает. Из-за отека клетки, клеточного ацидоза и непосредственного действия эндотоксина на лизосомы, повреждается лизосомальная мембрана, высвобождаются лизосомальные ферменты, обладающие литическими свойствами. Литические ферменты попадают в кровь и оказывают повреждающее действие на все органы, в том числе и на сердце (рис. 4).



Рисунок 4. Нарушение функции клеток при шоке

При неоказании помощи нарастает сердечная недостаточность (ведь сердечная мышца с первых минут страдает от непосредственного действия эндотоксинов), нарастает дефицит объема эффективно циркулирующей крови и гипердинамическая фаза постепенно переходит в гиподинамическую фазу шока с низким ОЦК, ДНС, ЦВД, АД, ПС. Реализуется механизм централизации кровоснабжения, направленный на избирательное кровоснабжение мозга и сердца. Однако, выключение значительной части сосудистого русла сопровождается глубокой ишемической гипоксией, прежде всего легких, почек, печени, поджелудочной железы. При снижении объема венозного возврата крови на 25-30% поддержание гемодинамики в организме становится невозможным.

При менингококковом сепсисе в клинике можно выделить 3 стадии: компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную. В первую стадию шока у больных резко выражены симптомы интоксикации: температура тела 39-40,0°C, усиление головной боли, миалгии, могут быть

боли в животе без определенной локализации. Больные в сознании, подавлены, испытывают чувство тревоги, беспокойны, реакция на словесное обращение хотя замедленная, но целенаправленная, на болевое раздражение сохранена. Резко выражена гиперестезия. Кожные покровы, несмотря на гипертермию, бледные, губы и ногти цианотичны, отмечается похолодание кистей и стоп, симптом Гведала 8-10 секунд. Данный симптом ориентировочный показатель нарушения микроциркуляции. На месте давления пальцем на коже появляется участок побледнения, который в норме исчезает через 4-6 секунд. При нарушении микроциркуляции этот промежуток времени увеличивается. Геморрагические элементы склонны к укрупнению. Тахикардия, АД с тенденцией к снижению. Шоковый индекс повышается до 1. Индекс шока – это отношение частоты пульса к систолическому давлению (позволяет ориентировочно оценить дефицит объема эффективно циркулирующей крови; в норме индекс равен 0,5-0,6). Умеренная одышка. Умеренно выраженное снижение мочеотделения менее 25 мл/час (в норме 50 мл/час) (рис. 5).



Рисунок 5. Геморрагическая сыпь при менингококковом сепсисе

Субкомпенсированная фаза шока проявляется более выраженными клиническими признаками острой циркуляторной недостаточности. Отмечается снижение температуры тела. Состояние больных ухудшается: усиливается заторможенность и апатия. Больные в ответ на словесный приказ открывают глаза, в ответ на болевые раздражения одергивают

конечности. Гиперестезия сменяется гипостезией. Кожа бледная, влажная, холодная. Симптом Гведала более 10 секунд. Акроцианоз. На коже крупная геморрагическая сыпь и некрозы. Одышка. Пульс частый, слабого наполнения. Систолическое АД 90 мм.рт.ст и ниже. Шоковый индекс достигает 1,1-1,5. Наружные яремные ямки спавшиеся из-за нарушения венозного возврата. Олигурия.

В фазе декомпенсированного шока состояние больных крайне тяжелое. Температура субнормальная. Сомноленция, переходящая в сопор и кому. Целенаправленные словесные двигательные реакции отсутствуют. Кожа холодная, землистого оттенка, геморрагическая сыпь крупная, обильная с некрозами, цианотичные пятна вокруг суставов, а затем по всему телу. Нарастает дыхательная недостаточность. Происходит дальнейшее снижение АД при нарастании тахикардии. Пульс нитевидный или не определяется. Шоковый индекс 1,5 и более. Анурия. Возможны повторные кровотечения. Полиорганная недостаточность приобретает необратимый характер. В отсутствии рациональной терапии больные погибают в первые часы и сутки болезни.

Кровоизлияния в надпочечники сопровождаются острой недостаточностью надпочечников и смертью в течение суток с момента появления синдрома Уотерхауса - Фридериксена. При этой патологии надпочечники имеют вид образований темного или сине-красного цвета на разрезе. Паренхима их полностью разрушена, пропитана кровью, границы зон неразличимы. У больных при развитии острой надпочечниковой недостаточности резко ухудшается состояние, возможна рвота, нередко боли в животе, иногда клонические судороги, нервное возбуждение, развивается коллапс и надпочечниковая кома.

Дифференциальный диагноз и лабораторная диагностика. Распознавание сепсиса часто вызывает трудности. Решающая роль в диагностике принадлежит тщательному анализу клинических симптомов болезни.

Дифференцируют сепсис от тифо-паратифозных заболеваний, острого бруцеллеза, лимфогранулематоза, туберкулеза и других заболеваний, протекающих с длительной лихорадкой неправильного или гектического типа. При брюшном тифе, как и при сепсисе, лихорадка может быть длительной, отмечается увеличение размеров печени и селезенки, бледность кожных покровов, анемия. Однако, особенности течения сепсиса в значительной мере определяются локализацией первичного септического очага, реактивностью организма.

Острый бруцеллез, как и сепсис, может протекать с длительной, иногда в течение нескольких месяцев лихорадкой, повторными ознобами, потливостью, увеличением печени и селезенки. Отличают острый бруцеллез от сепсиса удовлетворительное самочувствие больных, не соответствующее высоте и длительности лихорадки (при $T - 39^{\circ}\text{C}$ и выше больной может читать книги, играть в шахматы, смотреть телевизор и т.д.), отсутствие очаговых изменений (метастазов). В дифференциальной диагностике имеет значение тяжесть болезни, прогрессирующее ухудшение, развитие септического шока, появление новых очагов.

Основной метод специфического лабораторного исследования при заболеваниях, вызванных бактериями – бактериологический, направленный на идентификацию возбудителя. Необходимо соблюдать требования к набору материала:

1. Набор материала должен отвечать локализации предполагаемого возбудителя. В случае отсутствия четких локальных очагов исследуют кровь.
2. Забор материала осуществляют до начала антибактериальной терапии.
3. Кровь для посева берут в процедурном кабинете стерильным шприцем. Шприцы освобождают от упаковки непосредственно перед употреблением. Взятие крови и посев осуществляют, как правило, два человека. Пока один человек, обрабатывает кожу больного над пунктируемой

венной с соблюдением правил асептики (70° спирт, потом 5% настойка йода, снова 70° спирт, обрабатывать движением от центра к периферии), пунктирует вену и берет кровь, другой – над пламенем спиртовки открывает пробки флаконов, подставляет флаконы со средой под струю крови из шприца, обжигает горлышки и пробки флакона и закрывает их. В случае применения резиновой пробки- проколоть пробку иглой. Цель- предотвратить возможную контаминацию материала для исследования собственной нормальной микрофлорой больного или микрофлорой окружающей среды.

4. Бактериологическое исследование крови нужно проводить многократно (не менее 5 раз каждые 2-3 часа в течение первых 2 суток), делать во время озноба, т.к. бактерии в крови появляются, главным образом, при прорыве гноя из очага, а затем могут быстро исчезать.

5. Для результативного бактериологического исследования необходимо сеять достаточное количество крови (не менее 10 мл) в большое количество жидких питательных сред. Это делается для того, чтобы путем разведения крови 1:10 преодолеть естественные бактерицидные свойства крови.

6. Рекомендуется проводить посев крови на несколько питательных сред: скошенный тиогликолевый агар, сахарный бульон, среду Тароцци, мясо-пептонный бульон, мясо-пептонный агар, асцит-агар и другие питательные среды в зависимости от предполагаемого возбудителя. Особые трудности возникают при выделении анаэробов. Даже кратковременный контакт с кислородом может вызвать гибель этих микробов. Перед взятием материала, который не контактировал с воздухом (кровь, гной, плевральная жидкость, цереброспинальная жидкость), из шприца должен быть удален воздух, а после взятия материала иглу сразу же закрывают стерильным резиновым колпачком и немедленно в герметически закрытом шприце направляют в лабораторию.

7. Посев крови на стерильность проводят на скошенный тиогликолевый агар, с последующей идентификацией возбудителей на элективных питательных средах: для выявления грибковых септических состояний используют жидкую среду Сабуро; стафилококка – мясо-пептонный агар, среду Чистовича; стрептококка – кровяной или шоколадный агар; клебсиеллы и синегнойной палочки – среду Симонса; эшерихий – среду Эндо; клостридий - среду Вильсона-Блера; анаэробов – среда Китт-Тароцци.

8. Материал сопровождают направлением с указанием в нем названия материала для исследования, учреждения, которое направляет материал, ФИО, возраст, адреса больного, даты заболевания, даты и времени забора материала, предполагаемого клинического диагноза, фамилии лица, направившего материал.

Следует учитывать, что однократное выделение микробов из крови возможно при многих несептических заболеваниях. В тоже время посеvy крови могут давать при сепсисе отрицательные результаты, особенно при антибиотикотерапии.

При сепсисе в общем анализе крови могут быть как лейкоцитоз, так, и лейкопения. Характерен нейтрофиллез со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (до юных и метамиелоцитов), СОЭ значительно повышено (до 30-60 мм/ч и более). В моче возможно появление белка, лейкоцитов, эритроцитов, цилиндров. В печеночных пробах может быть повышенное содержание билирубина (при норме 8,5-20,5 мкмоль/л), повышение активности аланинаминотрансферазы (в норме 0,1-0,68 мкмоль/(гхмл); возможно повышение в крови уровня креатинина (норма у мужчин 68-115 мкмоль/л, у женщин 53-97 мкмоль/л) и мочевины (норма 3,3-8,32 ммоль/л).

Лечение сепсиса должно быть своевременным, комплексным и энергичным. В первую очередь проводят санацию первичного септического очага (вскрытие и дренирование абсцесса, удаление больных зубов). При необходимости проводят санацию и вторичных гнойных очагов. В комплексе лечебных мероприятий должны быть использованы следующие компоненты:

1. Подавление микробов и их токсинов;
2. Пассивная иммунизация;
3. Инфузионная терапия с целью поддержки гемодинамики;
4. Антикоагулянтные препараты;
5. Подавление протеолитических ферментов;
6. Экстракорпоральная детоксикация.

Этиотропную терапию необходимо назначать как можно раньше. Для достаточной концентрации в сыворотке крови и метастатических очагах, применяют большие дозы антибиотиков в течение длительного времени. Правильный выбор антибиотика является одним из наиболее важных аспектов лечения больных сепсисом. При лечении сепсиса с установленным первичным очагом или идентифицируемым возбудителем с определением чувствительности его к антибиотикам, назначают соответствующие антибиотики. Так, больным синегнойным сепсисом можно использовать препараты карбенициллина по 2-3 грамма каждые 4 часа, эритромицина по 0,5 через 4-6 часов, цефалоспорины III – IV поколений. Больным стафилококковым сепсисом можно назначать внутривенно ванкомицин по 1 гр. 2 раза в сутки, линезолид 600 мг 2 раза в сутки, оксациллин по 2 гр. каждые 4 часа. В первые 48- 72 часа оксациллин добавляют гентамицин (1 мг/кг) каждые 8 часов при учете функции почек. Курс лечения не менее 2 недель. При лечении больных анаэробным сепсисом назначают внутривенно клиндомицин по 600 -900 мг 3 раза в сутки, линкомицин 600 мг 3 раза в сутки, метронидазол 500 мг 3-4 раза в сутки, который к тому же хорошо проникает в цереброспинальную жидкость. При грибковом сепсисе назначают флуконазол внутривенно по 6-12 мг/кг в сутки или каспофунгин, амфотерицин В.

При лечении сепсиса с неустановленным первичным очагом и не идентифицированным возбудителем учитывают условия возникновения инфекции: внебольничная или госпитальная. При внебольничном сепсисе препаратами выбора являются фторхинолоны (левофлоксацин,

моксифлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, ципрофлоксацин внутривенно по 400 мг 2 раза в сутки) и цефалоспорины III-IV поколения (цефепим, цефтазидим, цефоперазон внутривенно по 2гр. – 2-3 раза в сутки).

В настоящее время в структуре возбудителей госпитальных инфекций преобладают грамотрицательные бактерии. Препаратами выбора при госпитальном сепсисе являются карбапенемы (эртапенем, микропенем, имипенем по 1 гр. 3 раза в сутки). Этиотропную терапию проводят до достижения стойкой положительной динамики состояния пациента и исчезновения основных симптомов заболевания.

Одновременно с этиотропными препаратами необходимы препараты иммунозаместительной пассивной иммунотерапии, которая включает в себя введение компонентов и препаратов крови, содержащих антитела или иммунные клетки крови, способные инактивировать бактерии и их фрагменты. Свежезамороженная и нативная донорская плазма содержит иммуноглобулины, лизоцим, пропердин, лизины, комплемент и другие компоненты иммунной защиты. Кроме того, альбумин, имеющийся в донорской плазме, также способен связывать токсины в циркулирующей крови. Для иммунокоррекции донорскую плазму применяют по 1-2 дозе через день, всего 5-10 раз. Широко используют в терапии сепсиса и септического шока нормальные иммуноглобулины человека для внутривенного введения. Считается, что использование внутривенных иммуноглобулинов в терапии сепсиса и септического шока значительно повышает выживаемость. Наилучшие результаты получены при использовании иммуноглобулинов в раннюю фазу шока («теплый шок»). Нормальный иммуноглобулин («Биофарма» Украина), назначается внутривенно в разовой дозе 4 мл (0,2 г) на 1 кг массы тела в течение 4-5 дней. Пентаглобин «Biotest» (обогащенный иммуноглобин) содержит повышенное количество иммуноглобулинов G (Ig G) – в 4 раза больше, чем в плазме, LgM(в 4 раза) и LgA (в 3 раза). Пентаглобин назначается в дозе 0,4 мл/кг массы тела в час, 300-400 мл в день в течение 3-х дней подряд.

Используют и специфические препараты, содержащие антитела направленного действия. При стафилококковом сепсисе – гипериммунный антистафилококковый иммуноглобулин, антистафилококковую плазму, которые готовят из крови доноров, иммунизированных стафилококковым анатоксином. Данный иммуноглобулин выпускается в ампулах по 3-5 мл, в которых содержится 100 МЕ специфических антител. Суточная доза (она же и разовая) при остром стафилококковом сепсисе должна составлять 10 МЕ/кг массы тела (для больного весом 60 кг доза иммуноглобулина равна количеству препарата, содержавшего в 6 ампулах). Курс лечения – 3-5 инъекций. В связи с вязкой консистенцией противостафилококкового иммуноглобулина следует его набирать и вводить с помощью толстой иглы. Противостафилококковая плазма выпускается в замороженном состоянии (в стерильных пластиковых мешках емкостью от 10 до 250 мл). При остром стафилококковом сепсисе плазму назначают в дозе 4-6 мл/кг веса (для больного весом 50 кг она равна 200 мл один раз в 2 дня). При тяжелом течении кратность применения увеличивают до 2 раз в сутки (для больного массой 50 кг суточная доза равна 300 мл).

В последние годы для лечения больных сепсисом, особенно, если сепсис развился после хирургических вмешательств, используют цитокины, синтезируемые рекомбинантным путем. Ронколейкин (рекомбинантный дрожжевой ИЛ-2 человека, ИЛ2). ИЛ 2 продуцируется ТХ 1 типа и необходим для реализации клеточных механизмов иммунной защиты. Однако, показанием для назначения ИЛ 2 должно быть четко диагностированное состояние иммунодепрессии (например, абсолютная лимфопения – менее $1,4 \times 10^9$ /л.

Для лечения сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, имеется препарат, который содержит моноклональные антитела против эндотоксина грамотрицательных бактерий.

Важное место в лечении больных сепсисом, особенно при наличии лейкопении, занимают препараты, направленные на повышение

неспецифической резистентности организма. Показаны - аскорбиновая кислота, пентоксил, метилурацил, лейкоген по 0,02 на прием 3 раза в сутки.

Первичными мероприятиями для восстановления микроциркуляции и купирования ДВС-синдрома являются одновременно хорошая инфузионная терапия и внутривенное введение необходимых фармакологических препаратов (гепарин, трентал, контрикал, сердечные гликозиды и другие). Препараты вводят через резинку систем внутривенных вливаний или вместе с кристаллоидными нещелочными растворами.

При тяжелом сепсисе и септическом шоке необходимо в первые 6 часов после госпитализации стремиться к достижению таких параметров: ЦВД – 8-12 мм рт. ст., АД – более 65 мм рт. ст., диурез – 0,5 мл/кг в час, гематокрит – более 30%.

С целью коррекции дефицита объема эффективно циркулирующей крови больным попеременно назначают кристаллоидные и коллоидные (альбумин, реополиглюкин) растворы. Наиболее благоприятное соотношение между кристаллоидными и коллоидными растворами составляет 3 к 1 (3:1) или 2 к 1 (2:1). Вначале применяют 0,9% раствор натрия хлорида (в качестве растворителя антимикробных средств), затем лактосоль, 5% раствор глюкозы. Кристаллоидные растворы не влияют на коагуляционный потенциал, способствуют «разведению» токсинов, что приводит к уменьшению их концентрации в крови. Кристаллоидные растворы чередуют с коллоидными растворами, которые способствуют перемещению жидкости из интерстициального во внутрисосудистое русло, тем самым уменьшают интерстициальный отек, гиповолемию, сгущение крови. При выраженном дефиците объема циркулирующей крови (ОЦК) показаны плазмозаменители (гидроксиэтилкрахмал, декстраны, желатиноль). Общее количество инфузионных растворов при непрерывном капельном введении может быть доведено до 4000 мл – 6000 мл (жизненная потребность 40-50 мл/кг, плюс на каждый градус повышения температуры 5 мл/кг). При этом количество коллоидных растворов не должно превышать 1200 мл – 1500 мл, в том числе

синтетических 800-1000 мл. Из коллоидных растворов желательно начинать с внутривенного введения реополиглюкина, который, являясь декстраном, обволакивает тонкой пленкой клетки крови, препятствуя агрегации тромбоцитов, эритроцитов. На фоне стабилизации гемодинамики целесообразен реоглюман, который одновременно с улучшением реологических свойств крови стимулирует диурез, способствует купированию почечной недостаточности. Количество и ритм введения растворов зависят от центрального венозного давления (ЦВД), АД и количества выделяемой мочи. При низком ЦВД и АД в первые 2 часа больному вводят 1000 мл растворов. Сигналом к снижению скорости и уменьшению количества вводимых инфузионных растворов, является повышение ЦВД до 140 мм H₂O и выше и/или сохранение анурии. При развитии острой почечной недостаточности необходимо ограничить инфузии, а АД поддерживать с помощью допамина. С целью восстановления почечного кровотока показано медленное со скоростью 18-20 капель в минуту введение небольших доз допамина (50 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы). Необходимо иметь в виду, что допамин вызывает вазодилатацию почечных сосудов только в малых дозах при медленном введении. При более быстрой инфузии эффект будет противоположным. Для контроля диуреза необходима постоянная катетеризация мочевого пузыря. Мочеотделение до 1 мл в минуту свидетельствует об адекватной перфузии паренхиматозных органов и является основным показателем эффективности терапевтических мероприятий. При отсутствии диуреза, но нормальном АД, показан лазикс 2 мг/кг.

Наличие тромбогеморрагического синдрома требует назначения антикоагуляционных препаратов. Назначение гепарина в первые фазы шока представляет единственную возможность избежать некрозов в жизненно важных органах. Гепарин препятствует развитию ДВС-синдрома. Чем тяжелее интоксикация, тем больше следует вводить гепарина (в пределах от 20 тыс. до 80 тыс. ЕД/сутки). При очень тяжелом течении предпочтительна

равномерная непрерывная гепаринизация, при которой гепарин вводят каждый час капельно с раствором глюкозы. Нужно помнить, что ацидоз инактивирует действие гепарина. При рН 7,2 даже в присутствии гепарина развивается ДВС. Поэтому необходимо назначение ощелачивающих растворов: лактасоль, 4% р-р бикарбоната натрия. Находящийся в лактосоли натрия лактат в организме превращается в бикарбонат, вследствие этого увеличиваются буферные свойства крови. Строго следить за коагулограммой. Резко выраженный геморрагический синдром служит противопоказанием к применению препарата. При коагулопатии потребления и снижении коагуляционного потенциала крови показана криоплазма.

Коррекции микроциркуляции, нормализации гемостаза и реологических свойств крови способствует внутривенное введение трентала (пентоксифиллина). Трентал вводят внутривенно капельно до 600 мг в сутки. В одной ампуле 100 мг, берут 20 ампул, разводят в 250 мл физ. раствора и вводят медленно – в течение 90 минут.

В случаях ИТШ III –IV степени целесообразно введение ингибиторов фибринолиза – протеиназ (контрикал 20 000 ЕД) в обязательном сочетании с гепарином.

При развитии инфекционно-токсического шока эффективными считаются глюкокортикостероиды, которые, обладая альфа-блокирующим действием, способствуют восстановлению кровообращения на уровне капилляронов, снимая спазм посткапиллярных венул, стабилизируют клеточные и, особенно, лизосомальные мембраны, предотвращают трансформацию кининогенов в кинины. В начале лечения одномоментно вводят 90-120 мг преднизолона или другие препараты в эквивалентных дозах. В случаях ИТШ I-II степени при положительном эффекте дальнейшее введение гормонов повторяют в тех же дозах с интервалом 6-8 часов. При шоке III-IV степени, отсутствии положительных гемодинамических сдвигов на фоне внутривенных капельных инфузий осуществляют повторные введения 60-90 мг преднизолона через каждые 15-20 минут. После

достижения устойчивого положительного эффекта переходят на обычные при тяжелом заболевании суточные дозы. В последние годы клинический эффект массивных доз глюкокортикоидов при лечении больных ИТШ подвергается сомнению. Однако, добавление гидрокортизона в дозе 300 мг в сутки на протяжении 5-7 дней позволяет ускорить стабилизацию гемодинамики.

При отсутствии септического шока и признаков адреналиновой недостаточности - глюкокортикостероиды не показаны.

Во все стадии шока показаны сердечные гликозиды, комплекс витаминов. Для улучшения тканевого метаболизма вводят препараты калия.

Наличие гипоксии требует постоянной ингаляции через носоглоточные катетеры хорошо увлажненного кислорода со скоростью 5 л/минуту.

Для профилактики всасывания токсических метаболитов из кишечника в кровоток используют энтеросорбенты.

При стабилизации гемодинамических показателей могут применяться методы экстракорпоральной детоксикации (гемосорбцию, плазмоферез). В случае развития тяжелой степени почечной недостаточности показан гемодиализ.

Вопросы для самоконтроля:

1. Какова актуальность сепсиса на современном этапе?
2. Какие возбудители могут вызвать сепсис?
3. Какие возбудители в последние годы чаще вызывают сепсис?
4. Охарактеризуйте возбудителей внутрибольничного сепсиса?
5. Чем обусловлено развитие сепсиса?
6. Какие факторы угнетают резистентность макроорганизма?
7. Каковы источники инфекции при госпитальном сепсисе?
8. Опишите условия, необходимые для развития сепсиса.
9. Опишите общие проявления синдрома системного воспалительного ответа.
10. Какова продолжительность острейшего, острого, подострого, рецидивирующего, хронического сепсиса?
11. Опишите общие клинические проявления сепсиса.
12. При каких заболеваниях чаще развивается стафилококковый сепсис.
13. При каких заболеваниях чаще развивается синегнойный сепсис.
14. При каких заболеваниях чаще развивается анаэробный сепсис.
15. Каковы особенности острейшего стафилококкового сепсиса?
16. Каковы особенности острого анаэробного сепсиса?
17. Перечислите осложнения при сепсисе.
18. Каковы основные причины летальности при сепсисе?
19. Охарактеризуйте фазы септического шока.
20. Опишите стадии синдрома Мачабели.
21. Укажите изменения в отделе микроциркуляции при гипердинамической фазе септического шока?
22. Каковы нарушения функции клеток при септическом шоке?
23. Укажите патогенетические особенности менингококкового сепсиса?
24. Чем характеризуется компенсированная стадия менингококкового сепсиса?

25. Чем характеризуется субкомпенсированная стадия менингококкового сепсиса?
26. Чем характеризуется декомпенсированная стадия менингококкового сепсиса?
27. Опишите патогенез синдрома Уотерхауса-Фридериксена.
28. Клинические проявления синдрома Уотерхауса-Фридериксена.
29. С какими заболеваниями дифференцируют сепсис?
30. Укажите методы специфической диагностики сепсиса.
31. Укажите особенности условий забора крови для бактериологического исследования при анаэробном сепсисе?
32. Укажите условия забора крови для бактериологического исследования при аэробном сепсисе?
33. Укажите элективные питательные среды для идентификации возбудителя (грибы, бактерии)?
34. Укажите методы неспецифической диагностики сепсиса?
35. Каковы изменения в гемограмме у больного острым сепсисом?
36. Что входит в комплекс лечебных мероприятий при сепсисе?
37. С помощью каких препаратов проводят лечение синегнойного сепсиса?
38. С помощью каких препаратов проводят лечение стафилококкового сепсиса?
39. Какова продолжительность курса лечения больных с сепсисом?
40. Какие антибактериальные препараты желательно назначать при лечении внебольничного сепсиса с неустановленным первичным очагом и не идентифицированным возбудителем?
41. Какие антибактериальные препараты желательно назначать при лечении госпитального сепсиса с неустановленным первичным очагом и не идентифицированным возбудителем?
42. С помощью каких препаратов проводят лечение анаэробного сепсиса?
43. С помощью каких препаратов проводят лечение грибкового сепсиса?

44. Какие препараты используют для иммунозаместительной пассивной терапии?
45. Укажите особенности проведения инфузионной терапии при сепсисе.
46. Неотложная помощь при развитии тромбогеморрагического синдрома?
47. Какие препараты относятся к ингибиторам протеаз?
48. Какие препараты используют при лечении метаболического ацидоза?
49. Неотложная помощь при развитии острой почечной недостаточности?
50. Укажите методы экстракорпоральной детоксикации?

Тесты к теме «Сепсис»

1. Сепсис может быть вызван: А - иерсиниями; В - эшерихиями; С - кандида; Д - клостридиями; Е - все верно.
2. К грамотрицательным бактериям, вызывающим сепсис, относятся все, за исключением: А - менингококки; В - пневмококки; С - сальмонеллы; Д - клебсиела; Е - синегнойная палочка.
3. Возбудителями анаэробного сепсиса являются: А - стафилококки; В - стрептококки; С - клостридии; Д - кандида; Е - все верно.
4. Возбудителями сепсиса не могут быть: А - стафилококки; В - менингококки; С - пневмококки; Д - плазмодии; Е - кандиды.
5. Стрептококки (*Str.pyogenes*), выделенные у больных скарлатиной и у больных с внебольничным сепсисом, отличаются: А - вирулентностью; В - устойчивостью к температуре; С - устойчивостью к дезинфицирующим растворам; Д - чувствительностью к антибиотикам; Е - не отличаются.
6. Больничные экovarы синегнойной палочки отличаются от внебольничных экovarов того же возбудителя: А - устойчивостью к условиям внешней среды; В - устойчивостью к антибиотикам; С - имеют фактор резистентности (R-фактор); Д - высокой резистентностью; Е - все вышеизложенное верно.
7. Возникновение сепсиса обусловлено: А - высокой вирулентностью возбудителя; В - наличием у возбудителя R-фактора; С - L- формами возбудителя; Д - неспособностью макроорганизма к локализации возбудителя; Е - все верно.
8. Для развития сепсиса необходимы: А - очаг, связанный с кровеносными или лимфатическими сосудами; В - проникновение возбудителя из очага в кровь; С - недостаточность различных факторов иммунной системы; Д - диссеминация инфекции; Е - все верно.
9. По клиническому течению острый сепсис может продолжаться: А - 1-3 дня; В - до 4-х недель; С - до 4-х месяцев; Д - до 6-ти месяцев; Е - до года.
10. По клиническому течению острейший сепсис может продолжаться: А - 1-3 дня; В - до 4-х недель; С - до 4-х месяцев; Д - до 6-ти месяцев; Е - до года.

11. По клиническому течению хронический сепсис может продолжаться: А - 1-3 дня; В - до 4-х недель; С - до 4-х месяцев; Д - до 6-ти месяцев; Е - до года.
12. Температурная кривая при сепсисе может быть: А – интермитирующей; В - гектической; С - постоянного типа; Д - ремитирующей; Е - все верно.
13. Возбудители нозокомиальных инфекций могут передаваться через: А - воздух; В - катетеры; С - инфицированные руки медицинского персонала; Д - перевязочный материал; Е - все верно.
14. Воротами инфекции при стафилококковом сепсисе чаще служат: А - поражение кожи и подкожной клетчатки; В - пневмония; С - эндокардит; Д - менингит; Е- все верно.
15. Синегнойный сепсис может развиваться при: А - ранах; В - ожогах III-IV степени; С - наличии флегмон; Д - перитоните; Е - все верно.
16. Воротами инфекции при анаэробном сепсисе могут быть: А - некротический гингивит; В - отиты; С - криминальный аборт; Д - операции на брюшной полости; Е - все верно.
17. Для острого сепсиса характерно все, за исключением: А - цикличности течения; В - ацикличности течения; С - длительной высокой лихорадки; Д - выраженной интоксикации; Е - полиорганной недостаточности.
18. Основной причиной расстройства гемодинамики при внебольничном сальмонеллезном сепсисе является: А - высокая вирулентность возбудителей; В - снижение уровня кислотности желудочного сока; С - действие эндотоксинов; Д - действие экзотоксинов; Е - снижение уровня эндогенных гормонов.
19. При острейшем (молниеносном) стафилококковом сепсисе гнойные метастазы: А - не наблюдаются; В - в почки; С - артриты; Д - остеомиелиты; Е - все верно.
20. При подостром стафилококковом сепсисе гнойные метастазы могут быть в: А - эндокарде; В - почках; С - суставах; Д - мышцах; Е - все верно.

21. 85% абсцессов в мозг у больных сепсисом связано с: А - грамположительными бактериями; В - грамотрицательными бактериями; С - анаэробной инфекцией; Д - кандиды; Е - вирусами.

22. У больного с септическим шоком артериальное давление равно 80/40 мм рт.ст., пульс 120 ударов в минуту. Индекс шока равен: А - 0,5; В - 1,0; С - 1,5; Д - 2; Е - 2,5.

23. Больная, 32 лет. Во время родов наступил разрыв матки, прооперирована. На 3-и сутки после операции Т - 41°C, озноб, головная боль, слабость, анорексия. На 4-е сутки Т-36,8°C, больная заторможена. Конечности холодные. АД- 60/30 мм рт.ст., пульс 110 ударов в минуту. Диагноз: А - септический шок; В - синдром Стивенсона-Джонсона; С - септический эндокардит; Д - перитонит; Е - все верно.

24. У больного 20 лет в течение 16 дней Т- 39,0-39,5°C, слабость, головная боль, отсутствие аппетита. Кожные покровы бледные. Язык обложен коричневым налетом, сухой, с отпечатками зубов. Живот вздут, положительный симптом Падалки. Гепатоспленомегалия. Предварительный диагноз: А - сепсис; В - брюшной тиф; С - острый бруцеллез; Д - эшерихиоз; Е - иерсиниоз.

25. Больной, 40 лет. В течение 2-х недель ухаживал за овцами, среди которых регистрировались выкидыши. В течение месяца Т- 38,5-39,5°C, озноб, потливость. Самочувствие удовлетворительное, жалоб особых нет. Гепатоспленомегалия. Предварительный диагноз: А - сепсис; В - брюшной тиф; С - острый бруцеллез; Д - эшерихиоз; Е - иерсиниоз.

26. На вскрытии у пациента с сепсисом в надпочечниках обнаружено массивное кровоизлияние. О каком осложнении можно думать: А - синдром Мачабели; В - синдром Уотерхауз- Фридериксена; С - Стивенса- Джонсона; Д - токсического шока; Е - все верно.

27. Осложнениями сепсиса могут быть: А - инфекционно-токсический шок; В - острая недостаточность коры надпочечников; С - острая дыхательная

недостаточность; Д - острая почечная недостаточность; Е - все выше перечисленное верно.

28. Для компенсированной стадии эндотоксического шока при менингококковой инфекции характерно все, за исключением: А - $T-40^{\circ}\text{C}$; В - головная боль, миалгии; С - индекс шока 1,3; Д - бледность кожных покровов, похолодание кистей и стоп; Е - геморрагическая сыпь.

29. Для субкомпенсированной стадии эндотоксического шока при менингококковой инфекции характерно все, за исключением: А - $T-40^{\circ}\text{C}$; В - заторможенность, апатия; С - акроцианоз; Д - индекс шока 1,2; Е - геморрагическая сыпь.

30. Для декомпенсированной стадии эндотоксического шока характерно все, за исключением: А - кожа холодная, землистого оттенка; В - геморрагическая сыпь крупная с некрозами; С - сомноленция; Д - индекс шока 1,1; Е - дыхательная недостаточность.

31. Об острой почечной недостаточности у больных сепсисом можно говорить при: А - систолическом артериальном давлении 90 мм рт.ст.; В - систолическом артериальном давлении 70 мм рт.ст. С - диурезе 1000 мл/сутки; Д - относительная плотность мочи 1020; Е - креатинин – 120 мкмоль/л.

32. Об острой дыхательной недостаточности у больных сепсисом можно судить при: А - выраженной одышке; В - ощущение удушья даже в покое; С - при появлении цианоза губ и ногтей; Д - участие в дыхании вспомогательных мышц; Е - все выше перечисленное верно.

33. Причиной развития респираторного дистресс-синдрома при сепсисе является: А - уменьшение сердечного выброса; В - компенсаторная гипервентиляция; С - угнетение легочной гемодинамики; Д - угнетение вегетативной нервной системы; Е - все выше перечисленное.

34. Основной метод специфического лабораторного исследования при сепсисе: А - бактериоскопический; В - бактериологический; С - серологический; Д - биологический; Е - все одинаково верны.

35. Соотношение крови и среды при посеве крови при бактериологическом исследовании составляет: А - 1:1; В - 1:10; С - 1:20; Д - 1:50; Е - соотношение не имеет значения.

36. Для результативного бактериологического исследования достаточно взять крови в количестве: А - 0,5мл; В - 1мл; С - 3 мл; Д - 10 мл; Е - количество не имеет значения.

37. Материал (кровь), взятый у больного с менингококковым сепсисом, до отправки в лабораторию следует хранить: А - в морозильной камере; В - в холодильнике; С - при комнатной температуре; Д - в термостате при температуре 37,0 °С; Е - все перечисленное верно.

38. Материал (кровь), взятый у больного со стафилококковым сепсисом, для идентификации возбудителя необходимо посеять на среду: А - мясо-пептонный агар; В - Сабуро; С - Эндо; Д - 1% пептонную воду; Е - желчный бульон.

39. Для выявления грибковых септических состояний используют среду: А - Плоскирева; В - Сабуро; С - Эндо; Д - 1% пептонную воду; Е - желчный бульон.

40. Препаратом выбора для этиологической терапии при синегнойном сепсисе является: А - метронидазол; В - флюконазол; С - пенициллин; Д - цефалоспорины III-IV поколения; Е - все одинаково эффективны.

41. Препаратами выбора при терапии анаэробного сепсиса является: А - метронидазол; В - флюконазол; С - амфотерицин В; Д - ампициллин; Е - все одинаково эффективны.

42. Препаратом выбора при лечении грибкового сепсиса является: А - метронидазол; В - флюконазол; С - цефалоспорины III-IV поколения; Д - клиндамицин; Е - линкомицин.

43. Препаратами выбора при лечении внебольничного сепсиса с неустановленным первичным очагом и не идентифицированным возбудителе являются: А - левофлоксацин; В - цiproфлоксацин; С - цефтазидин; Д - цефепим; Е - все одинаково эффективны.

44. Препаратами выбора при госпитальном сепсисе с неустановленным первичным очагом и не идентифицированным возбудителе являются: А - фторхинолоны; В - карбапенемы; С - цефалоспорины; Д - аминогликозиды; Е - все верно.

45. К пассивной иммунотерапии при сепсисе относятся: А - интерфероны; В - анатоксины; С - иммуноглобулины; Д - цитокины; Е - все верно.

46. К кристаллоидным растворам относятся все, за исключением: А - реоглюман; В - 5% раствор глюкозы; С – лактосоль; Д - 0,9% раствор натрия хлорида; Е - трисоль.

47. К коллоидным растворам относятся все, за исключением: А - гидроксилэтилкрахмал; В - альбумин; С - желатиноль; Д - декстраны; Е - лактосоль.

48. Препаратами выбора при наличии геморрагической сыпи у больных с компенсированной фазой септического шока является: А - гепарин; В - аминокaproновая кислота; С - викасол; Д - трентал; Е - контрикал.

Эталоны ответов к разделу 1 «Малярия»

1.Д	11.В	21.А	31.В	41.В	51.Е
2.А	12.Д	22.А	32.Е	42.В	52.Д
3.А	13.Е	23.Д	33.А	43.С	53.С
4.Д	14.Е	24.А	34.Е	44.С	54.В
5.А	15.С	25. Д	35.С	45.С	55.А
6.С	16.Д	26. С	36.С	46.В	56.Д
7.Д	17.Д	27. В	37.В	47.А	57.В
8.А	18.С	28.Д	38.В	48.Е	58.С
9.Д	19.Д	29.А	39.В	49.С	59.Е
10.А	20.Е	30.С	40.С	50.В	60.С

Эталоны ответов к разделу 2 «Сепсис»

1.Е	11.Е	21.С	31.В	39.В
2.В	12.Е	22.С	32.Е	40.Д
3.С	13.Е	23.А	33.С	41.А
4.Д	14.А	24.В	34.В	42.В
5.Е	15.Е	25. С	35.В	43.Е
6.Е	16.Е	26. В	36.Д	44.В
7.Д	17.А	27. Е	37.Д	45.С
8.Е	18.С	28.С	38.А	46.А
9.В	19.А	29.А		47.Е
10.А	20.Е	30.Д		48.А

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Епідеміологія / [Андрейчин М. А., Василишин З. П., Виноград Н. О. та ін.]; за ред. І. П. Колеснікова. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 576 с.
2. Возианова Ж.И. Малярия возвращается в Украину / Ж.И. Возианова, А.В. Шкурба // Международный медицинский журнал. – 2000. – № 1. – С. 94-97.
3. Возианова Ж. И. Инфекционные и паразитарные болезни. Том 2 / Ж. И. Возианова. – Київ: «Здоров'я», 2002. – 656 с.
4. Інфекційні хвороби / [Голубовська О. А., Андрейчин М. А., Шкурба А. В. та ін.]; за ред. О. А. Голубовської. – К.: ВСВ «Медицина», 2012. – 728 с.
5. Гусейнов Э. Некоторые проблемы современной специфической диагностики малярии / Э. Гусейнов, Н. Ч. Корчинский // Сучасні інфекції. – 2003. – № 2. – С. 84-86.
6. Иванова М. А. Малярия : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова, И. А. Карпов. – Минск : БГМУ, 2005. – 36 с.
7. Малярия (клінічна лекція) / І.Б. Єршова, Т.Ф. Осипова, Г.О. Мочалова [та ін.] // Актуальна інфектологія. – 2014. - №2. – С. 97-110.
8. Кириленко В. А. Педиатрические аспекты малярии / В.А. Кириленко, Т.В. Кириленко // Здоровье ребенка. – 2013. - № 7 (50). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/37382>
9. Козлов В.К. Сепсис: методология и алгоритмы диагностики по критериям дисфункции иммунной системы / В.К. Козлов // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2009. - № 6-7. – С. 33-41.
10. Руководство по инфекционным болезням/ [Лобзин Ю. В., Васильев В. В., Жданов К. В. и др.]; под ред. Ю.В. Лобзина. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2003. – 1036 с.
11. Малый В.П. Сепсис в практике клинициста: монография / В.П. Малый. – Х.: «Прапор», 2008. – 584 с.
12. Постанова держсанепідслужби від 16.09.2004 № 29 "Про заходи щодо профілактики малярії в Україні"

13. Церебральная малярия (патогенез, клиника, лечение) / В.П. Сергиев, А.Ф. Попов, В.П. Чирков // Медицинская паразитология и паразитарные болезни // 2005. – 2005. – № 1. – С. 58-63.
14. Efficacy of measuring procalcitonin levels in determination of prognosis and early diagnosis of bacterial resistance in sepsis / A. A. Dolatabadi, E. Memary, A. Amini [et al.] // Niger Med J. – 2015. – Vol. 56 (1). – P. 17-22.
15. The relationship of intravenous fluid chloride content to kidney function in patients with severe sepsis or septic shock / F.W. Guirgis, D.J. Williams, M. Hale [et al.] // Am J Emerg Med. – 2014. doi: 10.1016/j.ajem.2014.12.013.
16. Efficacy and safety of artemether-lumefantrine for the treatment of uncomplicated malaria in the setting of three different chemopreventive regimens / J. Kapisi, V. Bigira, T. Clark [et al.] // Malar J. – 2015. – Vol. 14(1). P. 53.
17. Marik P. E. The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock / P. E. Marik // Acta Anaesthesiol Scand. – 2015. doi: 10.1111/aas.12479.
18. Pongrácz J. Candida bloodstream infection: a clinical microbiology laboratory perspective / J. Pongrácz, K. Kristóf // Acta Microbiol Immunol Hung. – 2014. – Vol. 61(3). – P. 389-98.
19. Metabolism and virulence in Neisseria meningitidis / C. Schoen, L. Kischkies, J. Elias [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2014. doi: 10.3389/fcimb.2014.00114.
20. Sinha S. Challenges of drug-resistant malaria / S. Sinha, B. Medhi, R. Sehgal // Parasite. – 2014. – Vol. 21. doi: 10.1051/parasite/2014059.
21. Roggelin L. Malaria prevention in the pregnant traveller: a review / L. Roggelin, J. P. Cramer // Travel Med Infect Dis. – 2014. – Vol. 12(3). – P. 229-36.
22. Snow R. W. Global malaria eradication and the importance of Plasmodium falciparum epidemiology in Africa / R. W. Snow // BMC Med. – 2015. - Vol. 13(1). doi: 10.1186/s12916-014-0254-7.

23. Smego R. A. The role of fluconazole in the treatment of Candida endocarditis: a meta-analysis / R. A. Smego, H.Ahmad // *Medicine (Baltimore)*. – 2011. – Vol. 90(4). P. 237-49.
24. Hospital surgical volume and associated post-operative complications of pediatric urologic surgery in the United States / H. H. Wang, R. Tejwani, H. Zhang [et al.] // *J Urol*. – 2015. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.096.