

# СТАН МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ У ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ, ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНУ ФОРМУ ТРОПІЧНОЇ МАЛЯРІЇ

І.М. Діжа, В.І. Трихліб

**Резюме.** В статті наведено дані літератури та власних досліджень стосовно стану мікроциркуляції у хворих на тропічну малярію.

**Ключові слова:** мікроциркуляція, тропічна малярія.

У багатьох країнах світу малярія залишається однією з найважливіших проблем тропічної медицини і її включено до Спеціальної програми ВООЗ з тропічних хвороб. Відсоток зареєстрованих випадків захворювання не відображає повну картину даної проблеми, оскільки достеменно невідома частка інфікованих осіб, які є, так званими, «носіями» збудника. За різними даними в 52–65% осіб населення ендемічних з малярії районів аналіз крові на малярію є позитивним за відсутності клінічних проявів, що підвищує загрозу інфікування здорових осіб [1].

Малярія актуальна і для країн європейського континенту, які є неендемічними з даної хвороби, що пов'язано зі значною кількістю завізних випадків малярії в країні Європи і Північної Америки [2]. Щороку в Європі фіксується близько 10 тис. випадків «завізної» малярії, причому смертність досягає 1,1–3% серед пацієнтів з *Pl. falciparum* малярією. Найчастіше малярія реєструється у мандрівників, військовослужбовців, іммігрантів з ендемічних країн.

За період з 2008 по 2011 роки в Україні зареєстровано 143 «завізних» випадки малярії, з яких 9 закінчилися летально. Громадяни України склали 70,6%, а іноземні громадяни – 29,4%. Проблема «завізної» малярії набула особливої значущості у зв'язку з поверненням в Україну миротворчих контингентів з тропічних країн [3]. Починаючи з 1992 року близько 37 тисяч військовослужбовців Збройних Сил України взяли участь у міжнародних миротворчих операціях в Ліберії, Косово, Конго, Судані, Іраку, Кот-Д'Івуарі.

При обстеженні військовослужбовців, що повернулися в Україну, частка позитивних аналізів крові на малярію у різні роки коливалася від 27,8% до 42,3% осіб. При цьому відсутність класичних клінічних проявів малярії була підставою для встановлення діагнозу «паразитозиста» збудника малярії, субклінічної форми малярії. У деяких осіб протягом першого місяця після прибуття розвивались типові клінічні прояви хвороби.

Актуальність малярії пов'язана також і з тим, що, на жаль, практично щорічно в країнах Європи, а також і в Україні, реєструються летальні

випадки при даному захворюванні. Тому з метою покращення наслідків лікування, на даний час питанням патогенезу хвороби приділяється значна увага. В патогенезі порушень функції внутрішніх органів лежать порушення мікроциркуляції, які пов'язують зі сладж-синдромом за рахунок еритроцитарних та тромбоцитарних тромбів, а також реакції системи ендотелію судин на метаболічні внутрішньосудинні зміни та порушення нейро-гуморальної регуляції судинного тону. Це пов'язане з біологічно активними речовинами, продуктами метаболізму паразитів, малярійного пігменту (гемозоїну), власних денатурованих білків організму, які потрапляють в кров після масивного розпаду еритроцитів та інших токсичних речовин, як глікозилфосфатидилінозитол (GPI), а також цитокінів та запальних медіаторів, які утворюються після активації макрофагів та ендотеліоцитів [4, 5, 6].

При класичному перебігу малярії в літературі описані мікроциркуляторні порушення, але стосовно їх при асимтоматичній малярії у науковому колі існують суперечки.

**Мета дослідження.** Оцінити стан мікроциркуляції у хворих на субклінічну тропічну малярію військовослужбовців, встановити характер патологічних змін та з'ясувати діагностичну ефективність методу лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ) для раннього виявлення порушень мікроциркуляції крові у хворих на тропічну малярію з субклінічним перебігом.

### **Матеріали та методи**

Було обстежено 275 військовослужбовців Збройних Сил України, які брали участь у миротворчій місії ООН в Ліберії з лютого по серпень 2012 року. Усім особам було проведено медичний огляд та забір крові для дослідження товстої краплі крові та мазка на малярію.

Під час проведення медичного огляду 175 військовослужбовцям проведено дослідження за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії. Військовослужбовці, яким визначалися параметри ЛДФ, були розподілені на дві групи залежно від результатів аналізів крові на малярію. Так, в першу групу включено осіб з субклінічним перебігом тропічної малярії (у даних хворих не було скарг, але були виявлені плазмодії тропічної малярії, відхилення в аналізах крові, даних УЗД), другу групу склали «практично здорові».

### **Результати дослідження та їх обговорення**

Серед обстежених 275 військовослужбовців Збройних Сил України, які повернулися з миротворчої місії ООН у Республіці Ліберія, методом товстої краплі крові та мазка на малярію було виявлено збудник тропічної малярії *P. falciparum* у 145 осіб, що склало 53% загальної кількості прибулих.

На момент огляду військовослужбовців класичних клінічних проявів захворювання не було відмічено, натомість при детальному опитуванні з'ясовано, що у переважної більшості осіб мали місце неспецифічні ознаки запалення. Так, як правило, хворих турбували загальна слабкість, відмічалася субфебрильна температура тіла (42%). Крім того, значна частка осіб (34%) скарг не висловлювала. При поглибленому обстеженні у деяких військовослужбовців виявлено явища легкої гепатоспленомегалії за даними УЗД, а також підвищення активності амінотрансфераз (АлАТ до 82 Од).

Кількість осіб, які вперше брали участь у миротворчій місії становила 33%, 2 або 3 рази виїжджали – 50% та 17% склали військовослужбовці, які відвідали ендемічні з малярії країни 4 та більше разів.

Переважна більшість обстежуваних осіб в минулому 2–4 рази та більше виїжджала в ендемічні з малярії регіони в складі миротворчих контингентів. Хоча існує судження про короткотривалість імунітету при малярії, однак не можна стверджувати про повну відсутність імунної захищеності у зазначених осіб, оскільки жодних імунологічних тестів обстежуваним особам не проводилось.

З'ясовано, що частина військовослужбовців, хоч і не значна (15,3%), приймала профілактичні протималярійні лікарські засоби, що також могло вплинути на перебіг захворювання.

У переважної більшості осіб обох груп значення рівня тканинної перфузії коливалися в межах нормальних значень. Але у хворих з субклінічним перебігом у 17% випадків відмічалось перевищення рівня показника мікроциркуляції (ПМ). Процеси застою були більш характерними для цієї групи. Зниження перфузії приблизно в однаковій кількості реєструвалися в обох групах, при цьому критично низьких значень (ПМ <2) не було (рис. 1). При порівнянні груп за даним параметром статистично значущої різниці між ними встановлено не було: ПМ –  $p_{\alpha} = 0,9$  ( $p_{\alpha} > 0,05$ ).

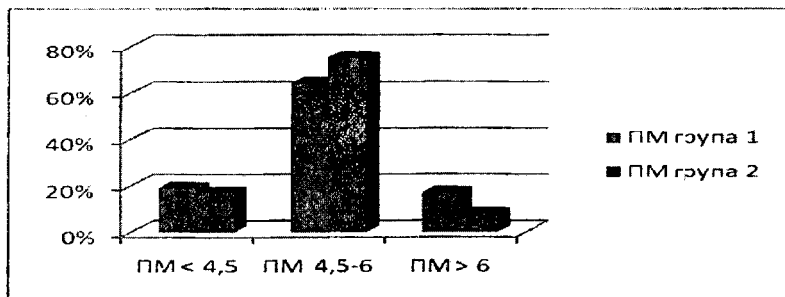


Рис. 1. Розподіл рівня перфузії тканин в порівнюваних групах

Отже, в обох групах зафіксовано певні перфузійні зміни, характер яких необхідно встановити у ході дослідження.

Оскільки обмінні судини мікроциркуляторного руслу (МЦР) є проміжною ланкою між артеріальними та венозними магістральними судинами, то ритми коливань потоку еритроцитів в системі МЦ підлягають впливам як з боку шляхів притоку (артеріальні чи активні модуляції флуктуацій тканинного кровотоку), так і з боку шляхів відтоку (пасивні модуляції флуктуацій).

Фундаментальною особливістю мікроциркуляції (МЦ) є її постійна мінливість, що здебільшого обумовлена спонтанною та індукованою активністю ендотелію. Отже, активні механізми регуляції МЦ зумовлені трьома факторами: ендотеліальною активністю, а також нейрогенною і міогенною активністю прикапілярних вазомоторів – артеріол. Пасивні механізми зумовлені кардіоритмами та дихальними ритмами. Для з'ясування характеру змін тих чи інших параметрів флуктуацій в ЛДФ передбачена процедура амплітудно-частотного Вейвлет-аналізу ритмів коливань кровотоку.

Для встановлення порушень механізмів регуляції МЦ у досліджуваних військовослужбовців були визначені значення максимальних амплітуд ендотеліальних, нейрогенних, міогенних, дихальних та серцевих флаксмоцій (АmaxЕ, АmaxН, АmaxМ, АmaxД, АmaxС). Ці значення порівнювалися із нормативними показниками та між досліджуваними групами (табл. 1).

Таблиця 1

### Середні значення параметрів АmaxЕ, АmaxН, АmaxМ, АmaxД, АmaxС

Парамстр	Група 1 (субклінічна форма)	Група 2 (здорові)	Норма
АmaxЕ	0,14±0,08	0,18±0,03	0,16 – 0,20
АmaxН	0,14±0,07	0,15±0,05	0,12 – 0,18
АmaxМ	0,11±0,06	0,12±0,06	0,09 – 0,15
АmaxД	0,20±0,09	0,14±0,12	0,07 – 0,12
АmaxС	0,11±0,04	0,12±0,04	0,08 – 0,14

Відхилення показників від межі нормальних значень в групі 1 спостерігаються для параметра АmaxЕ та АmaxД – 0,14±0,08 та 0,20±0,09 відповідно.

АmaxЕ – максимальна амплітуда ендотеліальних флаксмоцій, зумовлена функціонуванням ендотелію і залежить від активності ендотеліоцитів. Мікрovasкулярний ендотелій здійснює модуляцію м'язового тону судин через секрецію ними вазоактивних сполук (переважним чином вазодилаторів та вазоконстрикторів). В групі військовослужбовців із позитивними

аналізами крові на малярію спостерігалось деяке зниження рівня параметра АтахЕ ( $0,14 \pm 0,08$ ). В групі практично здорових осіб АтахЕ становила  $0,18 \pm 0,03$ . При порівнянні груп за даним показником встановлено, що групи статистично значущо відрізняються між собою  $p_a = 0,000018$  ( $p_a < 0,01$ ).

Зниження рівнів показника максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій в групі 1 може впливати на активність синтезу вазоактивних медіаторів, внаслідок чого порушується регуляторний механізм МЦ. Прогресування ендотеліальної дисфункції є ризиком розвитку гіпоксії тканин.

З іншого боку, окрім змін в системі ендотелію, на перфузію тканин впливає також реологічний стан крові. Серед параметрів ЛДФ показник АтахД (максимальна амплітуда респіраторних флаксмоцій) пов'язаний з венулярною ланкою і має значне діагностичне значення. Збільшення амплітуди дихальної хвилі вказує на зниження мікроциркуляторного тиску. Погіршення відтоку крові з МЦР супроводжується збільшенням обсягу крові в венулярній ланці. Ця обставина призводить до зростання амплітуди дихальної хвилі в ЛДФ-грамі. Середні показники АтахД підвищені в обох групах, що вказує на явища венулярного застою крові. Але для першої групи характерні дещо вищі показники, ніж для другої: АтахД =  $0,20 \pm 0,09$  в групі 1 та АтахД =  $0,14 \pm 0,12$  в групі 2. При порівнянні груп статистичними методами виявлено статистично значущу різницю між групами за даним параметром  $p_a = 0,009$  ( $p_a < 0,01$ ).

Оскільки в обох групах зафіксовано підвищення показника АтахД, відповідно явища застою у венулярному руслі зумовлені не лише впливом збудника малярії, а й іншими факторами. Тому можна стверджувати, що генез венулярного застою має змішаний характер.

Типи стану мікроциркуляторного русла у осіб першої групи розподілилися наступним чином: нормоциркуляторний тип склав 19%, застійно-стазичний – 16%, гіперемічний – 5%, змішаний – 60%, спастичний не мав місця.

Розподіл типів мікроциркуляції у практично здорових осіб наступний: нормоциркуляторний тип склав 40%, застійно-стазичний – 13%, змішаний – 43%, гіперемічний – 4%, спастичний також не мав місця (рис. 2).

У групі хворих на субклінічну тропічну малярію найбільш поширеним виявився змішаний гемодинамічний тип мікроциркуляції, що свідчить про порушення рівноваги у процесах регуляції мікроциркуляції. У другій групі теж виявлені подібні порушення, але частка таких змін менша. Натомість нормоциркуляторний тип МЦ більш характерний для військовослужбовців другої групи.

Основним показником, що відображає функціональні зміни ендотелію, а саме ендотелій-залежну вазодилатацію, є резерв капілярного кровотоку (РКК). За результатами визначення даного параметру встановлено, що і в

### тип мікроциркуляції

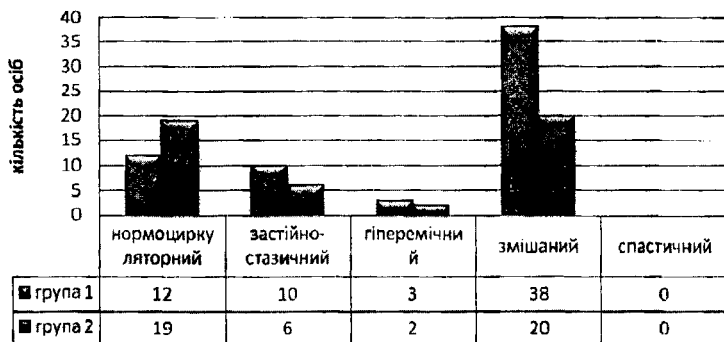


Рис. 2. Розподіл типів мікроциркуляції у двох групах

першій і в другій групі мало місце зниження рівня РКК, що свідчить про наявність порушень в системі ендотелію в обох групах. Але найбільш наближені до нормальних значень показники РКК були у групі практично здорових осіб. Так, середні значення РКК у першій та другій групі становили  $188,43 \pm 17,39$  та  $199,75 \pm 19,80$  відповідно. При порівнянні груп за даним параметром виявлено статистично значущу різницю між групами ( $p < 0,05$ ).

Оклюдійна проба дає можливість встановити характеристику ендотелій-залежної вазодилатації. Під час проведення оклюдійної проби відбувається відтік крові із судин мікроциркуляторного русла, а в момент декомпресії розвивається реактивна гіперемія внаслідок відновлення кровотоку в судинах. Зміни кровонаповнення від мінімальних до максимальних значень характеризують весь діапазон резервних можливостей мікросудин.

Внаслідок ендотеліальної дисфункції, яка має місце при запальних змінах всередині МЦР, можливості пристосувальних реакцій (в даному випадку – реактивна гіперемія) будуть знижені. В результаті аналізу визначених показників з'ясовано, що ендотеліальна дисфункція спостерігалась у 79% військовослужбовців, які належали до групи 1 та 49% групи 2. При чому характер дисфункції ендотелію був різним у порівнюваних групах (табл. 2).

У групі 1 були виражені процеси зниження активності ендотелію у поєднанні із застоєм у венулах. Ізольоване зниження АmaxЕ на ЛДФ-грамі відмічалось у 22% осіб групи 1, в той час як у групі 2 цей показник складав 4%. Так як АmaxЕ є параметром ЛДФ, що залежить від інтенсивності синтезу вазоактивних медіаторів, то можна стверджувати, що в групі 1 спостерігається реакція ендотеліоцитів у відповідь на запальний процес.

## Порівняння розподілу осіб з дисфункцією ендотелію за ймовірними причинами

Компонент дисфункції ендотелію	група 1		група 2	
	абс.	%	абс.	%
Зниження реактивності судинної стінки	5	10	8	35
Зниження активності ендотелію та венулярний застій	24	48	4	18
Зниження АmaxE	11	22	1	4
Зниженої реактивності судинної стінки та активності ендотелію	3	6	4	17
Зниження активності ендотелію, венулярного застою та підвищеного міотонусу	5	10	3	13
Підвищення міотонусу (дисбаланс медіаторів)	2	4	3	13

### Висновки

1. У більшості хворих на субклінічну форму тропічної малярії спостерігався змішаний тип МЦ – 60%, нормоциркуляторний тип МЦ визначено у 19% хворих, застійно-стазичний тип МЦ – у 16% та гіперемічний – у 5% військовослужбовців.

2. При дослідженні стану МЦ у військовослужбовців за допомогою методу ЛДФ інтегральний показник перфузії тканин (ПМ) у більшості хворих на субклінічну тропічну малярію (64%) знаходився в межах нормальних значень (4,5 – 6), що свідчить про адекватне постачання тканин киснем.

3. За результатами ЛДФ виявлені зміни параметрів максимальної амплітуди ендотеліальних та дихальних флаксмоцій (АmaxE та АmaxD), що вказують на порушення функціонування ендотелію та явища застою в мікроциркуляторному руслі хворих на субклінічну тропічну малярію.

4. У більшості хворих на субклінічну тропічну малярію (79%) спостерігається дисфункція ендотелію. Найбільш характерними проявами таких змін у даної групи осіб є явища зниження активності ендотелію у поєднанні з застоєм крові у венулах (48% осіб), а також низькі значення максимальної амплітуди ендотеліальних флаксмоцій (22% осіб). Хоча у групі практично здорових осіб також зафіксовано ендотеліальну дисфункцію (49% осіб), що впливає на продукцію вазоактивних сполук, створюючи дисбаланс медіаторів. Ендотеліальна дисфункція у військовослужбовців з позитивними результатами аналізу крові на малярію зустрічається частіше, ніж у паразит-негативних осіб. Виявлені зміни параметрів мікроциркуляції та нормальні значення інтегрального показника перфузії (ПМ) у більшості хворих вказують на компенсований характер стану МЦ.

5. Підтвердження наявності патологічних змін на рівні мікроциркуляторного русла при субклінічній формі тропічної малярії у військовослужбов-

ців спонукають до вдосконалення патогенетичного лікування даної категорії осіб. Метод ЛДФ є достатньо інформативним у діагностиці порушень МЦР. Розробка методів корекції порушень МЦ у хворих на тропічну малярію є перспективними напрямом для подальших наукових досліджень.

### Література

1. Dal-Bianco MP. High prevalence of asymptomatic Plasmodium falciparum infection in Gabonese adults / MP. Dal-Bianco, KB. Köster, UD. Kombila [et all] // J. Tropical Medicine and Hygiene. – 2007. – Vol.77(5). – P. 939–942.
2. Шомахов А.О. Завозная малярия в Кабардино-Балкарской Республике / А.О. Шомахов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 2. – С. 48–51.
3. Шуваликов В.Б. Малярия / В.Б. Шуваликов // Український медичний вісник Therapia. – 2008. – № 6. – С. 27–32.
4. Карпов С.Г. Малярия. Методическое пособие / С.Г. Карпов, В.Х. Фазылов, Э.И. Хайрутдинова – Казань : КГМУ, 2000. – 66 с.
5. Юшук Н.Д. Инфекционные болезни. Национальное руководство / Н.Д. Юшук, Ю.Я. Венгеров – М. : ГЭОТАР – Медиа, 2009. – 1056 с.
6. Clark Ian A. Human malarial disease: a consequence of inflammatory cytokine release / Ian A Clark, Alison C Budd, Lisa M Alleva, William B Cowden // J. Malaria. – 2006. – P. 5–8.

### СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ВОЕННОСЛУЖАЩИХ, БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ МАЛЯРИЕЙ

**И.Н. Диж, В.И. Трихлеб**

**Резюме.** В статье приводятся данные литературы и собственных исследований в отношении состояния микроциркуляции у больных тропической малярией.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, тропическая малярия

### BLOOD MICROCIRCULATION CONDITIONS OF MILITARIES WITH SUBCLINICAL FORM OF MALARIA

**I.M. Dizha, V.I. Tryhlib**

**Summary.** The article presents the literature and our own research results on the state of the microcirculation of patients with Malaria Falciparum.

**Key words:** microcirculation, Malaria Falciparum