

ОСОБЕННОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕНИН

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE KIDNEY INJURY IN SEVERE TROPICAL MALARIA CASES IN THE REPUBLIC OF BENIN

L. Yaya
A. Martynov

Summary. Severe tropical malaria remains one of the leading causes of mortality in endemic regions. One of the most serious complications is acute kidney injury (AKI), which develops in 20–40 % of patients with severe disease. The pathogenesis is based on mechanisms including intravascular hemolysis, endothelial dysfunction, impaired microcirculation, hypovolemia and hyperactivation of the immune response. A study conducted in the Republic of Benin showed that men aged 20–40 years are most susceptible to severe malaria. The most common clinical manifestations were jaundice (30.15 %), impaired general condition (21.32 %) and hemoglobinuria (21.32 %). AKI was observed in 45 patients, 29 patients required renal replacement therapy. Mortality was 12.5 %. The mainstay of treatment was antimalarial therapy (artesunate), supportive care (infusions, antibiotics, dialysis) and symptomatic treatment. The findings highlight the need for a comprehensive approach to the diagnosis and treatment of severe malaria to reduce mortality and improve outcomes.

Keywords: Severe malaria, *Plasmodium falciparum*, acute kidney injury, intravascular hemolysis, immune response, Republic of Benin, malaria treatment.

Йайа Латифату

Аспирант, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
104225061@pfur.ru

Мартынов Алексей Юрьевич

кандидат медицинских наук, доцент,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»,
martynov-ayu@rudn.ru

Аннотация. Тяжелая тропическая малярия остается одной из ведущих причин смертности в эндемичных регионах. Одним из наиболее серьезных осложнений является острое повреждение почек (ОПП), которое развивается у 20–40 % пациентов с тяжелым течением заболевания. В основе патогенеза лежат механизмы, включающие внутрисудистый гемолиз, эндотелиальную дисфункцию, нарушение микроциркуляции, гиповолемию и гиперактивацию иммунного ответа. Исследование, проведенное в Республике Бенин, показало, что мужчины в возрасте 20–40 лет наиболее подвержены тяжелой форме малярии. Наиболее частыми клиническими проявлениями стали желтушность (30,15 %), нарушение общего состояния (21,32 %) и гемоглобинурия (21,32 %). ОПП наблюдалось у 45 пациентов, 29 пациентам потребовалось проведение заместительной почечной терапии. Летальность составила 12,5 %. Основой лечения являлась антималярийная терапия (артезулат), поддерживающая терапия (инфузии, антибиотики, диализ) и симптоматическое лечение. Полученные данные подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению тяжелой малярии для снижения смертности и улучшения исходов.

Ключевые слова: тяжелая малярия, *Plasmodium falciparum*, острое почечное повреждение, внутрисудистый гемолиз, иммунный ответ, Республика Бенин, лечение малярии.

Введение

В 2023 году общее количество случаев малярии в мире составило 263 млн. (в 2022 году — 252 млн) и эта болезнь унесла жизни 597 тыс. человек (в 2022 году — 600 тыс.) [26]. Несмотря на небольшое снижение смертности, малярия остается одной из ведущих причин летальных исходов среди инфекционных заболеваний, особенно в эндемичных регионах. На Африканский регион приходится 95 % случаев заболевания [26, 27]. Одним из серьезных осложнений тропической малярии является острое повреждение почек (ОПП), которое может значительно ухудшить прогноз пациентов [3]. В тяжелых случаях ОПП приводит к необходимости проведения заместительной почечной терапии и увеличению риска летального исхода [13].

По данным различных исследований, частота развития ОПП при тропической малярии составляет от 1 % до 60 % в зависимости от региона, иммунного статуса пациента, наличия сопутствующих заболеваний и своевременности лечения [5].

Этиология и патогенез тяжелой тропической малярии

Малярия вызывается четырьмя основными видами рода *Plasmodium*: *Plasmodium vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* и *P. ovale*. Клиническая картина заболевания при всех этих инфекциях включает периодические приступы лихорадки, озноб, дрожь, потливость, боли в теле, головную боль, тошноту, общую слабость и протрацию [23]. Однако наиболее тяжелые, угрожающие жизни

осложнения, такие как церебральная малярия, тяжелая анемия, ацидоз, респираторный дистресс, желтуха, острое повреждение почек (ОПП) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), преимущественно ассоциированы с инфекцией *P. falciparum* [5].

В последние годы появились сообщения о развитии тяжелых осложнений при заражении *P. vivax*, включая острые повреждения почек. Кроме того, зарегистрированы случаи опасных для жизни осложнений малярии, вызванной *P. knowlesi*, у людей [21]. Тем не менее, поражение почек наиболее часто наблюдается при инфекциях, вызванных *P. falciparum* и *P. malariae*, причем нефропатия, связанная с *P. malariae*, преимущественно встречалась в Африке, особенно до 1980 года [18].

При тяжелом течении малярии происходит выраженное нарушение микроциркуляции. Было предложено несколько гипотез, включая механическую обструкцию эритроцитами, секвестрацию паразитов, эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс, иммуноопосредованную патологию клубочков в почках, потерю жидкости, изменений в почечной микроциркуляции [6]. Одним из признаков малярийной инфекции является внутрисосудистый гемолиз, в первую очередь инфицированных плазмодием эритроцитов (pRBC), что приводит к высвобождению бесклеточного гема, а также молекул как хозяина, так и паразита, которые потенциально вызывают воспалительные реакции [19]. Некоторая степень внутрисосудистого гемолиза наблюдается у всех видов паразитов, но наиболее обширный гемолиз наблюдается при заражении *P. falciparum*, как следствие более высокой плотности паразитов, обычно встречающейся в крови у этого вида паразитов [7]. Особая вирулентность *P. falciparum* также объясняется экспрессией белков паразита на поверхности pRBC, что позволяет им прикрепляться к эндотелию кровеносных сосудов посредством связывания с эндотелиальными рецепторами [16]. Секвестрированные pRBC минуют утилизацию в селезенке, способствуя высокой паразитарной нагрузке, закупоривают мелкие кровеносные сосуды, что приводит к тканевой гипоксии, и активируют сосудистые эндотелиальные клетки [19]. Активация эндотелия, вероятно, является центральным патологическим событием, приводящим к нарушению его барьерной функции, дисрегуляции кровотока и каскадов коагуляции, а также секреции провоспалительных цитокинов, что еще больше усиливает воспалительную реакцию хозяина [4].

Иммунный ответ играет ключевую роль в патогенезе тяжелой малярии, причем чрезмерная провоспалительная реакция способствует прогрессированию заболевания. Внутрисосудистый гемолиз инфицированных (pRBC) и неинфицированных эритроцитов (RBC) приводит к высвобождению молекул, действующих как молекулярные паттерны, ассоциированные с патогеном

(PAMP), и повреждением (DAMP). Эти структуры активируют рецепторы распознавания образов (PRR), включая толл-подобные (TLR) и NOD-подобные рецепторы (NLR), что приводит к запуску иммунных и воспалительных реакций [8].

PAMP активирует TLR и индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов, фактор некроза опухоли (TNF), а также молекул клеточной адгезии (VCAM-1). Другой значимый PAMP — гемозоин, образуемый паразитом при детоксикации гема в эритроцитах. Он стимулирует выработку TNF и IL-1 β моноцитами и макрофагами, а в комплексе с нуклеиновыми кислотами *Plasmodium* активирует инфламмосомы (например, NLRP3, AIM2), усиливая воспаление. Ключевыми DAMP, выделяемыми при гемолизе, являются внеклеточный гемоглобин и гем, способствующие гиперовоспалению. Хотя PRR-активация необходима для защиты от паразита, ее чрезмерная стимуляция при малярии приводит к системному воспалению и повреждению органов [14].

Исследования на мышах, инфицированных *P. berghei* ANKA, показали инфильтрацию макрофагов в клубочках почек и усиленную экспрессию провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6). TNF и IL-6 способствуют воспалительной реакции, активируя эндотелий и повышая его проницаемость. Активация эндотелия сопровождается экспрессией молекул клеточной адгезии (VCAM-1, ICAM-1, E-селектин), что способствует секвестрации pRBC и инфильтрации лейкоцитов в почки, усугубляя ОПП. Исследования подтверждают связь маркеров эндотелиальной активации и микрососудистой обструкции с малярийной ОПП как у детей, так и у взрослых [2].

Внутрисосудистый гемолиз при малярии способствует активации системы комплемента, усугубляя повреждение почек. Высвобождение гемоглобина и его продуктов активирует альтернативный путь комплемента, что приводит к опсонизации эритроцитов (как инфицированных, так и неинфицированных) и усилению гемолиза. В мышинных моделях ишемии/реперфузии активация этого пути коррелировала с повреждением канальцев и ухудшением функции почек, тогда как его ингибирование снижало степень поражения. Нейтрофилы, активированные провоспалительными цитокинами (например, TNF), дополнительно усиливают активацию комплемента, создавая порочный круг воспаления и повреждения почек [25].

Гиповолемия при тяжелой малярии способствует снижению клубочковой фильтрации, гипоперфузии почек и активации воспалительных процессов, что играет ключевую роль в развитии ОПП. Значительная гиповолемия является распространенным явлением при тяжелой малярии, часто приводя к гипоперфузии почек, снижению СКФ, секреции вазоактивных медиаторов и актива-

ции воспалительных процессов, все из которых могут способствовать развитию повреждения почек [9]. Гиповолемия приводит к снижению перфузии почек и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация пути ангиотензина II (Ang II)/AT1 способствует воспалению и инфильтрации иммунных клеток в почечную ткань, усугубляя повреждение. Блокада этого пути приводила к значительному снижению воспалительной реакции и защите почек, что подчеркивает его роль в патогенезе малярийной ОПП [22].

Обширный внутрисосудистый гемолиз сопровождается высвобождением внеклеточного гемоглобина и гема, обладающих высокой токсичностью. Их негативное воздействие обусловлено, прежде всего, индуцированием окислительного стресса и активацией иммунного ответа через DAMP-сигналы, что усиливает воспалительную реакцию. Организм обладает механизмами очистки от этих молекул, но при массивном гемолизе, как в случае тяжелой малярии, эти системы быстро истощаются. Почки, являясь основным путем выведения гема и гемоглобина, особенно уязвимы к их повреждающему воздействию [24].

Как инфекционные, так и неинфекционные причины массивного гемолиза связаны с развитием ОПП. Повышенные уровни внеклеточного гемоглобина и маркеров перекисного окисления липидов чаще наблюдаются у пациентов с тяжелой малярией и ОПП. Клинические исследования показали, что применение ацетаминофена, ингибирующего опосредованное гемопротеинами перекисное окисление липидов, снижает риск ОПП, особенно у пациентов с выраженным гемолизом [20].

Клинические проявления ОПП при малярии

Острое повреждение почек представляет собой быстрое и значительное ухудшение функции почек и является одним из наиболее серьезных осложнений тяжелой инфекции *Plasmodium falciparum*. Данное состояние ассоциируется с высокой смертностью пациентов. В настоящее время классификация KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) определяет ОПП на основании следующих критериев: увеличение уровня сывороточного креатинина не менее чем на 0,3 мг/л в течение 48 часов; увеличение сывороточного креатинина как минимум в 1,5 раза от исходного значения в течение предыдущих 7 дней; снижение диуреза менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 часов [15].

До внедрения консенсусных критериев KDIGO распространенность ОПП при малярии была недооценена как среди взрослых, так и среди детей [17]. Однако современные исследования, использующие данную классификацию, показали, что частота развития ОПП варьирует от 20 % до 40 % среди пациентов с тяжелой

малярией, а в некоторых исследованиях сообщается о показателях, достигающих 59 % у детей [1]. Несмотря на сопоставимую частоту ОПП среди взрослых и детей с тяжелой малярией общее бремя заболевания выше среди детей, поскольку в эндемичных регионах подавляющее большинство случаев тяжелой малярии регистрируется в детской популяции.

Критически важным является тот факт, что почечное повреждение признано независимым предиктором смертности у детей с тяжелым течением малярии. Однако остается неясным, в какой степени ОПП напрямую способствует летальному исходу. Кроме того, долгосрочные клинические наблюдения показывают, что у 5 % пациентов с малярийным ОПП развивается хроническая болезнь почек, что подчеркивает значимость данного осложнения и необходимость своевременного выявления и лечения [10].

Лечение малярии в Республике Бенин

Эпидемиологическая характеристика тяжелой тропической малярии в Республике Бенин демонстрирует значительную распространенность. Из общего числа поступивших в стационар 541 пациента, тяжелая форма малярии была диагностирована в 136 случаях, что составляет 25,1 %, что свидетельствует о высокой доле осложненных форм инфекции, требующих интенсивной медицинской помощи.

Гендерное распределение показывает, что мужчины страдают тяжелой формой малярии значительно чаще, чем женщины. Среди заболевших 97 пациентов (71,3 %) были мужчинами, в то время как женщины составили 28,7 % (39 случаев). Возможно, мужчины в трудоспособном возрасте, чаще заняты в сельском хозяйстве, строительстве и других видах деятельности, предполагающих длительное пребывание на открытом воздухе.

Средний возраст пациентов с тяжелой малярией составил $36,01 \pm 15,2$ года, что говорит о преимущественном поражении лиц трудоспособного возраста. Возрастное распределение пациентов с тяжелой тропической малярией в Республике Бенин демонстрирует, что наибольшее количество случаев приходится на группы 20–30 лет (35 случаев) и 30–40 лет (36 случаев). Возможно, это связано с повышенной мобильностью, профессиональной деятельностью, а также большей вероятностью контакта с малярийными комарами в условиях активного образа жизни. В то же время, значительная доля пациентов — 24 случая — приходится на молодых людей в возрасте до 20 лет. В таблице 1 показаны факторы риска, зарегистрированные у пациентов с тяжелым течением малярии.

Наиболее распространенным фактором риска оказалась лихорадочная реакция, зарегистрированная

Таблица 1.
Факторы риска развития тяжелой малярии

Факторы риска	n	(%)
Лихорадочная реакция	51	37.5
Фитотерапия	32	23.53
НПВП	12	8.82
Хирургический анамнез	10	7.35
Алкоголь	28	20.59
Артериальная гипертензия	25	18.38
Сахарный диабет	6	4.41
ВИЧ-инфекции	2	1.47
Гемоглобинопатия	5	3.68

у 51 пациента (37,5 %). Это является предсказуемым результатом, так как продолжительная лихорадка — один из ключевых симптомов малярии и показатель высокой паразитемии. Выраженность лихорадки указывать на продолжительный системный воспалительный ответ или осложненное течение заболевания. Фитотерапия была отмечена у 32 пациентов (23,5 %), что может говорить о высокой распространенности использования народных методов лечения. Самостоятельный прием растительных препаратов затрудняет диагностику и может быть причиной отсрочки лечения противомалярийными препаратами.

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов был зафиксирован у 12 пациентов (8,8 %). Данный фактор отмечен в связи с возможными побочными эффектами НПВП, нефротоксичностью и гастроинтестинальными осложнениями, которые могут усугубить течение инфекции. Хирургический анамнез отмечался у 10 пациентов (7,3 %), что свидетельствует о наличии сопутствующих заболеваний у пациентов. Алкоголь как фактор риска развития тяжелой малярии был зарегистрирован у 28 пациентов (20,6 %). Употребление алкоголя нарушает нормальные метаболические процессы, что повышает риск более тяжелого течения инфекционного заболевания. Кроме того, у лиц с зарегистрированной артериальной гипертензией и сахарным диабетом была выше вероятность развития тяжелого течения заболевания. ВИЧ-инфекция была диагностирована у 2 пациентов (1,5 %), что указывает на редкое, но значимое сочетание малярии и иммунодефицитного состояния.

В целом, анализ факторов риска показывает, что наиболее значимыми предрасполагающими состояниями к тяжелой форме малярии являются лихорадочная реакция, фитотерапия, употребление алкоголя и наличие сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия и сахарный диабет.

В таблице 2 представлены клинические признаки тяжелой малярии, зарегистрированные у нашего пула пациентов.

Таблица 2.
Клинические признаки тяжелой малярии

Клинические признаки тяжелой малярии	N	%
Нарушение общего состояния	29	21.32
Желтушность	41	30.15
Отек легких	5	3.68
Прострации	5	3.68
Гемоглобинурия	29	21.32
Судороги	25	18.38
Метаболический ацидоз	2	1.47
Всего	136	100.00

Наиболее часто встречаемым клиническим признаком тяжелой малярии является желтушность, зарегистрированная практически у трети пациентов. Симптом, как правило, обусловлен массивным гемолизом эритроцитов, характерным для тяжелых форм малярии, и возможным поражением печени. Нарушение общего состояния, проявляющееся в выраженной слабости, астении и общей интоксикации, отмечено у более чем 21 % больных. С такой же частотой выявлена гемоглобинурия, что свидетельствует о выраженном внутрисосудистом гемолизе, который может являться причиной острой почечной недостаточности.

Достаточно часто среди неврологических проявлений отмечались судороги, зафиксированные у 18,4 % пациентов; у 3,68 % больных регистрировали прострацию. Оба симптома могут быть связаны с церебральной формой малярии, тяжелой гипоксией или метаболическими нарушениями. Отек легких в результате острого респираторного дистресс-синдрома или сердечной недостаточностью зарегистрирован у 5 пациентов.

Таким образом, наиболее распространенными клиническими проявлениями тяжелой малярии являются желтушность, нарушения общего состояния и гемоглобинурия, что свидетельствует о выраженном гемолизе и токсическом поражении организма. Неврологические симптомы, такие как судороги и прострация, встречаются реже, но указывают на вовлечение центральной нервной системы. Эти данные подчеркивают важность ранней диагностики и своевременной интенсивной терапии тяжелой малярии для предотвращения летальных исходов. В таблице 3 показаны отдельные лабораторные показатели группы пациентов с тяжелым течением малярии.

Таблица 3.

Лабораторные показатели

Лабораторные показатели	N	%
Повышение креатинина	62	45.59
Гемоглобин < 50 г/л	17	12.50
Повышение АСАТ	104	76.47
Повышение АлАТ	8	5.88
Всего	136	100

Наиболее частым лабораторным отклонением является повышение уровня аспартатаминотрансферазы (АСАТ), выявленное у 76,47 % пациентов. Данный показатель свидетельствует о выраженном цитолизе клеток печени, что может быть обусловлено гипоксическим повреждением гепатоцитов, массивным гемолизом или вовлечением других тканей в патологический процесс. В отличие от АСАТ, повышение аланинаминотрансферазы (АлАТ) встречается значительно реже (5,88 %), что свидетельствует о преимущественном поражении печени не гепатоцеллюлярного, а гемолитического характера.

Повышение уровня креатинина, регистрировалось практически у половины пациентов, что является подтверждением частого развития ОПП при тяжелой малярии.

Тяжелая анемия (гемоглобин <50 г/л) зарегистрирована у 12,50 % пациентов, что указывает на выраженный гемолиз эритроцитов. Анемия является одним из значимых осложнений тяжелой малярии и требует своевременной коррекции.

В таблице 4 показаны результаты анализа по выявлению связей между клиническими признаками и лабораторными показателями.

Для выявления значимости различий между пациентами с различными клиническими проявлениями тяжелой малярии по лабораторным показателям проведен статистический анализ. В качестве статистического ме-

тода использовался t-тест для независимых выборок, результаты которого представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Результаты статистического анализа

Клинический признак	Биологический показатель	t-статистика	P
Нарушение общего состояния	Гемоглобин	1.335558	0.187316
Желтушность	Гемоглобин	-0.31171	0.756462
Судороги	Гемоглобин	1.347902	0.183039
Нарушение общего состояния	Тромбоциты	-1.31572	0.193475
Желтушность	Тромбоциты	-2.70634	0.010333
Судороги	Тромбоциты	0.080909	0.935819
Нарушение общего состояния	Лейкоциты	2.097007	0.040538
Желтушность	Лейкоциты	1.766708	0.082687
Судороги	Лейкоциты	1.942846	0.057938

По результатам статистического анализа выявлено, что желтушность статистически значимо связана с более низким уровнем тромбоцитов ($p = 0.010$). Это может свидетельствовать о роли тромбоцитопении в патогенезе данного состояния, вследствие дисфункции печени, усиленного гемолиза и нарушений свертываемости крови. В то же время различия в уровнях гемоглобина и тромбоцитов у пациентов с нарушением общего состояния и судорогами не достигли статистической значимости.

Таким образом, полученные результаты подчеркивают необходимость дальнейшего изучения связи между клиническими проявлениями тяжелой малярии и биохимическими показателями крови.

Лечение тяжелой малярии проводилось в соответствии с международными рекомендациями, включающими обязательное применение инъекционного артемизината (100 % пациентов) как основного противома-

Таблица 4.

Связь клинических признаков и лабораторных показателей

Показатель	Гемоглобин		Тромбоциты		Лейкоциты	
	Да	Нет	Да	Нет	Да	Нет
Нарушение общего состояния	10,85±2,29	9,92±3,05	100531,91±49230,77	117928,57±53114,05	12054,04±4879,87	9640,71±3990,01
Желтушность	10,51±2,94	1072±2,23	81408,09±24183,28	117564,10±69062,53	12430,91±4192,56	10334,10±4967,95
Судороги	11,38±2,18	10,56±2,52	105333,33±35742,24	104436,36±49087,09	13535,00±7236,86	10532,73±4389,30

лярийного препарата. Дополнительно использовались комбинированные схемы с пероральными препаратами на основе артемизинина: артемизинин + люмефантрин (86 %), диgidроартемизинин + пиперахин (22 %), артемизинин + амодиахин (28 %).

Помимо специфической антималярийной терапии, пациентам проводилось симптоматическое и поддерживающее лечение. Для коррекции нарушений водно-электролитного баланса и детоксикации применялся раствор натрия хлорида (93 %), Рингера-лактата (18 %), глюкозы (30 %). У пациентов с тяжелой анемией выполнялось переливание крови (51 %), а при наличии судорожного синдрома назначались противосудорожные препараты, преимущественно диазепам (14 %). Учитывая риск присоединения бактериальной инфекции, в 52 % случаев использовалась антибиотикотерапия. В особо тяжелых случаях с развитием острой почечной недостаточности потребовался диализ (29 %), а для купирования воспалительной реакции применялись кортикостероиды (47 %).

Результаты лечения показали, что из 136 пациентов выздоровели 119 человек (87,5 %), скончались 17 пациентов (12,5 %).

В таблице 6 приведены отдельные лабораторные показатели группы выживших и умерших пациентов.

Таблица 6.

Лабораторные показатели в группах выживших и умерших пациентов

Показатели	Выжившие	Летальный исход
Тромбоцитопения (мм ³)	68206,60	47222,12
Гемоглобины $\leq 11,9$ (г/дл) ≥ 12	9,69 12,9	8,17 12,06
Лейкоциты (мм ³)	15089,3	13402,7

Судя по таблице, можно сказать, что выраженная тромбоцитопения была ассоциирована с повышенным риском летального исхода, кроме того, анемия также может быть значимым фактором риска, поскольку средний уровень гемоглобина у выздоровевших пациентов составил 9,69 г/дл, тогда как в группе с летальным исходом — 8,17 г/дл.

Тем не менее, статистически значимых различий между лабораторными показателями у выздоровевших и умерших пациентов не было выявлено ($p > 0.05$). Это может свидетельствовать как о высокой вариабельности данных, так и о том, что другие факторы также оказывают решающее влияние на исход заболевания. Несмотря на отсутствие достоверности, с клинической точки зрения, более низкие уровни тромбоцитов и гемоглобина в группе умерших пациентов могут показывать их возможную роль как неблагоприятных прогностических

факторов, хотя для окончательных выводов требуется более крупная выборка.

Заключение

Тяжелая тропическая малярия остается одной из наиболее серьезных инфекционных патологий, особенно в эндемичных регионах. В 2023 году количество случаев малярии в мире достигло 263 млн, с высоким уровнем смертности, особенно среди пациентов с осложненным течением заболевания. Среди наиболее значимых осложнений — острое повреждение почек (ОПП), которое может развиваться у 20–40 % пациентов.

Патогенез тяжелой малярии связан с комплексными механизмами, включая внутрисосудистый гемолиз, эндотелиальную дисфункцию, нарушение микроциркуляции, активацию иммунного ответа и провоспалительных цитокинов. Внутрисосудистый гемолиз приводит к высвобождению гема и активации системы комплемента, что усугубляет воспаление и повреждение почек. Гиповолемия и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы дополнительно способствуют снижению почечной перфузии и развитию ОПП.

Анализ клинических проявлений тяжелой малярии в Республике Бенин показал, что заболевание чаще встречается у мужчин (71,3 %) и в трудоспособном возрасте (20–40 лет). Наиболее частыми клиническими симптомами стали желтушность (30,15 %), нарушение общего состояния (21,32 %) и гемоглобинурия (21,32 %). Практически у половины пациентов в том или ином виде наблюдалась острая почечная недостаточность (45,59 %), у 12,5 % регистрировалась анемия. В 29 % случаев возникновение ОПП потребовало проведения заместительной почечной терапии.

Лечение тяжелой малярии в Республике Бенин соответствовало международным рекомендациям. В ряде случаев потребовалось переливание крови (51 %), антибиотикотерапия (52 %) и проведение диализа (29 %). Несмотря на комплексный подход, летальность составила 12,5 %, что подчеркивает необходимость дальнейшего совершенствования методов диагностики и лечения.

Таким образом, тяжелая малярия представляет собой мультифакторное заболевание с высоким риском летального исхода, особенно при развитии ОПП. Результаты исследования подчеркивают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, включая раннее выявление осложнений, мониторинг биомаркеров, своевременное начало антималярийной терапии и поддержку жизненно важных функций. Улучшение стратегии лечения тяжелой малярии, в том числе оптимизация гидратационной и антицитокиновой терапии, может способствовать снижению смертности и улучшению прогноза пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Afolayan FM, Adedoyin OT, Abdulkadir MB, Ibrahim OR, Biliaminu SA, Mokuolu OA, et al. Acute Kidney Injuries in Children With Severe Malaria: A Comparative Study of Diagnostic Criteria Based on Serum Cystatin C and Creatinine Levels. *Sultan Qaboos Univ Med J* (2020) 20(4):e312–7. 10.18295/squmj.2020.20.04.006
2. Barber BE, Grigg MJ, Piera KA, William T, Cooper DJ, Plewes K, et al. Intravascular Haemolysis in Severe Plasmodium Knowlesi Malaria: Association With Endothelial Activation, Microvascular Dysfunction, and Acute Kidney Injury. *Emerg Microbes Infect* (2018) 7(1):106. 10.1038/s41426-018-0105-2
3. Brown DD, Solomon S, Lerner D, Del Rio M. Malaria and acute kidney injury. *Pediatr Nephrol*. 2020 Apr;35(4):603–608. doi: 10.1007/s00467-018-4191-0. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30706124.
4. Coban C, Lee MSJ, Ishii KJ. Tissue-Specific Immunopathology During Malaria Infection. *Nat Rev Immunol* (2018) 18(4):266–78. 10.1038/nri.2017.138
5. Das BS. Renal failure in malaria. *J Vector Borne Dis*. 2008 Jun;45(2):83–97. PMID: 18592837.
6. Eiam-Ong S, Sitprija V. Falciparum malaria and the kidney: a model of inflammation. *Am J Kidney Dis*. 1998 Sep;32(3):361–75. doi: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9740151. PMID: 9740151.
7. Geleta G, Ketema T. Severe Malaria Associated With Plasmodium Falciparum and P. Vivax Among Children in Pawe Hospital, Northwest Ethiopia. *Malar Res Treat* (2016) 2016:1240962. 10.1155/2016/1240962
8. Gowda DC, Wu X. Parasite Recognition and Signaling Mechanisms in Innate Immune Responses to Malaria. *Front Immunol* (2018) 9:3006. 10.3389/fimmu.2018.03006
9. Hanson J, Anstey NM, Bihari D, White NJ, Day NP, Dondorp AM. The Fluid Management of Adults With Severe Malaria. *Crit Care* (2014) 18(6):642. 10.1186/s13054-014-0642-6
10. Kanodia KV, Shah PR, Vanikar AV, Kasat P, Gumber M, Trivedi HL. Malaria Induced Acute Renal Failure: A Single Center Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* (2010) 21(6):1088–91.
11. Katsoulis O, Georgiadou A, Cunningham AJ. Immunopathology of Acute Kidney Injury in Severe Malaria. *Front Immunol*. 2021 Apr 23;12:651739. doi: 10.3389/fimmu.2021.651739. PMID: 33968051; PMCID: PMC8102819.
12. Kesteman T, Randrianarivelosoa M, Rogier C. The protective effectiveness of control interventions for malaria prevention: a systematic review of the literature. *F1000Res*. 2017 Nov 1;6:1932. doi: 10.12688/f1000research.12952.1. PMID: 29259767; PMCID: PMC5721947.
13. Koopmans LC, van Wolfswinkel ME, Hesselink DA, Hoorn EJ, Koelewijn R, van Hellemond JJ, van Genderen PJ. Acute kidney injury in imported Plasmodium falciparum malaria. *Malar J*. 2015 Dec 24;14:523. doi: 10.1186/s12936-015-1057-9. PMID: 26702815; PMCID: PMC4690233.
14. Krishnegowda G, Hajjar AM, Zhu J, Douglass EJ, Uematsu S, Akira S, et al. Induction of Proinflammatory Responses in Macrophages by the Glycosylphosphatidylinositols of Plasmodium Falciparum: Cell Signaling Receptors, Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Structural Requirement, and Regulation of GPI Activity. *J Biol Chem* (2005) 280(9):8606–16. 10.1074/jbc.M413541200
15. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev* (2016) 37(2):85–98
16. Moxon CA, Gibbins MP, McGuinness D, Milner DA, Jr, Marti M. New Insights Into Malaria Pathogenesis. *Annu Rev Pathol* (2020) 15:315–43. 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032640
17. Oshomah-Bello EO, Esezobor CI, Solarin AU, Njokanma FO. Acute Kidney Injury in Children With Severe Malaria Is Common and Associated With Adverse Hospital Outcomes. *J Trop Pediatr* (2020) 66(2):218–25. 10.1093/tropej/fmz057
18. Ozen M, Gungor S, Atambay M, Daldal N. Cerebral malaria owing to Plasmodium vivax: case report. *Ann Trop Paediatr*. 2006 Jun;26(2):141–4. doi: 10.1179/146532806X107494. PMID: 16709334.
19. Phillips MA, Burrows JN, Manyando C, van Huijsdijnen RH, Van Voorhis WC, Wells TNC. Malaria. *Nat Rev Dis Primers* (2017) 3:17050. 10.1038/nrdp.2017.50z
20. Plewes K, Kingston HWF, Ghose A, Wattanakul T, Hassan MMU, Haider MS, et al. Acetaminophen as a Renoprotective Adjunctive Treatment in Patients With Severe and Moderately Severe Falciparum Malaria: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *Clin Infect Dis* (2018) 67(7):991–9. 10.1093/cid/ciy213
21. Sharma R, Sharma H, Jones S, Borghini-Fuhrer I, Domingo GJ, Gibson RA, Rolfe K, Tan L, Fița IG, Chen C, Bird P, Pingle A, Duparc S. Optimal balance of benefit versus risk for tafenoquine in the treatment of Plasmodium vivax malaria. *Malar J*. 2024 May 13;23(1):145. doi: 10.1186/s12936-024-04924-z. PMID: 38741094; PMCID: PMC11092214.
22. Silva LS, Peruchetti DB, Silva-Aguiar RP, Abreu TP, Dal-Cheri BKA, Takiya CM, et al. The Angiotensin II/AT1 Receptor Pathway Mediates Malaria-Induced Acute Kidney Injury. *PloS One* (2018) 13(9):e0203836. 10.1371/journal.pone.0203836
23. Sluydts V, Heng S, Coosemans M, Van Roey K, Gryseels C, Canier L, Kim S, Khim N, Siv S, Mean V, Uk S, Grietens KP, Tho S, Menard D, Durnez L. Spatial clustering and risk factors of malaria infections in Ratanakiri Province, Cambodia. *Malar J*. 2014 Sep 30;13:387. doi: 10.1186/1475-2875-13-387. PMID: 25269827; PMCID: PMC4190307.
24. Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of Haemolysis-Induced Kidney Injury. *Nat Rev Nephrol* (2019) 15(11):671–92. 10.1038/s41581-019-0181-0
25. Wang H, Wang C, Zhao MH, Chen M. Neutrophil Extracellular Traps can Activate Alternative Complement Pathways. *Clin Exp Immunol* (2015) 181(3):518–27. 10.1111/cei.12654
26. World malaria report 2024: addressing inequity in the global malaria response. ISBN 978-92-4-010445-7 (print version). World Health Organization 2024.
27. Морозов Н.А. Тропическая малярия: ошибки в диагностике, сложности в лечении / Н.А. Морозов, М.Д. Орлов, Т.О. Мазурина, М.В. Редозубов // Медицинская наука и образование Урала. — 2024. — Т. 25, № 4(120). — С. 118–123. — DOI 10.36361/18148999_2024_25_4_118. — EDN MAFZBJ.