

## ЗАВОЗНОЙ СЛУЧАЙ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

К.Е. Новак<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>, И.А. Лисица<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Всеволожская клиническая межрайонная больница, Всеволожск, Россия

### Imported case of tropical malaria with a lethal outcome in Saint-Petersburg

K.E. Novak<sup>1</sup>, E.V. Esaulenko<sup>1</sup>, I.A. Lisitsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Vsevolozhsk Clinical Inter-district Hospital, Vsevolozhsk, Russia

### Введение

Передача малярии осуществляется, несмотря на проведение активных противомалярийных мероприятий, на территории 91 государства, большинство из которых расположены в Африке. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире было зарегистрировано 212 млн случаев заболевания малярией и 429 000 летальных исходов [1]. Большинство летальных исходов от малярии регистрируются на территории Африки (92%), летальные случаи в основном связаны с инфицированием *P. falciparum* (99%), а 70% смертей (303 000 случая) приходится на детей в возрасте до 5 лет [1, 2].

В связи с развитием международного туризма и частыми посещениями гражданами России стран с тропическим и субтропическим климатом в Российской Федерации (РФ) все чаще регистрируются случаи завоза малярии, причем с увеличением их числа в северных регионах страны (территория Северо-Западного федерального округа (СЗФО)) [2, 3] и уменьшением в южных районах России [4], что связано с неоднородным потоком мигрантов в данные регионы. С 2012 по 2016 г. в СЗФО зарегистрировано 84 случая завозной малярии, что составило 18,9% от всех случаев по РФ ( $n = 445$ ). Наблюдалось практически одинаковое число пациентов с трехдневной и тропической малярией, и не было зарегистрировано ни одного случая завоза четырехдневной малярии [2, 5].

В Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2011 – 2016 гг. было госпитализировано 68 пациентов с малярией (средний возраст  $32,2 \pm 12,6$  лет, 81% мужчин, 19% женщин) [3]. Выяснено, что в Санкт-Петербург, как и на территорию всего СЗФО [2, 3], завоз малярии происходил только из стран дальнего зарубежья.

Все усилия системы здравоохранения направлены на раннее выявление и начало эффективной

терапии больных малярией. Главная проблема, с которой сталкиваются российские специалисты, – это отсутствие эффективных противомалярийных препаратов. Сокращение числа случаев малярии на территории Российской Федерации, разрыв экономических связей с бывшими советскими республиками привели к снижению спроса и перепрофилированию фармацевтических предприятий, производивших противомалярийные препараты. Кроме того, большинство современных эффективных лекарственных средств, включая артемизин-содержащие препараты, не имеют регистрации на территории Российской Федерации.

Отсутствие информирования населения о мерах профилактики при выезде в эндемичные по малярии страны, тяжесть течения и проблемы терапии тропической малярии определили целесообразность представления следующего клинического случая.

### Клинический случай

Житель Санкт-Петербурга, 36 лет, 21.03.2016 г. был переведен в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина из многопрофильного стационара с диагнозом направления «Малярия?» на 4-й день болезни.

При сборе анамнеза установлено: в период с 27.02.2016 г. по 06.03.2016 г. пациент по рабочей визе находился в Республике Конго. Превентивной противомалярийной терапии не получал. При этом во время командировки отмечал множественные укусы насекомых.

18 марта 2016 г., через 12 дней после возвращения в Санкт-Петербург из Африки, на фоне относительно удовлетворительного самочувствия внезапно отметил повышение температуры тела до  $40,0^\circ\text{C}$ , озноб, головную боль, однократный жидкий стул, миалгию. На второй день болезни

(19.03.2016 г.) температура тела снизилась до фебрильной – 38,0–38,5°C. На следующий день вновь зафиксированы повышение температуры тела до 40,2 °С, озноб, головная боль, трехкратный жидкий стул, появился сухой кашель – это и послужило причиной обращения за медицинской помощью (на 3-й день болезни). С диагнозом «Острая внебольничная пневмония» пациент госпитализирован в соматический стационар, где по данным эпидемиологического анамнеза, нехарактерной для пневмонии клинической картине заболевания заподозрена малярия. Пациент был переведен в инфекционный стационар.

При поступлении в приемный покой Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (на 4-й день болезни) 21.03.2016 г. в 15.35 больной предъявлял жалобы на общую слабость, боль в мышцах рук, жидкий стул 3 раза без патологических примесей и крови, сухой кашель. Из собранного анамнеза жизни установлена сопутствующая патология пациента: сахарный диабет II типа (терапия метформином 850 мг 2 раза/сут), гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия, ожирение III степени (масса тела 120 кг). Аллергологический анамнез спокойный.

При объективном обследовании состояние расценено как тяжелое, сознание на уровне сомноленции (по Шкале комы Глазго – 14 баллов (E3, V5, M6), гемодинамика стабильная – АД 125/80 мм Нг, ЧСС 110 в 1 минуту, пульс 110 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик). Кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые, без сыпи и следов укусов насекомых; отеков нет. Дыхание аускультативно жесткое, выслушивалось билатерально по всем легочным полям, без хрипов. ЧДД 22 в 1 минуту, SpO<sub>2</sub> 94%, явления инспираторной одышки. Живот мягкий, не вздут, увеличен за счет развития подкожно-жировой клетчатки, безболезненный при пальпации, отме-

чена гепатоспленомегалия (край печени выступает на 1,5 см из-под реберной дуги, гладкий, безболезненный; селезенка – по краю реберной дуги), перитонеальные симптомы отрицательные. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон, темп диуреза снижен. Стул полуоформленный. По данным ультразвуковой диагностики – гепатоспленомегалия, стеатоз печени, диффузные изменения коркового слоя и чашечно-лоханочной системы обеих почек. Рентгенологически определялись инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого. По данным клинико-лабораторных исследований выявлены признаки полиорганной недостаточности, включающие острую церебральную (сознание на уровне оглушения, энцефалопатия), преренальную и ренальную формы почечной (азотемии: креатинин при поступлении 0,395 ммоль/л, мочевины 17,04 ммоль/л, олигурия), печеночную (увеличение активности печеночных трансаминаз (АЛаТ – 146,4 Ед/л, АсАТ – 178,0 Ед/л (коэффициент де Ритиса = 1,22), повышение общего билирубина до 53,5 мкмоль/л за счет прямой (31,3 мкмоль/л) и непрямой (22,2 мкмоль/л) фракций), дыхательную (инспираторная одышка, гипоксемия), сердечно-сосудистую; нарушение водно-электролитного баланса – дисэлектролитемия, тяжелая тромбоцитопения (общее количество тромбоцитов при поступлении  $15 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1), декомпенсированный метаболический ацидоз (по данным анализа газового состава крови). При микроскопии методом толстой капли (объектив  $\times 100$ , окуляр  $\times 7$ ) выявлен *P. falciparum* (+ + + + +) с наличием трофозоитов (16.20 ч.)

По тяжести состояния с диагнозом «Тропическая малярия, тяжелое течение» из приемного отделения пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). С момента поступления прогноз для жизни и здоровья

Таблица 1

Динамика результатов клинического анализа крови

Показатель	21.03. 16.00	21.03. 19.35	22.03. 08.00	23.03.	24.03.
WBC (N 4,0-9,0 $\cdot 10^9/\text{л}$ )	5,0	6,3	9,3	9,7	16,9
RBC (N 4,5-5,5 $\cdot 10^{12}/\text{л}$ )	4,9	4,28	3,89	3,9	4,1
Hb (N 130 – 180 г/л)	142	129	117	116	121
Hct (N 0,42 – 0,52)	0,415		0,319	0,32	0,334
PLT (N 180 – 320 $\cdot 10^9/\text{л}$ )	15	9	15	23	55
п (N 1 – 6%)	17	32	26	31	21
с (N 45 – 72%)	51	34	45	51	33
Л (N 19 – 37%)	21	23	26	13	38
М (N 3 – 11%)	11	9	3	5	7

серьезный (высокая интенсивность паразитемии, раннее развитие полиорганной дисфункции с поражением 5 систем органов (по шкале APACHE II 18 баллов, по шкале MODS II 11 баллов, отягощенный преморбидный фон).

С первых часов пребывания в стационаре (21.03.2016 г. в 17.00 ч) начата противомаларийная терапия (курс мефлохина 25 мг – 7 таблеток по схеме, клиндамицин 600 мг 3 раза в сутки внутривенно (в связи с отсутствием артемизин-содержащих препаратов)), на фоне которой к 23.03.2016 г. (к 3-му дню стационарного лечения) отмечено снижение интенсивности паразитемии (до ++); патогенетическая терапия (инфузионная под контролем центрального венозного давления (ЦВД) с коррекцией водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-основного состояния (КОС), гастропротективная (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), реогемокорректирующая, противотечная коррекция гипергликемии (инсулинотерапия), респираторная, симптоматическая). В связи с тяжелой тромбоцитопенией (снижение общего количества тромбоцитов до  $9 \times 10^9/\text{л}$ ) выполнена трансфузия двух доз тромбоконцентрата, на фоне которой отмечена умеренная положительная динамика (повышение общего количества тромбоцитов до  $55 \times 10^9/\text{л}$ ).

В условиях ОРИТ консультирован кардиологом (гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия токсического генеза, сердечная недостаточность IV ф.кл.), эндокринологом (сахарный диабет II типа, декомпенсация), нефрологом (острый канальцевый некроз, олигоанурия, азотемия), неврологом (энцефалопатия смешанного (токсического, дисциркуляторного) генеза). При скрининговом обследовании иных инфекционных заболеваний не выявлено.

К концу вторых суток пребывания в стационаре (22.03.2016 г.) в связи с нестабильной гемодинамикой (выраженная гипотензия, брадикардия) к терапии добавлены адреномиметики с увеличением доз в динамике. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности 23.03.2016 г. больной был интубирован, переведен на аппаратное дыхание в принудительном режиме.

Несмотря на проводимую терапию, уменьшение (по данным анализа крови методом «толстой капли») интенсивности паразитемии (табл. 2), снижение лихорадки до субфебрильной (температура 37,0–37,2 °С), а впоследствии до нормальной (рис.), отмечалась отрицательная динамика состояния в виде прогрессирующей полиорганной недостаточности: прогрессирование острой церебральной недостаточности (прогрессирование нарушений ментального статуса, явления отека головного мозга, угнетение сознания к третьим суткам от поступления до уровня глубокого со-

пора), острой сердечно-сосудистой недостаточности (гипотензия, резистентная к волеической коррекции объема циркулирующей крови (ОЦК), брадикардия, потребность в инотропной поддержке), печеночной недостаточности (повышение активности трансаминаз в динамике АСаТ до 207,2 Ед/л, повышение общего билирубина в динамике (78,0 мкмоль/л) за счет прямой (53,6 мкмоль/л) и непрямой (25,6 мкмоль/л) фракций), нарастание дыхательной недостаточности (с развитием отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС)), декомпенсацию сахарного диабета (с высокой степенью гипергликемии (до 24,4 ммоль/л за время наблюдения), глюкозурией до 55 ммоль/л). Лабораторно определялись признаки тяжелой циркуляторной и тканевой гипоксии (декомпенсированный метаболический ацидоз, гипоксемия), диспротеинемия (гипопротеинемия – 44,88 г/л).

Таблица 2

#### Динамика интенсивности паразитемии методом «толстой капли»

Дата, время	Результат
21.03.2016 16:20	5 (+), кольца, трофозоиты
21.03.2016 23:50	5 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 08:00	4 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 16:00	4 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 23:20	3 (+), кольца
23.03.2016 08:00	3 (+), кольца
23.03.2016 16:00	3 (+), кольца
23.03.2016 23:00	3 (+), кольца
24.03.2016 08:00	2 (+), кольца, трофозоиты
24.03.2016 15:00	1 (+), трофозоиты
25.03.2016 00:00	1 (+), кольца, трофозоиты

Прогрессирование острого повреждения почек (олигоанурия, быстрое нарастание азотемии (увеличение в динамике креатинина до 0,81 ммоль/л, мочевины до 42,2 ммоль/л) обусловило необходимость проведения заместительной почечной терапии методом гемодиализа, которая не была проведена ввиду крайне тяжелого нестабильного состояния пациента (гипотония, выраженная тромбоцитопения). Несмотря на проведение интенсивной терапии, явления полиорганной недостаточности прогрессировали. На 4-е сутки пребывания в стационаре наступила смерть пациента.

Вероятно, заражение *P. falciparum* инициировало несколько реакций: аутоиммунную с развитием иммунной недостаточности, иммунного нефрита; выделение токсинов и биологически активных веществ вызвало вазодилатацию, которая, с одной стороны, способствовала развитию острой

День болезни	18.03		19.03		20.03		21.03.		22.03		23.03.		24.03	
День преб. в стац.							1		2		3		4	
Т°	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в
41														
40														
39														
38														
37														
36														
35														

Рис. Динамика температуры тела

сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), отеку-набуханию головного мозга, а с другой — стимулировала развитие нефрита. Образование эритроцитарных сладжей в микроциркуляторном русле инициировало развитие диссеминированного внутрисосудистого синдрома свертывания крови (ДВСК), острой почечной, печеночной, церебральной недостаточности. Печеночная недостаточность за счет выраженной гипопроотеинемии, наряду с волемиической перегрузкой, явились причинами развития острой дыхательной недостаточности при условии компрометированных легких. Таким образом, причиной смерти больного явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, развившаяся вследствие мультисистемного поражающего действия *P. falciparum*.

При патолого-анатомическом исследовании диагноз тропической малярии был подтвержден.

### Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует трудности, с которыми приходится сталкиваться практикующим врачам в диагностике и лечении малярии в эндемичных районах: позднее обращение больных за медицинской помощью, недостаточно тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза путешествий, несвоевременная диагностика заболевания, недостаточная обеспеченность противомаларийными препаратами и тяжелое течение болезни у пациентов с коморбидностью.

В рассматриваемом случае позднее поступление, отягощенный анамнез (гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность IV ф.к., декомпенсированный сахарный диабет II типа, стеатоз печени, ожирение III степени), тяжелое течение заболевания (при поступлении *P. falciparum* + + + + +

с трофозоидами), раннее развитие осложнений обусловили, несмотря на правильно проведенную комплексную интенсивную терапию, наступление летального исхода.

Возрастает необходимость информирования граждан о санитарно-эпидемиологической обстановке и возможном риске заражения малярией в странах, куда они направляются, о мерах личной профилактики и действиях в случае заболевания.

Необходима эпидемиологическая настороженность в отношении завозных инфекций. Тщательно собранный анамнез и грамотный анализ клинико-лабораторных данных определяют раннюю диагностику и выбор правильной тактики терапии.

### Литература

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (дата обращения: 11.08.2017).
2. Новак, К.Е. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа / К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, А.Г. Дьячков // Журнал инфектологии. — 2017. — Т.9, № 1. — С. 91 — 99.
3. Новак, К.Е. Анализ завозных случаев малярии в Санкт-Петербурге, проблемы терапии / К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России. Материалы II Межрегионального научно-практического форума. — 2017. — С. 102 — 103.
4. Аракельян, Р.С. Анализ эпидемиологической ситуации по малярии в Астраханском регионе за 2000 — 2016 гг. / Р.С. Аракельян [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2017. — № 1 (57). — С. 156 — 158.
5. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2016 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). — Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (дата обращения 16.08.2017)

#### References

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (Accessed 11.08.2017).
2. Novak K.E., Esaulenko E.V., Dyachkov A.G. Epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-West federal district. *Journal Infectology*. 2017;9(1):91-99. (In Russ.)
3. Novak K.E., Esaulenko E.V. Analiz zavoznyh sluchaev maljarii v Sankt-Peterburge, problemy terapii [Analysis of imported cases of malaria in St. Petersburg, problems of therapy]. In: Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii Juga Rossii Materialy II Mezhtsebnogo nauchno-prakticheskogo foruma [Topical issues of infectious pathology in the South of Russia. Materials of the II Interregional Scientific and Practical Forum] 2017. P. 102-103.
4. Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Gasanova E.D., Mirekina E.V., Okunskaya E.I. Analysis of epidemiological situation of malaria in the Astrakhan region over the 2000-2016. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii*. 2017, 1(57):156-158.
5. Infectious diseases prevalence in Russian Federation during January-December 2016. Available at: [http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (Accessed 16.08.2017).

---

#### Авторский коллектив:

*Новак Ксения Егоровна* — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, 8(812)274-90-65, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

*Эсауленко Елена Владимировна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grmu@mail.ru

*Лисица Иван Александрович* — врач-педиатр Всеволожской клинической межрайонной больницы; тел.: +7-950-011-34-83, e-mail: ivan\_lisitsa@mail.ru