



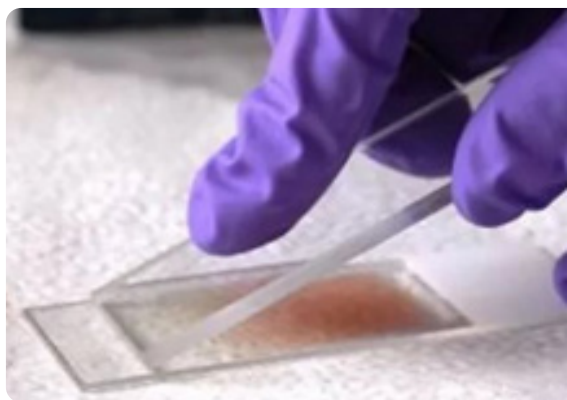
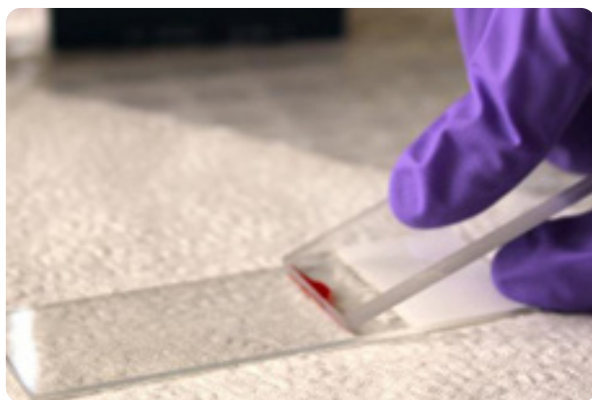
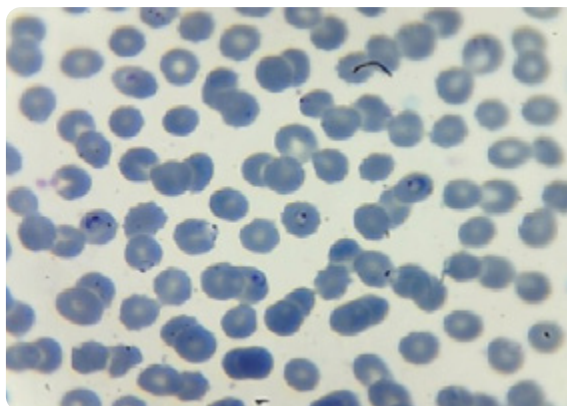
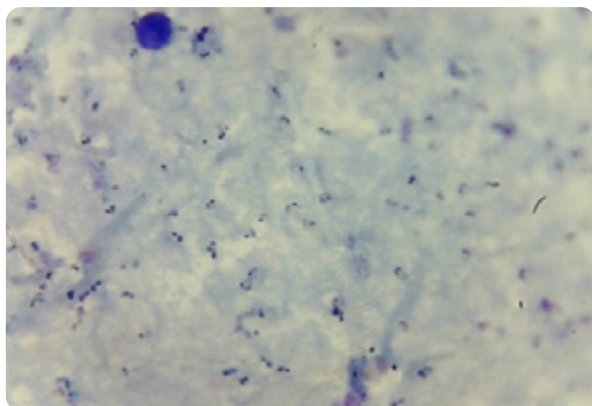
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



ANSP
AGENȚIA NAȚIONALĂ
PENTRU SĂNĂȚATE PUBLICĂ



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA



GHID

Malaria:

evoluție clinică,
diagnostic, tratament și
aspecte epidemiologice



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



ANSP
AGENȚIA NAȚIONALĂ
PENTRU SĂNĂȚATE PUBLICĂ



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

GHID

Malaria:

**evoluție clinică,
diagnostic, tratament și
aspecte epidemiologice**

CHIȘINĂU 2024

**Aprobat la ședința Consiliului de Experți al
Ministerului Sănătății al Republicii Moldova**

**Proces-verbal nr. 3 din 19 decembrie 2023
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
nr. 120 din 31 ianuarie 2024**

**Cu privire la aprobarea Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic,
tratament și aspecte epidemiologice”**

Colectivul de autori:

Vera Lungu, dr. șt. med., ANSP

Tiberiu Holban, dr. habilitat, profesor, USMF „Nicolae Testemițanu”

Stela Cojocaru, dr. șt. med., conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Olga Burduniuc, dr. șt. med., conf. univ., master în sănătate publică, ANSP

Recenzenți:

Gheorghe Plăcintă, doctor habilitat, conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Laura Țurcan, doctor șt. med., ANSP

Ghidul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Consiliul științific al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică	Nicolae Jelamschi , dr. șt. med, master în sănătate publică, președinte
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină comunitară” a USMF „Nicolae Testemițanu”	Gheorghe Plăcintă dr. hab. șt. med., conf. univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Anatolie Vișnevschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi , dr. hab. șt. med, prof. univ., șef catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Dragoș Guțu , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Ion Dodon , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	Aurel Grosu , dr. hab. șt. med., prof. univ., președinte

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII DIN REPUBLICA MOLDOVA

„Malaria: evoluție clinic, diagnostic tratament și aspecte epidemiologice” : Ghid / colectivul de autori: Vera Lungu, Tiberiu Holban, Stela Cojocaru, Olga Burduniuc ; Ministerul Sănătății al Republicii Moldova, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova. – Chișinău : [S. n.], 2024 (Bons Offices). – 125 p. : fig., tab. color.

Aut. indicați pe verso f. de tit. – Referințe bibliogr.: p. 124-125 (52 tit.). – Cu suportul financiar al Uniunii Europene și Organizației Mondiale a Sănătății. – [500] ex.

ISBN 978-5-36241-302-6.

616.936-07-08:614.4

M 17

Tipărit cu suportul financiar al Uniunii Europene și Organizației Mondiale a Sănătății în cadrul Acțiunii comune a UE-OMS de suport în procesul de distribuire a vaccinurilor împotriva COVID-19 și a vaccinării în țările Parteneriatului Estic. Conținutul ghidului aparține autorilor și nu reflectă în mod neapărat viziunea și politicile Uniunii Europene și OMS.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

31 Ianuarie 2024

Nr. 120

Cu privire la aprobarea Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”

În vederea standardizării și asigurării calității serviciilor medicale populației, în temeiul Hotărârii Guvernului nr.148/2021 Cu privire la organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății,

ORDON:

1. Se aprobă Ghidul „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”, conform anexei.
2. Conducătorii prestatorilor de servicii medicale vor organiza implementarea și monitorizarea aplicării în practică a Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”.
3. Conducătorul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale va întreprinde măsurile necesare în vederea autorizării și înregistrării dispozitivelor medicale, consumabilelor, reagenților, echipamentelor și medicamentelor incluse în Ghidul „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”.
4. Conducătorul Companiei Naționale de Asigurări în Medicină va organiza ghidarea angajaților din subordine de Ghidul „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice” în procesul de executare a atribuțiilor funcționale, inclusiv în validarea volumului și calității serviciilor acordate de către prestatorii încadrați în sistemul asigurării obligatorii de asistență medicală.
5. Conducătorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va organiza evaluarea:
 - 1) aplicării Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”, în cadrul evaluării și acreditării prestatorilor de servicii medicale;
 - 2) respectării cerințelor Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice”, în contextul controlului activității instituțiilor prestatoare de servicii medicale.
6. Direcția managementul calității serviciilor de sănătate, de comun cu Agenția Națională pentru Sănătate Publică, vor asigura suportul consultativ-metodic în implementarea Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice” în activitatea prestatorilor de servicii medicale.
7. Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și conducătorii colegiilor de medicină vor organiza implementarea Ghidului „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice” în activitatea didactică a catedrelor respective.
8. Ghidul „Malaria: evoluție clinică, diagnostic, tratament și aspecte epidemiologice” va fi plasat pe pagina oficială a Ministerului Sănătății, la rubrica Legislație/Ghiduri, protocoale, standarde.
9. Controlul executării prezentului ordin se atribuie secretarilor de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO

CUPRINS

Lista abrevierilor	7
Destinația ghidului	8
I. ACTUALITATE	10
II. ETIOLOGIE	14
2.1. Agenții cauzali ai malariei	14
2.2. Ciclul de viață al plasmodiului malaric	15
III. EPIDEMIOLOGIE	17
3.1. Surse de infecție și mecanismul de transmisie	17
3.2. Vectorii	18
3.3. Condiții naturale și climatice	22
3.4. Receptivitate	22
3.5. Caracterizarea procesului epidemic	23
3.5.1. Condiții climatice	23
3.5.2. Răspândirea geografică	23
3.5.3. Caracterul sezonier	25
3.6. Supravegherea epidemiologică	27
3.6.1. Depistarea și tratarea bolnavilor și a purtătorilor de plasmodiu	28
3.6.2. Anchetarea epidemiologică a focarului de malarie	30
3.6.3. Supravegherea entomologică	32
3.6.4. Chimioterapiile preventive	32
3.6.5. Planurile complexe de măsuri privind supravegherea malariei	33
3.6.6. Managementul cazurilor de malarie în situații speciale (de urgență)	34
IV. PATOGENEZĂ	35
V. EVOLUȚIE CLINICĂ	37
5.1. Caracteristici generale ale evoluției infecției	37
5.2. Caracteristicile formelor nosologice	38
5.3. Complicații ale malariei	42

5.4. Recidivele malariei	45
5.5. Particularitățile tabloului clinic al malariei la copii	45
5.6. Caracteristicile clinice ale malariei la femeile gravide	46
5.7. Particularitățile tabloului clinic al malariei posttransfuzionale / parenterale	46
VI. DIAGNOSTIC	47
6.1. Principii generale de diagnosticare	47
6.2. Diagnostic diferențial	48
VII. Diagnostic de laborator	50
7.1. Diagnosticul microscopic	51
7.1.1. Pregătirea consumabilelor și reagenților	52
7.1.2. Tehnica pregătirii „frotiului subțire” și a „picăturii groase”	54
7.1.3. Tehnica colorării preparatelor cu „frotiuri subțiri” și „picături groase”	57
7.1.4. Aspectul microscopic al stadiilor evolutive ale plasmodiului în frotiurile de sânge	60
7.1.5. Algoritmul de examinare a frotiurilor de sânge la malarie	63
7.1.6. Algoritmul de examinare a „picături groase”	64
7.1.7. Algoritmul de examinare frotiului subțire	64
7.1.8. Morfologia plasmodiului în frotiul subțire de sânge	65
7.1.9. Aspectul plasmodiului malaric în picătura groasă de sânge	69
7.1.10. Tactica diferențierii speciilor de plasmodiu	71
7.1.11. Modificările în morfologia parazitului și eritrocitelor afectate ce apar în timpul preparării și colorării frotiurilor sanguine	73
7.1.12. Modificări ale morfologiei paraziților asociate cu expunerea la preparatele chimioterapeutice	73
7.1.13. Erori comise în procesul de diagnosticare	74
7.1.14. Determinarea gradului de parazitemie	75
7.1.15. Monitorizarea parazitologică a eficacității tratamentului	77
7.1.16. Evaluarea diagnosticului clinic și de laborator al malariei	79
7.2. Detectarea antigenelor de plasmodiu de malarie (testele rapide)	79
7.3. Diagnosticul genetic molecular. Reacția de polimerizare în lanț (PCR)	85
7.4. Teste imunologice	87

VIII. DEFINIȚIA DE CAZ PENTRU MALARIE	88
IX. TRATAMENTUL MALARIEI	89
9.1. Abordări generale în tratamentul malariei	89
9.2. Tratamentul malariei necomplicate cu <i>P.falciparum</i>	90
9.2.1. Artemetherum*- Lumefantrinum* (AL)	91
9.2.2. Artesunatum*+Amodiaquinum* (AS+AQ)	91
9.2.3. Artesunatum*- Mefloquinum* (ASMQ)	92
9.2.4. Dihydroartemisininum*-Piperaquinum* (DHAP)	93
9.3. Tratamentul malariei în sarcină și în perioada de alăptare	93
9.3.1. Tratamentul malariei în trimestrul I de sarcină	94
9.3.2. Tratamentul malariei în trimestrele II-III de sarcină, și în perioada de alăptare	94
9.4. Tratamentul malariei la sugari și copiii mici	94
9.5. Recrudescența malariei cu <i>P.falciparum</i>	95
9.6. Tratamentul malariei necomplicate cu <i>P.vivax</i> , <i>P.ovale</i> , <i>P.malariae</i> sau <i>P. knowlesi</i>	95
9.7. Tratamentul malariei severe	96
9.7.1. Artesunatum* parenteral	98
9.7.2. Artemetherum* parenteral	99
9.7.3. Chininum* parenteral	100
9.7.4. Ajustarea dozei de antimalarice în insuficiența renală sau hepatică	100
9.8. Monitorizarea eficacității terapeutice a tratamentului antimalaric	101
9.9. Prevenirea recidivelor în malarie cu <i>P. vivax</i> sau <i>P. ovale</i>	101
9.10. Reducerea răspândirii malariei cu <i>P.falciparum</i> în zonele cu transmisibilitate scăzută	102
X. PROFILAXIE	103
10.1. Abordări comune de prevenire	103
10.2. Controlul vectorilor	105
10.3. Profilaxia individuală	106
XI. Chimioprofilaxia împotriva malariei	108
Anexă	112
Referințe bibliografice	124

LISTA ABREVIERILOR:

ANSP	Agencia Națională pentru Sănătate Publică
ALT	alaninaminotransferaza
AST	aspartataminotransferaza
CSP	Centrul de Sănătate Publică
DIC sindrom	sindromul diseminării intravasculare
DDT	diclorodifeniltriclorometilmetan, insecticid
EDTA	acidul etilendiaminotetraacetic
IgM	imunoglobulina M
IgG	imunoglobulina G
IMS	Instituție medico-sanitară
IRS	pulverizare reziduală în interior
ITN	plase tratate cu insecticide
IVM	Gestionare integrată a vectorilor
GVCR	Răspunsul Global de Control al Vectorilor (Global Vector Control Response)
LLIN	Plase tratate cu insecticide de lungă durată
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PBO	piperonil butoxid
RRI	pulverizare reziduală interioară
RM	Republica Moldova
SBET	Standby Emergency Treatment for Malaria (Tratamentul urgent de rezervă pentru malarie)
SNC	sistemul nervos central
STI	șoc toxico-infecțios

PREFAȚĂ

Ghidul a fost elaborat de grupul de lucru constituit din specialiștii Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în colaborare cu angajații Catedrei de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Acesta reflectă etiologia și patogeneza malariei și stabilește aspecte în diagnosticul infecției. Paralel cu tehnicile clasice sunt expuse și cele mai moderne tehnici de laborator: detectarea antigenelor de plasmodiu (testele rapide) și diagnosticul genetic molecular (PCR). Tratamentul diferitor forme clinice de malarie, precum și a complicațiilor, este expus în conformitate cu ultimele recomandări ale OMS (WHO Guidelines for malaria, 16 October 2023). Un compartiment important îl prezintă principiile de profilaxie și control. Schemele de utilizare a medicamentelor antimalarice cu scop profilactic la călători în zonele endemice sunt expuse conform celor mai recente recomandări (OMS, 2020).

PARTEA INTRODUCȚIVĂ

Scopul ghidul este de a reglementa activitățile de supraveghere și control ale malariei, precum și de a prezenta recomandările în baza bunelor practici internaționale cu privire la tratamentul diferitor forme clinice, precum și a complicațiilor malariei.

Obiectivele ghidului:

- Asistarea specialiștilor de laborator în tehnicile corecte de colectare și diagnosticare a cazurilor de malarie.
- Ghidarea medicilor clinicieni în opțiunile de tratament.
- Ghidarea medicilor epidemiologi în indicarea măsurilor de prevenire și control ale malariei.

Ghidul este destinat:

- prestatorilor de servicii de AMP (medicii de familie și asistentele medicale de familie);
- prestatorilor de servicii de AMSA (specialiști de laborator, medicii infecționiști din instituțiile/secțiile consultative);
- prestatorilor de servicii de AMS (secțiile de boli infecțioase, reanimare și de terapie intensivă ale spitalelor raionale/municipale, spitalele de boli contagioase (specialiști de laborator, medici epidemiologi, infecționiști);
- Agenției Naționale pentru Sănătate Publică

Notă: La necesitate, Ghidul poate fi utilizat și de alți specialiști, inclusiv în procesul didactic în formarea studenților, medicilor rezidenți și în educația medicală continuă a medicilor și personalului medical cu studii medii.

Elaborat: 2024

Revizuire: 2029

Malaria/paludismul este o antroponoză cu transmitere vectorială (vector specific femela țânțarului din genul *Anopheles*) care se caracterizează prin febră, anemie, hepatosplenomegalie, cu potențial de afectare gravă a SNC, rinichilor și altor organe și evoluție recidivantă.

I. ACTUALITATE

Malaria/paludismul - este maladia cu răspândirea cea mai largă de pe glob. Este una dintre cele mai grave probleme de sănătate publică la nivel mondial. Deși poate fi prevenită și tratată, astăzi malaria rămâne, precum a fost timp de secole, o grea povară a comunităților și sistemelor de sănătate din zonele tropicale și un pericol pentru călători.

Potrivit Raportului mondial privind malaria 2021, aproape jumătate din populația lumii trăiește în zone cu risc de transmitere a malariei în 84 de țări și teritorii. Malaria se întâlnește în majoritatea regiunilor tropicale ale lumii și este principala boală și cauză de deces în multe țări în curs de dezvoltare, unde cei mai afectați sunt copiii mici și femeile însărcinate.

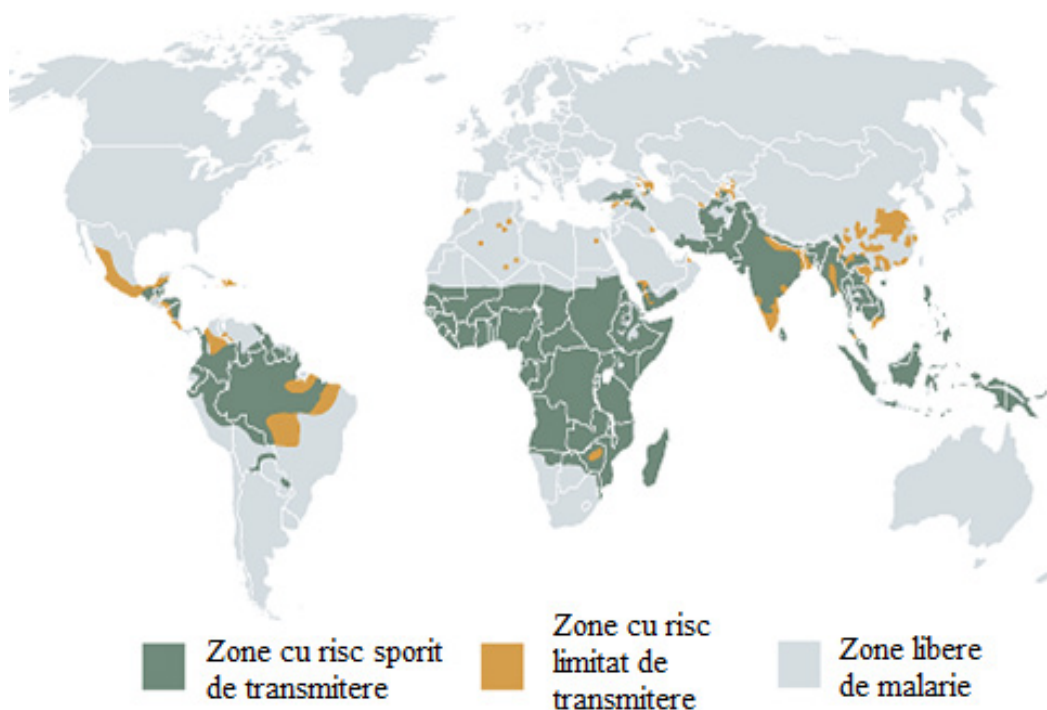


Figura 1. Răspândirea globală a malariei

Povara bolii:

- Conform celui mai recent Raport mondial privind malaria, în 2021 s-au înregistrat 247 de milioane de cazuri de malarie, comparativ cu 245 de milioane în 2020 și 232 în 2019. Numărul estimativ de decese cauzate de malarie a fost de 619 000 în 2021, față de 625 000 în 2020.

- În cei doi ani de vârf ai pandemiei (2020-2021), perturbările legate de COVID-19 au dus la o creștere estimată la 13,4 milioane de cazuri și 63 000 de decese cauzate de malarie.
- Copiii sub 5 ani sunt cel mai vulnerabil grup afectat de malarie; în 2021 ei au reprezentat aproximativ 80% din toate decesele cauzate de malarie din regiunea Africană a OMS.
- Regiunea Africană a OMS continuă să suporte o pondere disproporționat de mare din povara globală a malariei. În 2021, regiunea a înregistrat 95% din toate cazurile de malarie și 96% din decese.
- Celor patru țări africane (Nigeria, Republica Democrată Congo, Republica Unită a Tanzaniei și Niger) le revine mai bine de jumătate din toate decesele cauzate de malarie la nivel mondial.
- La nivel mondial, procentul de populație expusă riscului, protejată de IRS-uri, în țările care sunt în prezent endemice de malarie a continuat să scadă, de la 5,5 % în 2010 la 2,4% în 2021. Numărul de persoane protejate de IRS la nivel mondial a scăzut de la 153 de milioane în 2010 la 80 de milioane în 2021.
- Peste 5 milioane de migranți din Africa trăiesc în Europa, o treime din ei venind din Africa sub-sahariană. Numărul cazurilor de malarie importată a crescut în Europa, fapt asociat cu creșterea imigranților stabiliți în țările non-endemice, dar care își vizitează des rudele din țările de origine. În cazul imigranților simptomele clinice sunt ușoare, asimptomatice sau întârziate, datorate imunității relative dobândite după perioade lungi de expunere la malarie.
- În statele membre ale Uniunii Europene malarie a fost eradicată din 1975, totuși, se mai înregistrează cazuri, majoritatea de import, ca urmare a emigrației și călătoriilor în zonele endemice. Se estimează că 25-30 de milioane de persoane călătoresc în fiecare an din Europa în zone endemice de malarie. În ultimii 10 ani transmiterea sporadică de malarie a fost semnalată în multe țări din Europa: Bulgaria, Franța, Germania, Grecia, Italia și Spania. De asemenea, au mai fost înregistrate așa-numitele cazuri „de aeroport” sau „malaria de bagaje” la angajații aeroporturilor.

Republica Moldova, de mai bine de jumătate de secol, nu înregistrează cazuri indigene de malarie, actualmente având statutul de țară liberă de malarie. Însă, anual se înregistrează cazuri de import, majoritatea la concetățeni care au călătorit în zone endemice la malarie. Cazurile se înregistrează pe tot parcursul anului, inclusiv și în sezonul de transmitere a malariei. Astfel, în perioada 2012-2022 în RM s-au înregistrat 76 cazuri de malarie, toate fiind de import. La majoritatea bolnavilor malarie a evoluat în forme grave, cu complicații. În două cazuri boala a provocat decesul pacienților. Unul din motivele principale a fost adresarea tardivă a pacienților la servicii medicale. În plus se atestă și o vigilență scăzută a personalului medical la consultarea pacienților febrili. Neglijarea anamnezei epidemiologice, care este decisivă în suspectarea malariei, condiționează întârzieri la stabilirea diagnosticului de malarie, fapt ce influențează negativ succesul tratamentului.

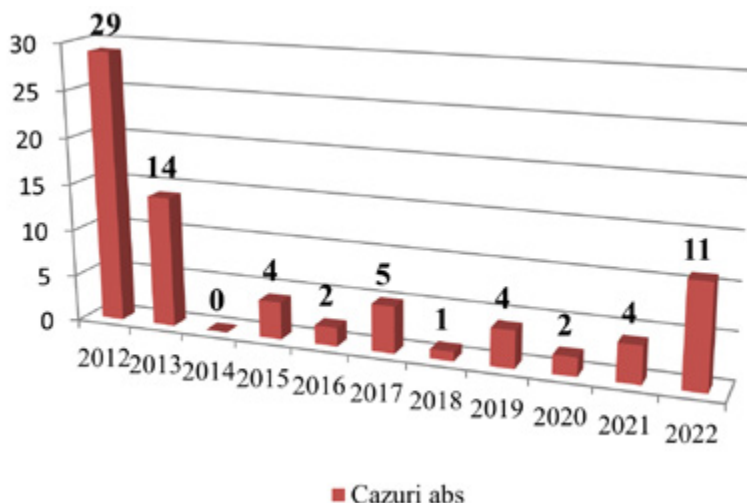


Figura 2. Dinamica cazurilor de malarie în Republica Moldova, 2012-2022
(sursa: Rapoarte statistice ANSP)

Alt motiv este lipsa tratamentului antimalaric profilactic, care este indicat la persoanele care călătoresc în zone impaludate. Spre exemplu, din 43 cazuri depistate în perioada aa. 2012-2013 doar 18 persoane au prezentat forme clinice de malarie, datorită faptului că în perioada aflării în zonele endemice, la aceste persoane (muncitori angajați prin contract) au fost aplicate tratamente profilactice.

Majoritatea cazurilor, 94,7%, au fost importate de pe continentul african.



Figura 3. Originea cazurilor de malarie, importate în Republica Moldova, 2012-2022

Aceasta este explicația faptului că în structura etiologică a cazurilor, cota majoră (Fig. 4) revine pe seama malariei tropicale, care este forma tradițională de malarie pe continentul african.

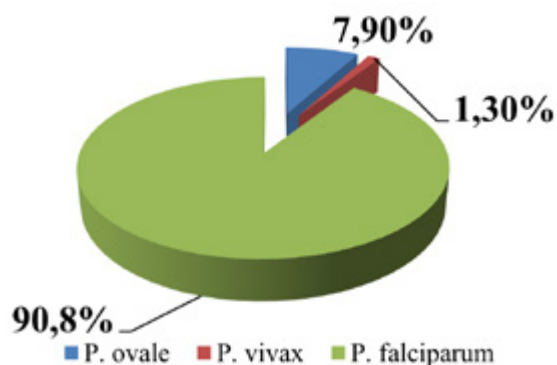


Figura 4. Structura etiologică a cazurilor de malarie, 2012-2022

Astfel, pe fundalul prezenței vectorului specific pe teritoriul țării și a sursei de infecție, permanent persistă riscul de reintroducere a malariei în țară. Ultimele decenii acest risc a sporit datorită intensificării fenomenului de migrație necontrolată a populației republicii, inclusiv și în zone endemice la paludism. Concomitent, în această perioadă în țară se atestă și o scădere dramatică a numărului de persoane investigate la malarie: de la 4231 persoane în 1990, la 1095 în anul 2000 și până la 70 în anul 2021.

Și nu în ultim rând, competențele lucrătorilor medicali, inclusiv veriga de laborator, la acest compartiment. Faptul că unii dintre ei s-au întâlnit foarte rar cu această infecție (majoritatea - niciodată) a influențat negativ profesionalismul la acest compartiment.

II. ETIOLOGIE

2.1. Agenții cauzali ai malariei

Malaria este cauzată de un protozoar din clasa *Sporozoa*, familia *Plasmodiidae*, genul *Plasmodium*. La om parazitează 4 specii:

1. *Plasmodium falciparum* (Welch 1898) – agentul etiologic a malariei tropicale
2. *Plasmodium vivax* (Grassi și Filetti 1889) - agentul etiologic a malariei terțe
3. *Plasmodium ovale* (Stephens 1922) - agentul etiologic a ovale-malariei (terțe)
4. *Plasmodium malariae* (Laveran 1880) - agentul etiologic a malariei cuarte

În ultimul timp au fost raportate din ce în ce mai des infecții la om cu specia *P. knowlesi* (Knowles și Das Gupta 1932) care parazitează la primate, tot mai des semnalată în regiunile împădurite din unele țări din Asia de Sud-Est și din regiunile Pacificului de Vest, în special pe insula Borneo.

P. falciparum, se întâlnește în toate zonele tropicale și subtropicale ale globului, în special în Africa, unde această specie este predominantă. *P. falciparum* provocă malaria tropicală, cea mai severă formă, deoarece agentul cauzal se multiplică rapid în sânge și poate provoca anemii severe; în plus, paraziții pot bloca capilarele de sânge. Atunci când acest lucru se întâmplă la nivelul creierului, rezultă malaria cerebrală, o complicație care poate fi fatală.

P. vivax, agentul etiologic a malariei terțe, este răspândit mai ales în Asia, America Latină și în unele părți ale Africii. Din cauza densității înalte a populației, în special în Asia, probabil că este cel mai răspândit parazit al malariei umane. *P. vivax* (precum și *P. ovale*) are stadii hepatice latente („hypnozoite”) care se pot activa și invada sângele („recidivă”) la câteva luni sau ani după înțepătura țânțarului infectat.

P. ovale, agentul etiologic a ovale-malariei, se întâlnește mai ales în Africa (în special în Africa de Vest) și în insulele din Pacificul de Vest. Din punct de vedere biologic și morfologic este foarte asemănător cu *P. vivax*. Cu toate acestea, spre deosebire de *P. vivax*, poate infecta indivizi care sunt negativi pentru grupa sanguină *Duffy*, ceea ce este cazul multor locuitori din Africa subsahariană. Aceasta explică prevalența mai mare a *P. ovale* (comparativ cu *P. vivax*) în cea mai mare parte a Africii.

Aceste trei specii au un ciclu evolutiv terțiar, de două zile.

P. malariae, actualmente o specie care se înregistrează în toate zonele endemice, dar mult mai rar, este singura specie de parazit al malariei umane care are un ciclu quartan (ciclu de trei zile). Dacă nu este tratat, *P. malariae* provoacă o infecție cronică de lungă durată care, în unele cazuri, poate dura toată viața. În cazurile cronice, la unii pacienți poate provoca complicații grave, cum ar fi sindromul nefrotic.

P. knowlesi, cu răspândire în toată Asia de Sud-Est, un agent patogen natural al unor primare, dar care recent s-a demonstrat că este patogenă și pentru oameni în această regiune, în special în Malaysia. *P. knowlesi* are un ciclu de replicare de 24 de ore și, prin urmare, poate evolua rapid de la o infecție fără complicații la o infecție severă; au fost înregistrate și raportate și cazuri mortale.

2.2. Ciclul biologic

Ciclul biologic al malariei este unul din cele mai fascinante și complicate dintre toate organismele. Se petrece cu schimbul de gazde: gazda definitivă este vectorul (femela țânțarului de genul *Anopheles*), în organismul căreia se produce dezvoltarea sexuată, sporogonia. Omul intervine ca gazdă intermediară. La el se produce dezvoltarea asexuată, schizogonia (fig. 5).

Unii sporozoiți ai *P. vivax* și *P. ovale*, pătrunși în hepatocite, rămân în stare latentă o perioadă de timp de până la câțiva ani și au fost numiți hipnozoii. Astfel, se face posibilă incubarea prelungită și apariția recidivelor îndepărtate până la 3 ani.

Multiplicarea paraziților provoacă extinderea și distrugerea hepatocitelor, iar merozoii tisulari eliberați ajung în fluxul sanguin și invadează rapid (în interval de 15-30 minute) eritrocitele.

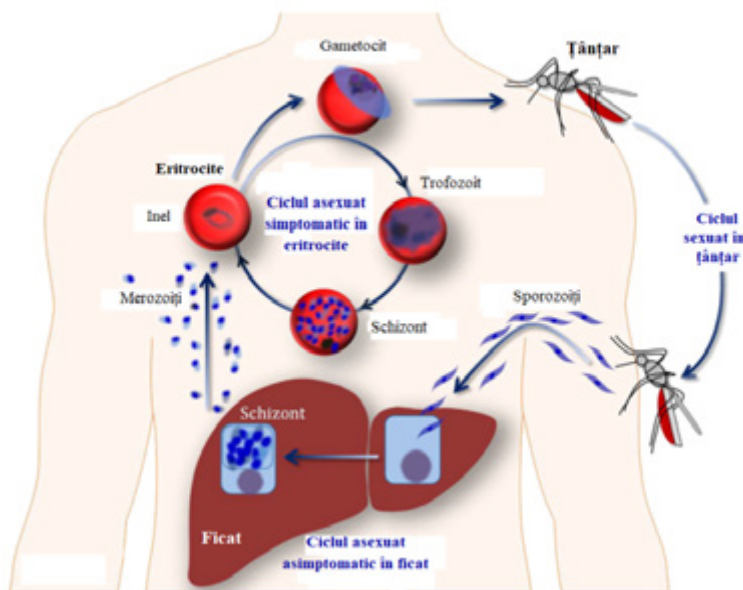


Figura 5. Ciclul evolutiv la *Plasmodium spp.* (Sursa: J. Bautista et. al., 2014)

În eritrocite parazitul se multiplică (schizogonia eritrocitară), evoluând prin câteva stadii: merozoit inelar → trofozoit → schizont → morulă. Morula prezintă finalul fazei eritrocitare a schizogoniei, adică eritrocitul parazitat care conține de la 6 până la 24 merozoizi eritrocitari, în funcție de specia plasmodiului. Eritrocitul se distruge, iar merozoii ieșiți eritrocitari ieșiți aderă la un eritrocit adiacent în câteva secunde, inițind un nou ciclu

eritrocitar (fig. 6). Schizogonia eritrocitară se produce de multe ori și se repetă la fiecare 48 de ore la malaria terță și 72 de ore la malaria cuartă. Practic, de aici și provine denumirea de malarie „de trei zile” și malarie „de patru zile”.

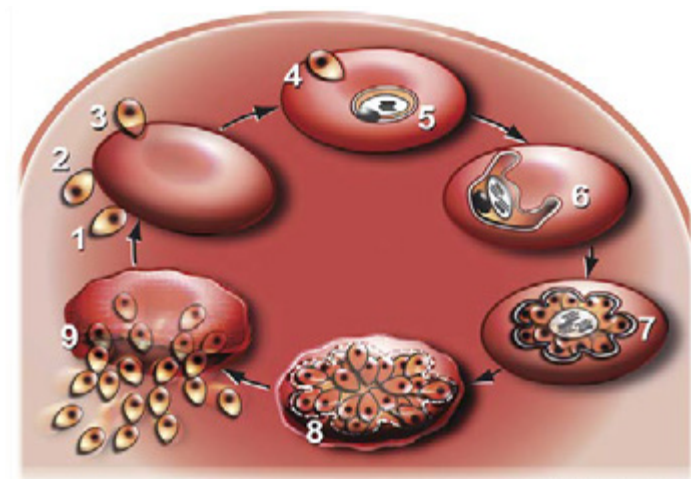


Figura 6. Ciclul de replicare asexuată a parazitului în eritrocite (1, 2, 3, 4 - merozoizi; 5, 6 - trofozoizi; 7 - schizont; 8 - morula; 9 - distrugerea eritrocitului parazitat cu eliberarea merozoizilor eritrocitari)
(Sursa: Silvie et al., 2008)

Ulterior, în rezultatul multiplelor divideri, se formează sporozioizii, care fiind mobili, se deplasează spre glanda salivară a țânțarului. Ajunși aici, țânțarul devine molipsitor pentru alți oameni. La temperatura optimă a aerului ambiant (25°C) sporogonia durează 10 zile la *P. vivax*; 12 zile la *P. falciparum* și 16 zile la *P. malariae* și *P. ovale*.

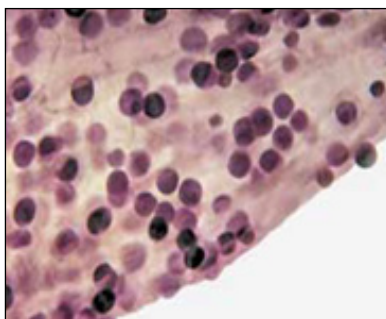


Figura 7. Oochisturi pe peretele exterior a stomacului de țânțar
(Sursa: Dickson D. Despommier et al., 2017)

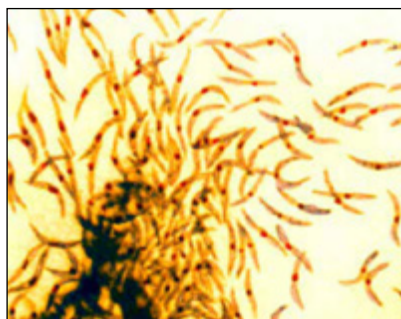


Figura 8 Sporozioți de Plasmodium
(Sursa: Dickson D. Despommier et al., 2017)

La temperaturile mai mici ea se poate prelungi până la 1,5 luni, iar la o temperatură a aerului mai mică de 15°C sporozioizii nu se dezvoltă.

Nu toți merozoizii se dezvoltă asexuat. Unii se diferențiază în formele sexuate - macrogametocitele (femele) și microgametocitele (masculi) - care își pot finaliza dezvoltarea numai în organismul vectorului specific. Durata vieții gametocitelor durează 2-3 zile la *P. vivax*, *ovale* și *malariae* și \approx 1 lună la *P. falciparum*. Dacă ultimii sunt înghițiți de femela *Anopheles* în timpul prânzului hematofag, în stomacul țânțarului, în timp foarte scurt, gametocizii se maturizează, apoi se fecundază, formând zigotul - o celulă.

III. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Surse de infecție și mecanismul de transmisie

Malaria este o antroponoză cu mecanism de transmitere vectorial. Sursa de infecție sunt persoanele bolnave sau purtătorii de paraziți, în sângele cărora circulă gametociții. Gametociții *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* apar în sângele periferic în primele zile ale bolii; numărul lor crește după mai multe cicluri de schizogonie eritrocitară. Pe când la persoanele infectate cu *P. falciparum* - la 8-10 zile de la începutul parazităriei, persistând timp de 2 luni și mai mult.

În zonele cu grad ridicat de endemie, copiii locali cu vârste cuprinse între 6 luni și 5 ani sunt cele mai active surse de infecție. Lipsa de imunitate specifică a acestora favorizează malaria cu rate ridicate de parazitărie și o infecție intensă transmisă prin vectori.

Un număr mare de purtători asimptomatici ai parazitului se găsesc în rândul populațiilor locale din regiunile endemice. Lipsa manifestărilor clinice ale malariei nu permite detectarea și tratamentul curativ în timp util. Prin urmare, aceste persoane pot deveni surse de infecție pe o perioadă lungă de timp. În sângele adulților infectați în mod repetat cu *Plasmodium*, majoritatea gametocitelor, sub influența unor factori imuni specifici, își pierd capacitatea de a se dezvolta în continuare. Acest lucru reduce probabilitatea de infectare a vectorilor cu paraziți prin hrănirea cu sângele purtătorilor asimptomatici.

În zonele neendemice, persoanele care se întorc din zonele endemice și se infectează pot fi o sursă de infecție. Cu toate acestea, o prezentare clinică puternică și un istoric epidemiologic argumentat, în majoritatea cazurilor, permit o suspiciune, un diagnostic și o izolare în timp util. Persoanele nou infectate cu malaria au, de obicei, o semnificație epidemică limitată, deoarece sângele lor conține un număr mic de gametocite, care persistă, de obicei, pentru o perioadă scurtă de timp.

În contextul actual, indivizii din regiunile cu endemie ridicată, infectați cu plasmodiul malaric, reprezintă cel mai mare risc epidemic. Prin relocarea temporară sau permanentă în zone anterior libere de malaria, în care există condiții pentru răspândirea malariei, aceste persoane pot servi drept surse active de infecție pentru perioade lungi de timp. Imunitatea nesterilă, care rezultă din infecții repetate și din prezența prelungită a plasmodiilor malarice în sânge, contribuie la o evoluție atipică sau asimptomatică a infecției. Adesea, chiar și în prezența simptomelor clinice, imigranții ilegali din Africa, Asia și America Centrală și de Sud evită să apeleze la asistență medicală. Prin automedicație, aceștia ameliorează doar semnele clinice ale bolii, dar nu asigură o eliberare completă a organismului de agenții patogeni.

În cazul malariei, sunt posibile trei mecanisme de transmitere a infecției:

1. Naturală, adică prin intermediul femelei țânțarului din genul *Anopheles*; în acest caz, țânțarul este vectorul specific de transmitere. Acest mecanism este cel principal, care asigură existența plasmodiului ca specie biologică. Genul *Anopheles* cuprinde specii cu importanță medicală deosebită, fiind reprezentat prin ≈ 300 de specii, dintre care peste 60 sunt vectori pentru malarie. În Europa vectori ai malariei sunt considerați toți membrii complexului *Palaearctic maculipennis*. Având în vedere importanța medicală a complexului *Maculipennis*, diferențele privind capacitatea vectorială și distribuția speciilor, care sunt considerate a fi influențate la nivel mondial de încălzirea globală, devine necesară folosirea unor metode sigure de identificare a speciilor. Transmiterea malariei se face în sezonul de activitate al țânțarilor. Temperatura optimală pentru activitatea țânțarilor este $+15 - 30^{\circ}\text{C}$. Perioada de formare a sporozoiților în glandele salivare variază între 7 și 30 de zile în funcție de specia parazitului și temperatura mediului. Schimbările climatice cu creșterea temperaturii chiar cu $0,5^{\circ}\text{C}$ pot duce la o creștere a populației de țânțari cu 30-100% (Patz și Olson, 2006). Acest fapt susține necesitatea raportării permanente a speciilor de *Anopheles* prezente și densitatea populațiilor în vederea posibilității cuantificării măsurilor de control a malariei.

2. Artificială, adică prin inocularea de sânge care conține parazitul fără sex, ceea ce se întâmplă în timpul transfuziilor de sânge, al manipulărilor medicale parenterale și în rândul dependenților de droguri. Factorii de transmitere în acest caz sunt sângele propriu-zis și diferite instrumente proaspăt contaminate cu acesta.

3. Verticală, adică de la mamă la copil în timpul nașterii, când în sângele nou-născutului ajunge sângele mamei care conține forme asexuate ale parazitului. Parazitul malariei nu trece direct prin placentă.

3.2. Vectorii

Susceptibilitatea la paraziții malarici este calitatea principală a unui tip specific de țânțari din genul *Anopheles*. Ponderele țânțarilor din genul *Anopheles* printre populațiile altor specii de țânțari nu este mare, cu toate acestea, în circumstanțe favorabile (apropierea locurilor de reproducere a țânțarilor de locuințele oamenilor) pot juca un rol decisiv în răspândirea infecției. Din cele peste 400 de specii diferite de țânțari *Anopheles*, doar aproximativ 40 sunt vectori ai malariei de importanță majoră.

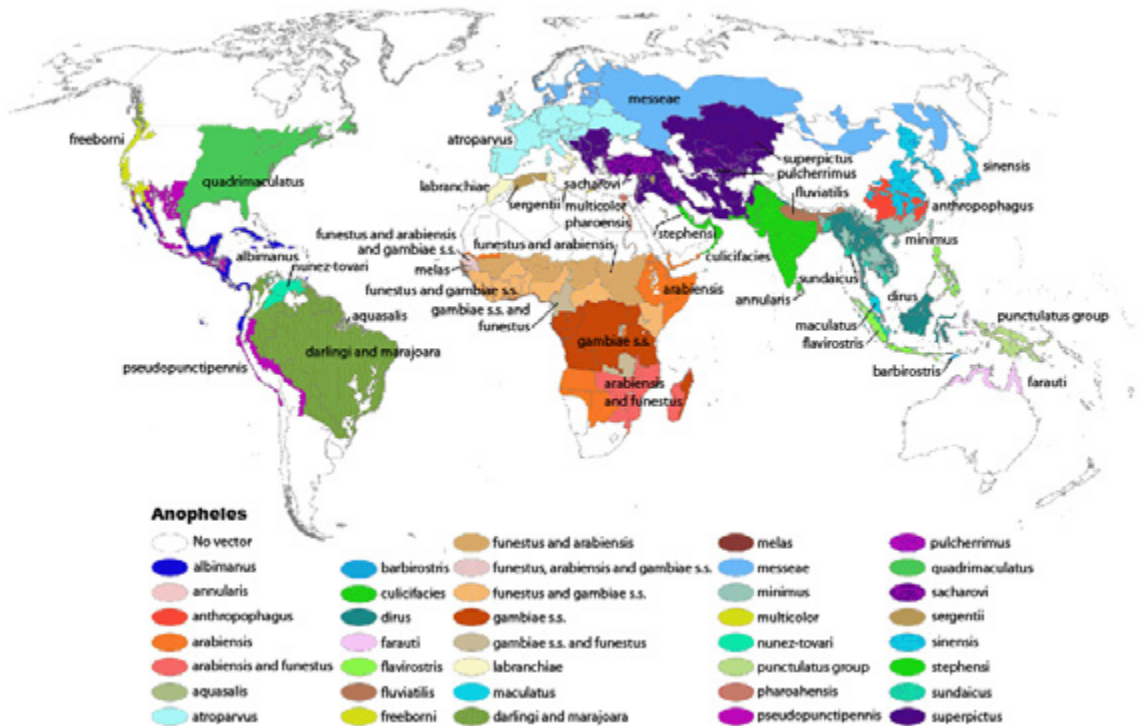


Figura 9. Distribuția globală a vectorilor dominanți sau potențial importanți ai malariei (Sursa: Kiszewski et al., 2004)

Etapele inițiale ale ciclului de viață al țânțarilor malarici (ou, larvă și pupă) se dezvoltă în apă, în timp ce adulții (stadiul de imago) își petrec majoritatea timpului în locuințe, anexe sau în vegetația din aer liber. Ouăle depuse de țânțarii femele plutesc la suprafața apei, singure sau în grupuri mici. Iazurile cu apă caldă și stătătoare, cum ar fi bălțile, șanțurile etc. sunt locuri tipice de depunere a ouălor (bazine anofelogene). În funcție de temperatura apei, dezvoltarea ouălor poate dura între 50 și 200 de ore. Larvele, care eclozează, trăiesc în apropierea suprafeței apei, hrănindu-se cu detritus organic și microorganisme. De asemenea, ele pot ingera particule de insecticide pulverizate la suprafața apei. După patru mutații, larvele se transformă în pupe, care sunt mobile, dar nu se hrănesc. Stadiile de dezvoltare acvatică ale țânțarilor sunt foarte sensibile la modificările proprietăților fizico-chimice ale habitatului. Schimbarea bruscă a regimului apei în corpurile de apă anofelogene este nefavorabilă pentru larve și poate cauza moartea acestora. Durata de dezvoltare de la ou până la țânțarul imago depinde de temperatura aerului ambiant. La 16-19°C, exemplarele adulte apar în 4 săptămâni de la ovipoziție, iar la 24-27°C - în 2 săptămâni. La temperaturi ale apei de 10°C și mai mici, stadiile acvatice ale țânțarilor malarici nu se dezvoltă.

Adulții, după ce ies din cochilia pupei, pentru o perioadă de timp, rămân în vegetația înconjurătoare. Apoi, adulții speciilor endofile zboară în interiorul încăperilor și rămân în zone umbrite, doșite de vânt. Adulții speciilor exofile, după primul zbor, de obicei se adună în aer liber, alegând ca refugiu pentru popasurile de zi ierburile dense.

Țânțarii masculi se hrănesc cu nectar și sevă de plante și trăiesc mult mai puțin decât femelele. Rolul biologic al masculilor se limitează la furnizarea de celule sexuale femelelor într-o singură copulare. Femelele se hrănesc și cu sângele oamenilor (gazdele intermediare ale plasmodiilor malariei), precum și cu cel al animalelor. Proteinele conținute în sânge sunt necesare pentru formarea ouălor. Atunci când își caută prada, țânțarii se orientează prin percepția vizuală. Totodată, în căutarea gazdei ele pot călători în rază de până la 3 km, fiind atrase de dioxidul de carbon emanat de aceasta (Smallegange R. C. și al, 2005). De asemenea, insectele sunt capabile să recunoască unele componente ale secrețiilor glandelor sebacee și sudoripare ale mamiferelor.

După copulație, întreaga viață ulterioară a femelei este compusă din cicluri gonotrofile, care reprezintă un set de procese de hrănire și reproducere interconectate. Fiecare ciclu gonotrofic include căutarea unui hrănit și aspirarea sângelui, digestia sângelui absorbit și maturarea ouălor, căutarea unui loc pentru ovipozitie și depunerea ouălor.

De obicei, populațiile de țânțari se stabilesc în locurile în care se află principalele lor surse de hrană. Insectele se pot aduna pe pășuni. De regulă, țânțarii hematofagi sunt inactivi în timpul zilei, ascunzându-se de căldură și acumulându-se în zonele umbrase. Oamenii și alți hrănitivi sunt atacați, de obicei, seara, noaptea și în zori. Sunt cel mai activi la asfințit. Sugerea sângelui începe cu injectarea în rană a unei cantități mici de salivă care conține anticoagulante și agenți analgezici. Acest lucru poate permite sporozoiților de plasmodiu malaric, care se conțin în glandele salivare ale țânțarului femelă, să pătrundă în fluxul sanguin uman. Femela absoarbe o anumită cantitate de sânge, de obicei mai mult decât greutatea sa corporală. Hrănirea este finalizată după ce stomacul este umplut la maximum cu sânge și receptorii de sațietate din pereții săi sunt iritați. Hrănirea durează de obicei între 15-20 de minute. În cazul întreruperii premature a hrănirii, femela își termină suptul de sânge prin atacarea unui alt sau a aceluiași hrănitiv. De fiecare dată când se reia hrănirea, o nouă porțiune de salivă este injectată în rană.

Digestia sângelui absorbit și maturarea ouălor au loc simultan. Femelele își petrec această perioadă din timpul zilei în zone umbrite, în zone fără vânt. Ritmul de maturare a ouălor și momentul trecerii la următoarea perioadă a ciclului gonotrofic depind în mare măsură de temperatura aerului ambiant. La 25°C, ouăle pot fi depuse la 2 sau 3 zile după prânzul hematofag. La o temperatură de 18°C, ouăle vor ajunge la maturitate în 4 până la 5 zile. În climatele temperate, la o temperatură de 10-12°C și cu un număr redus de ore de lumină, dezvoltarea ouălor este suspendată. Femelele intră în diapauză la temperaturi sub 7,5°C. Femelele supraviețuiesc la temperaturi scăzute. În această stare, ele persistă în zonele reci până în primăvară.

În căutarea rezervoarelor de apă anofelogene, femela poate efectua migrații lungi, îndepărtându-se până la 3 km de locul unde s-a hrănit. Insectele sunt atrase de umiditatea ridicată a aerului deasupra corpurilor de apă și de suprafața lor strălucitoare. Depunerea ouălor durează 20-30 de minute: începe în timpul zborului și se termină în timpul aterizării pe apă sau pe părțile proeminente ale plantelor acvatice.

Tabelul 1. Durata evoluției țânțarilor *Anopheles* în funcție de temperatura mediului

Durata evoluției							
Temperatura	Oul	Larva I stadie	Larva II stadie	Larva III stadie	Larva IV stadie	Pupele	Toată evoluția
16-19° C	5 zile	6 zile	4 zile	4,5 zile	6,5 zile	4,5 zile	30,5 zile
20-22° C	3 zile	2,25 zile	2 zile	2,5 zile	4,75 zile	3 zile	18 zile
24-27° C	2 zile	2 zile	1,25 zile	2,5 zile	4,25 zile	2,5 zile	14,5 zile

Răspândirea geografică a malariei, ciclicitatea procesului epidemic, modificările sezoniere ale nivelului de morbiditate epidemică și intensitatea transmiterii sunt determinate de relația dintre populațiile de plasmodii malarici, vectorii acestora și oameni.

Numai țânțarii *Anopheles* femele sunt capabili să transmită malaria. Infectarea vectorilor și dezvoltarea în organisme lor a agenților patogeni ai malariei are loc în anumite condiții climatice, iar intensitatea transmiterii depinde de numărul de țânțari și este determinată de caracteristicile lor biologice.

Sporogonia plasmodiului malaric la țânțarii *Anopheles* se produce la o temperatură de cel puțin +16°C. La temperaturi mai ridicate, procesul de sporogonie este accelerat. Temperaturile de peste 30°C sunt nefavorabile pentru dezvoltarea plasmodiilor la țânțari; la 37°C și peste, paraziții în stadiul de sporogonie mor. La temperaturi diferite, durata sporogoniei diferitelor specii de plasmodium variază considerabil. Temperaturile negative ale aerului sunt dăunătoare pentru plasmodiul malaric.

Femelele de țânțari, infectate în sezonul precedent, nu prezintă un risc epidemic în primăvară. În timpul vieții lor, femelele de țânțar *Anopheles* pot efectua între 1 și 10 cicluri gonotrofice (în medie 4 - 8). După fiecare ovipozitie, pe tuburile de ouă ale țânțarului se lasă o mică dilatație. Numărul lor poate fi folosit pentru a determina numărul de cicluri gonotrofice efectuate de femelă și pentru a determina vârsta fiziologică a acesteia. Cu fiecare ciclu succesiv însoțit de hematofagie, probabilitatea de transmitere a agentului patogen de către un țânțar infectat crește. În acest context, unul dintre cei mai importanți indicatori ai semnificației epidemiologice a vectorilor este proporția femelelor mai bătrâne în populațiile de țânțari.

Capacitatea de a infecta și de a transmite paraziții malariei este o trăsătură determinată genetic care distinge populațiile de țânțari din aceeași specie. Identificarea precisă a speciilor este esențială pentru toate studiile și activitățile de supraveghere a populațiilor de vectori de pe teren. Mulți dintre vectori aparțin unor complexe de specii și necesită analize moleculare avansate pentru identificarea speciilor, ceea ce necesită resurse de laborator adecvate. Fără o identificare precisă a speciilor, datele colectate privind comportamentul, distribuția și ratele de infecție vor avea o utilizare limitată pentru luarea deciziilor în cadrul programelor de control.

Speciile de țânțari exofili trăiesc în aer liber. Atacă oamenii destul de rar, folosind în principal animalele domestice ca hrană principală. Țânțarii endofili își petrec cea mai mare parte a timpului în interior. Prin urmare, chiar și în cazul unor populații relativ mici, anume endofilele, care preferă să se hrănească cu sânge uman, pot juca un rol major în menținerea și susținerea unei epidemii de malarie.

3.3. Condiții naturale și climatice

Perioada de formare a sporozoiților în glandele salivare variază între 7 și 30 de zile în funcție de specia parazitului și temperatura mediului. Temperatura minimă a aerului necesară pentru dezvoltarea în țânțar a *P. vivax* este de 16°C, pentru *P. falciparum* - 18°C; la o temperatură mai scăzută sporogonia nu are loc. Durata sporogoniei este mai mică, cu cât este mai mare temperatura mediului (până la un anumit nivel, deoarece temperatura medie zilnică de 30°C și mai sus este nefavorabilă pentru sporogonie). La temperatura medie zilnică optimă (25-26°C), sporogonia la *P. vivax* durează 8-9 zile, la *P. falciparum* - 10-11 zile. Femela de *Anopheles* rămâne infectantă toată durata vieții (~1 lună). După hibernare țânțarii nu prezintă pericol epidemiologic.

3.4. Receptivitate

Susceptibilitatea la malarie este universală. Există anumite particularități legate de rezistență față de malarie produsă de unele tipuri de *Plasmodium*. Astfel, persoanele indigene din Africa de Vest și Noua Guinee, sunt imune la infecția cu *P. vivax*, determinată genetic prin lipsa în eritrocitele lor a izoantigenului Duffy, care îndeplinește funcția de receptor pentru merozoizii *P. vivax*. În consecință, în această regiune este mult mai puțin probabil decât în alte regiuni din Africa tropicală, existența cazurilor de infecție cu malarie-vivax.

O rezistență relativă la infecția cu *Plasmodium* o au oamenii care sunt purtători de hemoglobină anormală (talasemia, siclemia, transportul hemoglobinei E, et al.), cu dereglări ale structurii citoscheletului eritrocitelor (sferocitoza ereditară, elliptocytosa de sud-vest, elliptocitoza ereditară) sau cu un deficit de o enzimă eritrocitară glucoză - 6-fosfat dehidrogenaza. În aceste cazuri bolnavii fac forme ușoare de malarie, cu un grad scăzut de parazitemie, în plus, la ei practic sunt absente complicațiile malarice. Pe de altă parte, persoanele cu deficit de glucoză - 6-fosfat dehidrogenază sunt supuse riscului de a dezvolta o hemoliză acută atunci când se administrează medicamente antimalarice (Chininum*, Primaquinum*). Mecanismele de rezistență naturală la malarie în alte diferite aspecte încă nu sunt clare și continuă să fie studiate.

Nou-născuții au, de asemenea, o anumită rezistență la infecție cu toate formele de malarie. Aceasta se datorează:

1. prezenței imunității pasive datorată anticorpilor de clasă G, obținute de nou-născut de la mama hiperimună (în focare cu incidență mare de malarie);
2. menținerea imunității specifice după naștere datorată anticorpilor din clasa A, obținuți de nou-născuți cu lapte matern;
3. prezența unei hemoglobine fetale la nou-născut, care nu este adecvată pentru nutriția parazitului malaric.

După primele trei până la șase luni de viață la sugari crește semnificativ riscul de forme severe, maligne de malarie tropică (schimbarea eritrocitelor care contin hemoglobina fetală în eritrocite care contin hemoglobina normală). Cei mai afectați sunt copiii cu vârsta până la 2 ani, deoarece sunt neimuni; în acest segment de vârstă se înregistrează cea mai înaltă mortalitate. Pentru a menține un nivel protector al anticorpilor, este necesară stimularea antigenică constantă sub formă de infecții repetate cu malarie, astfel maturii

din zonele endemice fac des forme asimptomatice datorită menținerii rezistenței față de plasmodiu în urma multiplelor reinfectări.

Imunitatea în malarie este nesterilă, specifică speciei și tulpinilor concrete, instabilă și de durată scurtă. Imunitatea față de *P. malariae* și *P. vivax* se formează mai devreme și este menținută mai îndelungat decât la *P. falciparum*.

3.5. Caracteristica procesului epidemic

Răspândirea epidemică a malariei este determinată de condițiile naturale și climatice, precum și de natura interacțiunii dintre populațiile de paraziți, vectori și oameni. Procesul epidemic al malariei este caracterizat de caracteristicile distribuției geografice a diferitelor forme de malarie, de specificitatea dinamicii anuale a morbidității în diferite zone climatice și de o varietate de focare epidemice.

3.5.1 Condiții climatice

Răspândirea malariei depinde de condițiile de mediu și climatice necesare pentru dezvoltarea țânțarilor *Anopheles* și pentru finalizarea sporogoniei parazitului malariei în vectori. Dezvoltarea paraziților este puternic influențată de temperatură. Activitatea vitală a țânțarilor este limitată considerabil de umiditate și lumină.

Limita nordică a zonei de condiții climatice naturale favorabile pentru răspândirea epidemică a malariei atinge 49° în America de Nord și 64° în Eurasia. Hotarul sudic atinge 38° în America de Sud, 31° în Africa și 20° în Australia. În zona de climă moderată focarele de malarie pot funcționa în regiunile muntoase la o înălțime de aproximativ 1000 de metri deasupra nivelului mării, în zonele de climă subtropicală și tropicală malaria se înregistrează în rândul locuitorilor din satele situate la o înălțime de 1500-2500 de metri.

Zona cu climă favorabilă este mult mai largă decât zona actuală de malarie. Acest lucru se datorează contracției artificiale a zonei de malarie ca urmare a măsurilor antiepidemice specifice, precum și prezenței unor factori izolatori care împiedică răspândirea vectorilor în teritorii cu condiții ecologice favorabile pentru populațiile lor. Astfel, în a doua jumătate a secolului al XX-lea, cea mai mare parte a Americii de Nord și a Eurasiei, inclusiv Moldova, au fost eliberate de malarie. Migrația crescută a populației creează condiții pentru răspândirea vectorilor malariei în regiuni în care până acum țânțari din genul *Anopheles* nu au fost găsiți.

3.5.2. Răspândirea geografică

Nosoarelele stabilite în prezent ale formelor individuale de malarie au caracteristici esențiale, a căror cunoaștere este importantă pentru determinarea riscului de infectare cu diferite tipuri de plasmodii în spațiu.

Zona nosocomială a malariei de trei zile (malaria vivax) are o distribuție geografică foarte largă. Acest lucru se datorează capacității paraziților de a se dezvolta în organismul

vectorului la temperaturi relativ scăzute, precum și posibilității de conservare pe termen lung a agenților patogeni în celulele hepatice. Nosoarelele de malarie de trei zile sunt împărțite în trei zone geografice, care se disting între ele în primul rând prin raportul dintre tulpinile de paraziți cu incubatie scurtă și lungă. Regiunile de pe glob afectate de *P. vivax* (în diferiți ani) se află între 45°N și 40°S până la 64°N și 45°S.

Arealul de răspândire a *P. falciparum* este mai mic datorită temperaturii ridicate necesare pentru sporogoniile eficiente. Modelul nosoareal al malariei tropicale este caracterizat de o structură relativ uniformă a populației, menținută printr-o fertilizare încrucișată intensă între diferite tulpini ale agentului patogen. Boala apare cu precădere în climatele tropicale și subtropicale. *P. falciparum* are condiții optime în Africa Ecuatorială, unde sistemele parazitare tropicale de malarie joacă un rol major în evoluția bolii și sunt dificil de controlat cu ajutorul intervențiilor antimalarice actuale. Ca urmare a interacțiunilor cu populațiile gazdelor cu sânge cald și vectorii de *P. falciparum* au dobândit unele diferențe între tulpini. Tulpinile de *P. falciparum* rezistente la medicamente sunt larg răspândite în unele părți din Asia de Sud-Est și Africa. Persistența și extinderea malariei tropicale rezistente la medicamente este legată de biologia agenților patogeni, de capacitatea lor de a se înmulți rapid și de utilizarea pe scară largă și nu întotdeauna justificată a medicamentelor antipaludice.

Nosoarelele de malarie cuartă sunt reprezentate de focare situate în zona de distribuție a *P. vivax* și *P. falciparum*. În prima jumătate a secolului al XX-lea, focare epidemice de malarie cuartă au existat în Caucazul de Nord, în regiunea medie și inferioară a Volgăi, în Azerbaidjan, Georgia Armenia și Moldova.

Distribuția inegală a *P. malariae* este explicată de particularitățile biologiei acestei specii. Dezvoltarea agenților cauzali ai malariei curate la om este însoțită de formarea unui număr mic de gametocite, caracterizate de o rezistență scăzută la factorii de mediu nefavorabili. Focarele de malarie cuartă sunt de obicei rezistente la intervențiile antimalarice, în ciuda capacității agenților cauzali de a persista în sângele uman pentru perioade prelungite.

Ovale-malaria, din punct de vedere geografic, are două zone de răspândire, care nu au legătură între ele: Africa tropicală, preponderant coasta de Vest și Pacificul de Vest (Indonezia, Vietnam, Filipine, Noua Guinee și altele.). În Africa de Vest este transmisă de țânțarii *Anopheles gambiae*, iar în Noua Guinee de vectorii *Anopheles punctulatus*. În țările muntoase focarele de malarie se pot forma până la altitudini de 1000 m în zona temperată și până la 1500-2500 m în cele subtropicale și tropicale, iar la altitudini mari (1000 - 1500 m și mai sus) există doar clustere de malarie terță, cauzată de *P. vivax*

În funcție de intensitatea transmiterii, zonele endemice la malarie se clasifică:

- zone cu transmitere ridicată - sunt caracterizate de o incidență anuală a paraziților de 450 sau mai multe cazuri la 1000 de locuitori și o rată de prevalență a *P. falciparum* de $\geq 35\%$;
- zone cu transmitere moderată - au o incidență anuală a paraziților de 250-450 de cazuri la 1000 de locuitori și o prevalență a malariei *P. falciparum/P. vivax* de 10-35%.

- zone cu transmitere redusă - au o incidență anuală a paraziților de 100-250 de cazuri la 1000 de locuitori și o prevalență a malariei *P. falciparum*/*P. vivax* de 1-10%.
- zonele cu transmitere foarte scăzută au o incidență anuală a parazitului de < 100 de cazuri la 1000 de locuitori și o prevalență a malariei *P. falciparum*/*P. vivax* care este > 0, dar < 1%.

Informația privind țările unde există pericol de a contracta malaria poate fi accesată pe site-ul: <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country>

3.5.3. Caracterul sezonier

În zonele cu climă temperată malaria se caracterizează printr-o sezonalitate pronunțată, determinată de perioadele de activare a țânțarilor. În zonele tropicale malaria persistă pe parcursul întregului an.

Într-o zonă endemică, riscul de a fi infectat cu agenți patogeni ai malariei depinde în mare măsură de schimbările în intensitatea transmiterii vectoriale, care are loc în timpul perioadei active a țânțarilor. Partea din an în care condițiile climatice sunt favorabile reproducerii și dezvoltării țânțarilor corespunde *perioadei de activitate a vectorilor*. În zona de climă ecuatorială umedă, activitatea vectorilor poate continua pe tot parcursul anului, ceea ce duce la un sezon continuu de transmitere prin vectori. La periferia arealului de răspândire a malariei, există perioade de activitate redusă sau de încetare a activității vectorilor care provoacă întreruperi în sezonul de transmitere a bolii prin vectori. Încetarea activității țânțarilor în regiunile continentale temperate se datorează temperaturilor scăzute ale aerului și luminii insuficiente. În zonele tropicale și subtropicale, activitatea vectorilor poate scădea din cauza scăderii umidității aerului și a reducerii locurilor de reproducere.

Tendențele anuale ale bolii depind de structura anului epidemiologic, care include sezonul malaric (epidemic) și sezonul interepidemic.

Sezonul malaric (epidemic) este partea din an în care se înregistrează cel mai mare număr de cazuri de malarie. Restul anului corespunde sezonului **interepidemic**. Perioada sezonului de malarie este determinată de condițiile naturale și climatice, precum și de caracteristicile biologice ale țânțarilor și ale paraziților malarici tradiționali pentru zonă. Structura sezonului de malarie include perioade ce prezintă importanță cheie în planificarea activităților de control al malariei: perioada de *infektivitate efectivă a țânțarilor* și perioada de *transmitere a malariei la om*.

În focarele de malarie terță, morbiditatea este formată din apariția infecției după incubarea scurte și lungi, recidive timpurii și târzii și cazurilor de purtători asimptomatici. Apariția cazurilor de malarie cu incubare lungă și apariția recidivelor târzii sunt observate pe tot parcursul anului epidemiologic. Pe parcursul lunilor de iarnă, în timpul sezonului interepidemic, apar cazuri sporadice datorate tulpinilor de *P. vivax* cu incubare îndelungată și altor specii care provoacă recidive târzii. Primăvara, la începutul sezonului malaric, ratele de morbiditate cresc. Bolnavii și purtătorii de paraziți, al căror sânge conține forme sexuate ale plasmodiului, servesc ca surse de infectare pentru țânțarii

care zboară din locurile de iernare, deoarece femelele infectate în sezonul precedent și care hibernează la 0°C sau mai jos - primăvara nu reprezintă un pericol epidemiologic.

leșirea țânțarilor din diapauză, unde au stat în timpul lunilor de iarnă, are loc după ce temperatura medie zilnică a aerului se stabilizează la +12°C. Cu toate acestea, această temperatură este insuficientă pentru sporogonia paraziților malarici. Prin urmare, chiar și țânțarii care se hrănesc cu sânge care conține agenți patogeni nu prezintă un risc epidemic în această perioadă a anului. Infectarea vectorilor și capacitatea acestora de a transmite plasmodiul apare ulterior.

Perioada de infectare efectivă a țânțarilor corespunde părții din an în care o zonă concretă prezintă condițiile climatice necesare pentru dezvoltarea paraziților malarici în vectori până la stadiul de sporozoit. Această perioadă începe atunci când temperatura medie zilnică a aerului atinge +16°C (pentru *P. vivax*) sau +17 - 18°C (pentru *P. falciparum* și *P. malariae*). Infectarea efectivă la țânțari continuă atâta timp cât condițiile climatice permit finalizarea sporogoniei. Sfârșitul acestei perioade are loc, de obicei, chiar înainte ca temperaturile medii zilnice ale aerului să scadă sub +16°C.

La începutul perioadei de infectivitate efectivă, țânțarii se reproduc intens și se hrănesc adesea cu sânge, infectându-se activ cu plasmodii de la pacienții cu malarie și de la purtători. Cu toate acestea, vectorii devin periculoși și dobândesc capacitatea de a transmite plasmodiile care au fost înghițite într-un nou sezon epidemic, numai după terminarea sporogoniei și acumularea în glandele lor salivare a unor stadii invazive de paraziți.

Durata sporogoniei plasmodiilor depinde de speciile de agenți patogeni și de intensitatea creșterii zilnice a temperaturii medii zilnice a aerului ambiant. O sincronizare exactă a perioadei în care are loc transmiterea malariei este esențială pentru planificarea rațională a intervențiilor antipaludice. Pentru a face acest lucru, se calculează *suma temperaturilor efective* care servește ca un indicator a cantității de căldură necesară pentru a finaliza sporogonia plasmodiului malaric. În fiecare zi, după stabilizarea temperaturii medii zilnice la +16°C, se determină diferența dintre temperatura medie zilnică a aerului și o constantă de +14,5°C (pentru *P. vivax*). Valorile obținute se sumează. Observațiile sunt continuate până când suma temperaturilor efective atinge o anumită valoare care indică faptul că *sporogonia probabil este completă*. Pentru *P. vivax*, această valoare este de 100 de zile, iar pentru *P. falciparum* și *P. malariae*, de 111 și respectiv, 144 de zile.

Perioada de transmitere a malariei este partea din an în care este posibilă transmiterea de la țânțar la om. Aceasta începe în ziua în care este probabil să se fi încheiat sporogonia plasmodiilor malariene care s-a inițiat la începutul perioadei de infectivitate efectivă. Comparativ cu sezonul de infectivitate efectivă, ea apare mai târziu, la o distanță egală cu timpul necesar pentru maturarea sporozoților în țânțari în condițiile concrete.

Manifestările clinice ale cazurilor de malarie care rezultă din infecția cu plasmodii într-un nou sezon epidemic se numesc *precoce*. Acestea apar la începutul *perioadei de transmitere a malariei*. De obicei, acest lucru se întâmplă după încheierea perioadei de incubație, care este de 10 - 14 zile pentru *P. vivax*, 9 - 11 zile pentru *P. falciparum* și 20 - 22 de zile pentru *P. malariae*. La începutul perioadei de manifestare a infecțiilor în anul curent se

Înregistrează o creștere bruscă a cazurilor de boală. De regulă, malarie are semne clinice pronunțate. Adesea se observă evoluții moderate, precum și severe a bolii. Pot fi și cazuri fatale. În perioada de manifestare a infecțiilor în anul curent scade semnificativ proporția purtătorilor asimptomatici de paraziți în morbiditatea totală prin malarie.

Durata și momentul în care se termină manifestarea timpurie a malariei depind de condițiile climatice, de tipul de agent patogen și de caracteristicile biologice ale țânțarilor care predomină în zona concretă. În cazul malariei terțe cu incubatie scurtă, mai trec încă 3-4 săptămâni după încheierea *sezonului de activitate a vectorilor* înainte ca manifestările timpurii ale malariei să fie finalizate. În cazul malariei tropicale, această perioadă este de 2,5 săptămâni, iar în cazul malariei cuarte este de 2 luni.

3.6. Supravegherea epidemiologică

Supravegherea malariei reprezintă colectarea, analiza și interpretarea continuă și sistematică a datelor privind malarie, precum și utilizarea acestor date în planificarea, implementarea și evaluarea practicilor de sănătate publică.

În zonele unde eliminarea a fost realizată, rolul supravegherii este de a preveni restabilirea malariei. Un sistem de supraveghere a malariei cuprinde personalul, procedurile, instrumentele și structurile necesare pentru a genera informații privind cazurile de malarie, inclusiv decese cauzate de ea. Aceste informații sunt utilizate pentru elaborarea planurilor de măsuri de prevenire și punerea lor în aplicare, monitorizarea și evaluarea realizării.

Deși Republica Moldova are statutul de țară liberă de malarie, permanent persistă riscul de reintroducere a infecției în țară, deoarece sistematic se înregistrează cazuri de malarie de import, inclusiv provocată de *P. vivax*, la care speciile de anofelide din teritoriul republicii sunt foarte receptive. Astfel, pentru a menține statutul de zonă fără malarie, accentul ar trebui să fie pus pe intervențiile de prevenire a restabilirii transiterii locale.

În acest context se recomandă continuitatea activităților de supraveghere dat fiind faptul că riscul unei reluări a transiterii locale de la cazurile importate rămâne. Odată cu continuarea importului cazurilor de malarie, ar trebui acordată o atenție deosebită detectării și raportării rapide a tuturor cazurilor suspecte și confirmate și intervențiilor imediate pentru tratament și prevenire. Alegerea intervențiilor depinde și este determinată de nivelurile de susceptibilitate și vulnerabilitate din țară. În cazul în care amenințarea unei noi transmisii este semnificativă, componenta „malarie” a secțiunii de control al bolilor transmisibile ar trebui să fie suficientă pentru a face față acestei amenințări.

Supravegherea epidemiologică a fiecărui caz confirmat și a fiecărui focar, împreună cu măsuri curative și preventive adecvate și prompte, sunt adesea suficiente pentru a preveni reapariția transiterii locale. În condițiile în care există circumstanțe în care există o creștere a susceptibilității și a vulnerabilității, activitățile de mai sus trebuie să fie completate de o depistare activă a cazurilor de malarie, inclusiv supravegherea din ușă în ușă. Concomitent sunt necesare și intervențiile de control al vectorilor malariei.

La rândul său, reducerea vulnerabilității poate fi obținută prin asigurarea faptului că întreaga populație, inclusiv refugiații, imigranții și alții, au acces deplin la asistență medicală. În anumite circumstanțe în care există un aflux semnificativ de imigranți, în special din țările endemice de malarie, depistarea malariei devine oportună. În aceste condiții, instituțiile sistemului de sănătate sunt responsabile de prevenirea răspândirii malariei, ceea ce face parte din responsabilitățile lor obișnuite de control al bolilor transmisibile, desfășurate în colaborare cu alte sectoare (turism, mediu, agricultură etc.). În absența transmișiei locale, ar trebui luate toate măsurile posibile pentru a se asigura că personalul sanitar menține o pregătire profesională adecvată pentru a recunoaște/suspecta malarie în multitudinea de stări febrile.

Cea mai importantă verigă a pachetului de răspuns este identificarea și tratarea la timp a surselor de infecție. Pentru aceasta lucrătorii din domeniul sănătății trebuie să manifeste vigilență în ceea ce privește malarie și posibila revenire a acesteia. Planurile de control al vectorilor includ supravegherea entomologică în cazul unor potențiale focare, măsuri hidrotehnice, tratarea cu larvicide a locurilor de reproducere a țânțarilor și tratarea spațiilor cu imigicide.

Cetățenii care călătoresc în regiunile endemice ar trebui să fie consiliați și informați cu privire la efectuarea corectă a chimioprofilaxiei individuale împotriva malariei.

3.6.1 Depistarea și tratarea bolnavilor și a purtătorilor de plasmodiu

Conform evaluării OMS, Republica Moldova este zonă cu risc sporit de răspândire a malariei. Situația creată este determinată de următorii factori:

- înregistrarea sistematică a cazurilor de malarie importate din zonele endemice, inclusiv a malariei terțe, capabilă să se răspândească în condițiile climaterice ale țării;
- prezența vectorilor în cantități mari (300-500 exemplare, iar în unele teritorii până la 600-900 exemplare pe 1 m² în punctele de observație);
- numărul mare de zile (154) cu temperatura mai înaltă de +15°C, care favorizează dezvoltarea și maturizarea plasmodiului (în special a *P. vivax*) în organismul țânțarilor;
- perioada lungă (4,5-5 luni) a sezonului de transmitere a malariei;
- migrația sporită și, practic, necontrolată a populației, inclusiv în țările endemice (unele țări Africane, America de Sud, Asia de Sud-Est), legăturile aeriene dezvoltate;
- absența imunității specifice printre populație.

Depistarea bolnavilor și purtătorilor de plasmodiu se efectuează de către personalul IMS (asistența medicală de urgență, primară, specializată și spitalicească). În acest scop se vor recolta probe de sânge pentru examenul de laborator de la persoane cu indicații clinice și epidemiologice, indiferent de sezonul de transmitere. Examinarea probelor de sânge la malarie este de competența laboratoarelor clinico-diagnostice.

La depistarea cazului indigen repetat de boală în localitățile rurale, se vor efectua vizite prin gospodăriile individuale din raza focarului și se vor supune examenului de laborator toate persoanele cu suspexie la malarie.

Indicațiile pentru examinarea sângelui la malarie sunt:

- pacienții care manifestă febră pe parcursul a doi ani de la sosirea din zonele endemice, indiferent de diagnosticul primar;
- pacienții cu orice maladie asociată cu febră, la care în anamneză figurează malarie ultimii doi ani;
- pacienții cu stări febrile periodice, cu toate că s-a efectuat tratament adecvat diagnosticului stabilit;
- pacienții febrili cu diagnostic nedeterminat timp de 5 zile.
- în caz de febră apărută pe parcursul a trei luni, după o transfuzie de sânge;
- pacienții cu febră, hepato- și/sau splenomegalie, anemie de etiologie incertă.

Pacienții care au revenit din țări endemice la malarie nu pot fi donatori de sânge timp de 3 ani.

Se vor pregăti „frotiuri subțiri” și frotiuri cu „picături groase” de sânge. Setul prezentat pentru examinare va conține minimal 4 lame: două frotiuri subțiri și două „picături groase”. Totuși se recomandă să se pregătească nu mai puțin de 6 lame, deoarece două din ele vor fi folosite pentru a verifica calitatea colorării preparatelor. Personalul medical este obligat să prezinte preparatele de sânge în laborator în regim „cito”. Investigația se va iniția imediat după recepția probelor, iar rezultatul se va elibera nu mai târziu de 2 ore. În caz de suspectare a malariei tropicale, care poate evolua în forme fulminante, toate etapele procedurii, inclusiv eliberarea rezultatului, se vor efectua în regim de urgență. Preparatele diagnosticate pozitiv și 10% din cele negative se expediază de urgență la ANSP pentru confirmarea diagnozei și evaluarea calității lor. La ANSP se păstrează 3 luni, apoi cele pozitive pot fi utilizate ca colecții pentru instruire.

La depistarea cazului de malarie personalul medical va completa *Fișa de notificare urgentă despre depistarea cazului de boală infecțioasă (Formularul 58/e)*, care se va expedia la CSP teritorial timp de 24 ore.

Tratamentul bolnavilor cu malarie se efectuează doar în condiții de staționar și doar după confirmarea de laborator a cazului. În Republica Moldova instituția responsabilă pentru tratamentul acestei maladii este Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”. Tratamentul se va efectua conform schemelor recomandate de OMS. Instituțiile abilitate, în mod obligatoriu, vor aproviziona Republica Moldova cu remedii antimalarice.

Informația cu privire la cazurile de deces vor fi raportate MS și ANSP timp de 24 ore.



Screening-ul malariei trebuie să fie efectuat în rândul imigranților recent sosiți din țări endemice la malarie, în scopul reducerii riscului de malarie clinică, dar și pentru a preveni transmiterea autohtonă de malarie în zonele în care a fost eradicată

3.6.2. Anchetarea epidemiologică a focarului de malarie

În aspect practic, focarul de malarie prezintă o așezare (localitatea de aflare a sursei de infecție) de comun cu bazinele acvatice anofelogene adiacente și zonele frecventate de locuitori. Limitele teritoriale ale focarelor nu sunt definite cu precizie, din cauza comportamentului probabil al oamenilor și al vectorilor. Cu toate acestea, există întotdeauna un nucleu, în care se află majoritatea populației expuse și a vectorilor.

În funcție de tipul de agent patogen și structură, se disting focarele de malarie simple, care sunt formate de o singură specie de plasmodiu și focarele complexe care sunt formate de mai multe specii de paraziți. Formarea focarelor simple în condiții naturale apare mai frecvent cu *P. vivax* sau *P. falciparum*. În focarele complexe poate apărea o combinație de *P. vivax* și *P. falciparum*, *P. falciparum* și *P. malariae* sau *P. falciparum* și *P. ovale*.

Un focar este o țintă elementară a intervențiilor antimalarice, care nu sunt prescrise la cazuri individuale, ci la focare în ansamblul lor. Starea funcțională a focarului, care poate fi activă, este extrem de importantă pentru selectarea intervențiilor.

Cel mai important instrument pentru selectarea intervențiilor este determinarea statutului funcțional al focarului, care poate fi activ sau inactiv. Activitatea unui focar ar trebui să fie determinată pe baza clasificării epidemiologice a cazurilor care apar în zona focarului.

Focarele se consideră active atunci când sunt detectate noi cazuri locale de malarie și inactive - atunci când transmiterea a încetat și nu au existat cazuri noi în termen de doi ani de la detectarea ultimului caz local. Noile focare active sunt cele în care cazurile locale au apărut din cazuri importate.

Focarele sunt, de asemenea, divizate în focare independente și focare dependente (potențiale). Focarele independente sunt focare care pot persista la nesfârșit fără introducerea agentului patogen din exterior. Acestea se mențin în prezența unor surse de infecție suficiente și diverse, în condiții climatice favorabile care facilitează o transmitere eficientă prin vectori. În focarele dependente este posibilă transmiterea în timpul sezonului de malarie, dar pentru inițierea procesului epidemic este necesară introducerea agentului etiologic din alte focare. Pseudofocarul se caracterizează prin absența condițiilor de transmitere naturală a plasmodiilor și poate exista doar prin intermediul cazurilor de import.

În funcție de prezența legăturilor epidemiologice între focarele de malarie, acestea pot fi izolate, adică neconectate între ele și asociate, în care vectorii și agenții patogeni fac obiectul unui schimb între focare. Formarea legăturilor între focarele de malarie depind în principal de caracteristicile biologice ale vectorilor, de distanța dintre focare și de prezența unor bazine anofelogene comune între acestea.

Scopul examinării epidemiologice a focarului este identificarea sursei de infecție și a factorilor care au condiționat răspândirea malariei, stabilirea categoriei și hotărului focarului și efectuarea măsurilor raționale de localizare și asanare. O importanță deosebită revine cercetării entomologice a microfocarului și zonelor adiacente.

Examinarea epidemiologică mai include și colectarea anamnezei bolnavului cu evaluarea datelor clinice, inclusiv și a rezultatului investigației „picătura groasă”.

În rezultatul anchetării epidemiologice a cazului de malarie și evaluării informației obținute se va completa *Fișă de anchetare epidemiologică a focarului de boală infecțioasă (Formularul 362/e)* cu elucidarea următoarelor aspecte:

1. Țara (localitatea) și perioada presupusă de infectare.
2. Sursa probabilă de infectare a bolnavului:
 - indigenă sau nedeterminată la timp;
 - de import (nedeterminată sau determinată);
 - donator/infectare prin hemotransfuzie sau la utilizarea ustensilelor nesterile;
 - malarie congenitală.
3. Stabilirea categoriei focarului conform clasificării oficiale.

Actualmente se recomandă următoarea clasificare a focarelor de malarie (OMS, 2010):

- a) pseudofocar – prezența cazului de import în absența condițiilor de transmitere;
 - b) focar asanat - transmiterea este posibilă, dar a fost absentă timp de cel puțin două sezoane epidemiologice, cu excepția celui în curs (pot fi acceptați termeni mai lungi); nu există cazuri;
 - c) focar potențial – prezența cazului de import sau inoculat și a condițiilor de transmitere a malariei, dar nu există dovezi de transmitere;
 - d) focar activ nou – apariția cazului indigen de malarie (s-a produs transmitere locală după un interval lung de absență a cazurilor indigene):
 - de gradul I - există doar cazuri secundare la cazurile importate și nu sunt încă locale, adică are loc prima fază de reactivare a focarului;
 - de gradul II - există nu numai caz secundar față de cazul importat, ci și cazuri locale, adică transmisia locală deja s-a restabilit;
 - e) focar rezidual activ - un focar în care a avut loc o transmitere în sezonul epidemiologic trecut.
 - f) focar rezidual inactiv - un focar în care transmiterea a încetat și în care există doar cazuri recurente (în aceste cazuri dacă intervențiile sunt inadecvate, focarul poate reveni la o categorie anterioară sau se poate restabili);
 - g) focar restabilit.
4. Stabilirea hotarului focarului și potențialului de extindere în condițiile concrete.
 5. Efectuarea activităților antimalarice în scopul asanării și localizării focarului.
 6. Recomandări privind supravegherea focarului și prevenirea răspândirii infecției.

În condițiile Republicii Moldova (țară liberă de malarie), la înregistrarea focarelor potențiale cauzate de *P. vivax*, activitățile antimalarice adecvate se vor efectua pe tot parcursul sezonului epidemic, precum și în următorul, ținând cont de perioada lungă de incubație. La înregistrarea noilor focare active (reintroducerea malariei în țară) perioada activităților destinate ameliorării focarelor se va extinde cu 2 ani calendaristici de la înregistrarea ultimului caz de malarie.

Copia fișei de anchetare epidemiologică va fi expediată timp de 10 zile la ANSP.

3.6.3. Supravegherea entomologică

Supravegherea entomologică prezintă o verigă importantă în supravegherea epidemiologică a malariei. Controlul vectorilor prevede cunoaștere faunei țânțarilor din genul *Anopheles* care populează teritoriul țării, particularitățile ecologice, fenologia fiecărei specii, dinamica sezonieră numerică a țânțarilor zburători la popasurile de zi, precum și a fazelor preimaginale de dezvoltare în diferite tipuri de bazine acvatice.

Specialiștii entomologi trebuie să pasportizeze bazinele acvatice (sau să corecteze datele din pașapoartele existente), care servesc ca loc de reproducere a țânțarilor, să monitorizeze pe parcursul sezonului de transmitere noile bazine anofelogene.

Foarte important este calcularea începutului și sfârșitului perioadei de infectivitate efectivă a țânțarilor și duratei perioadei de transmitere la om în teritoriul supravegheat.

Aceste informații vor servi ca argumente ce stau la baza planificării și efectuării măsurilor de stârpire a țânțarilor. Actualmente, pe piața republicii este disponibilă o gamă diversă de remedii destinate combaterii insectelor hematofage (inclusiv țânțarilor). Important este ca la selecția mijloacelor să se țină cont de fenologia lor, ecologia și gradul de sensibilitate la insecticide.

Un alt aspect îl constituie faptul că insecticidele utilizate în controlul vectorilor malarici trebuie să fie sigure pentru oameni și animale domestice. Prin urmare, ele trebuie să fie aprobate de către autoritățile naționale de sănătate și permise pentru utilizare în practică.

3.6.4. Chimioterapiile preventive

Chimioprevenția și chimioprofilaxia sunt chimioterapii preventive care utilizează medicamente antipaludice pentru a preveni infecția și îmbolnăvirea de malarie. Chimioprevenția utilizează cicluri terapeutice complete de medicamente antipaludice la intervale de timp prestabilite, indiferent de starea de infectare, pentru a trata infecțiile existente și a preveni noi infecții și, astfel, pentru a reduce malarie la persoanele care trăiesc în zonele endemice. Chimioprofilaxia implică, de obicei, administrarea de doze subterapeutice de medicamente antimalarice pentru a preveni noi infecții și este utilizată, în principal, de persoanele neimune care călătoresc în zonele endemice la malarie.

Recomandările actuale ale OMS pentru chimioprevenție includ tratamentul preventiv intermitent al malariei în timpul sarcinii (IPTp), chimioprevenția malariei perene (PMC), cunoscută anterior sub denumirea de tratament preventiv intermitent la sugari (IPTi), chimioprevenția malariei sezoniere (SMC), tratamentul preventiv intermitent la copiii de vârstă școlară (IPTsc), chimioprevenția malariei după externare (PDMC) și administrarea în masă de medicamente (MDA) pentru reducerea poverii malariei și a transmiterii, precum și prevenirea recidivelor în masă. Fiecare dintre aceste recomandări reflectă plauzibilitatea biologică conform căreia un tratament cu un antipaludic eficient va elimina orice infecție malarică existentă și va preveni noi infecții malarice. Acest principiu de bază poate sta la baza adaptării recomandărilor pentru a maximiza impactul în diferite medii.

3.6.5. Planurile complexe de măsuri privind supravegherea malariei

În funcție de situația epidemiologică în mediul concret (statutul zonei/țării) se vor elabora planuri complexe privind supravegherea malariei, care prevăd tot ansamblul de activități ce urmează să fie întreprinse în funcție de situația epidemiologică concretă.

Important este ca pentru fiecare activitate să fie stabiliți termeni de executare și persoanele responsabile.

Tabelul 2. Model de Plan complex de măsuri privind supravegherea malariei pentru zonele/țările libere de malarie

Denumirea măsurilor	În cazul absenței sursei de infecție	În caz de importare a infecției (focare potențiale)	În caz de apariție a cazurilor indigene, rezultate din importarea infecției
1	2	3	4
I. Măsuri curativ-profilactice			
1. Depistarea bolnavilor de malarie prin: - metoda activă - metoda pasivă	- +	+ +	+ +
2. Tratamentul profilactic al bolnavilor febrili (la indicații epidemiologice)	-	+	+
3. Tratamentul radical al bolnavilor și purtătorilor	-	+	+
4. Anchetarea epidemiologică a focarului	-	+	+
5. Chimioprofilaxia în sezon și în afara lui	-	-	+
6. Controlul veridicității absenței bolnavilor	-	-	+
II. Controlul vectorilor			
1. Evidența numerică a vectorilor	+	+	+
2. Determinarea duratei infectării efective a țânțarilor și sezonului de transmitere a malariei	+	+	+
3. Supravegherea locurilor de reproducere a țânțarilor și dinamicii suprafețelor acvatice	+	+	+
4. Prevenirea formării bazinelor acvatice anofelogene și micșorarea suprafețelor existente	+	+	+
5. Prevenirea înțepăturilor de țânțari (utilizarea dezinsectanților, repelentelor)	+	+	+
6. Prelucrarea încăperilor cu insecticide	-	+	+
7. Prelucrarea bazinelor acvatice anofelogene (prin metode chimice, biologice)	-	+	+
8. Prelucrarea suprafețelor extinse (la necesitate)	-	+	+
III. Pregătirea cadrelor	+	+	+
IV. Educația pentru sănătate	+	+	+

3.6.6. Managementul cazurilor de malarie în situații speciale (de urgență)

Schimbările de mediu, politice și economice, mișcările populației și războaiele pot contribui la apariția sau reapariția malariei în zone în care aceasta fusese anterior eliminată sau bine controlată. Deplasarea unui număr mare de persoane cu imunitate redusă sau inexistentă în zonele endemice de malarie crește riscul de epidemii de malarie în rândul populației deplasate, în timp ce deplasarea persoanelor dintr-o zonă endemică într-o zonă în care malarie a fost eliminată poate duce la reintroducerea transmiterii și la un risc de epidemii în rândul populației rezidente. Schimbările climatice pot modifica, de asemenea, modelele de transmitere și povara malariei la nivel global, prin crearea unor condiții care favorizează reproducerea vectorilor și, prin urmare, creșterea riscurilor de transmitere a malariei și de epidemii.

În faza acută a epidemiilor și a situațiilor complexe de urgență, asigurarea laboratoarelor cu echipamente și reagenți de bună calitate, precum și colaboratori calificați, este adesea nesatisfăcătoare sau chiar indisponibilă. În aceste situații e necesar să se îmbunătățească rapid capacitatea de diagnosticare, inclusiv prin furnizarea de RDT-uri. În cazul în care testarea de diagnosticare nu este fezabilă, cea mai practică abordare este tratarea tuturor pacienților febrili ca cazuri suspecte de malarie, cu consecințele inevitabile ale tratării excesive a malariei și, eventual, ale unui management deficitar al altor afecțiuni febrile. În cazul în care se utilizează această abordare, este imperios necesar să se monitorizeze intermitent prevalența malariei ca o cauză reală a febrei și să se revizuiască tactica în mod corespunzător. Această abordare a fost denumită „tratament în masă al febrei”. Totodată ea nu trebuie confundată cu „administrarea în masă a medicamentelor”, care constă în administrarea unui tratament complet cu remedii antipaludice pentru fiecare persoană dintr-o zonă definită geografic, fără a testa infecția și indiferent de prezența simptomelor.

IV. PATOGENEZA

Manifestările clinice ale malariei sunt în principal rezultatul distrugerii hematiilor infectate. Factorii principali în patogeneză sunt modificările proprietăților globulelor roșii afectate și degradarea în masa a acestora, precum și efectul toxico-alergic al produselor metabolice ale plasmodiumului care ajung în plasma sanguină.

Acțiunea plasmodiului asupra organismului uman produce alterarea membranei hematiilor; modificarea proprietăților de transport ale eritrocitelor; mărirea antigenității și reducerea deformabilității eritrocitelor; degradarea hemoglobinei cu eliberarea pigmentului malaric (heozoin), toxic pentru organismul uman; activarea macrofagelor și inducerea răspunsului citokinic proinflamator, hipercitokinic în formele severe; modificarea proprietăților reologice și dereglarea microcirculației sangvine; eliberarea substanțelor tromboplastice și devierea sistemului de coagulare; inducerea fenomenului „slide” în malaria falciparum și sechestrarea eritrocitelor infectate în interiorul vaselor sangvine; lezarea endoteiului vascular și sporirea permeabilității vasculare etc.

Efectele patogene ale paraziților se manifestă prin simptomele caracteristice ale infecției malarice și prin apariția complicațiilor.

Unul dintre principalele simptome ale bolii este febra și specificul curbei termice. Paroxizmul febril este un răspuns al centrelor de termoreglare la eliberarea în sânge a proteinelor eritrocitare anormale, produse de parazit. Se declanșează în momentul când concentrația paraziților în sânge atinge un anumit nivel („pragul pirogen”): 100 paraziți/ μ l pentru *P. vivax*; 600 la/ μ l – pentru *P. falciparum* și 5000 la/ μ l – pentru a se declanșa recidiva. Pentru ca atacul malariei să aibă loc este necesară nu numai prezența unui număr suficient de plasmodii, ci și modificarea alergică a organismului ca urmare a multelor iritări antigenice.

Paroxizmele malariene sunt însoțite de o constricție generalizată a vaselor periferice în timpul frisoanelor și de o vasodilatație bruscă în timpul febrei. Dilatarea rapidă a vaselor accelerează producerea de chinineși de alte substanțe care cresc permeabilitatea peretelui vascular. Apa și proteinele care sunt eliberate în spațiul perivascular cresc vâscozitatea sângelui și încetinesc fluxul sanguin. Tromboplastinele produse în timpul hemolizei intensifică hipercoagularea. Plasmodiile produc factori citotoxici care inhibă respirația celulară și fosforilarea. Insuficiența suprarenală, tulburările de microcirculație și de respirație celulară pot produce leziuni renale acute – „șocul renal”. În perioada atacului primar, tulburările respirației tisulare în celulele epiteliale ale intestinului pot declanșa o enterită.

Hepatosplenomegalia este o trăsătură caracteristică a malariei. Splina și ficatul se măresc după primele paroxizme din cauza mării fluxului sanguin și a unei creșteri semnificative

a reacției sistemului reticulo-endotelial la produsele de degradare a eritrocitelor și la metabolizii plasmodiului. Aceste fenomene sunt deosebit de pronunțate în cazul vivax - malariei și ovale - malariei. Atunci când cantitatea de hemomelanină din ficat și splină este mare, se produce hiperplazia endoteliului, iar la cronizarea bolii - la creșterea excesivă a țesutului conjunctiv, care se exprimă prin duritatea parenchimului acestor organe. Încetinirea și chiar încetarea circulației sanguine în ficat duce la modificări distrofice și necrotice ale hepatocitelor, la creșterea activității ALT, AST, la alterarea metabolismului pigmentar.

Infecția malarică se caracterizează, de asemenea, prin apariția anemiei. Gravitatea acesteia depinde de nivelul de parazitemie și de durata bolii. Anemia este exacerbată de dezvoltarea proceselor autoimune - formarea de anticorpi împotriva celulelor roșii din sânge. De asemenea, trebuie luat în considerare faptul că o splină mărită duce la sindromul de hipersplenism, care este însoțit de anemie, leucopenie și trombocitopenie în progresie.

Tulburările microcirculatorii la nivelul plămânilor și intestinului sunt cele mai frecvente în malaria tropicală. Acestea se manifestă cu simptome de bronșită, în unele cazuri, de pneumonie, enterită și colită.

Sindromul nefrotic este cel mai frecvent întâlnit în cazul malariei cuarte și rezultă din depunerea complexelor imune malarice (*IgG*, *IgM* și complementul) pe membrana bazală a glomerulilor.

Se cunoaște că, în patogeniza malariei tropicale, o deosebită importanță o are formarea pe suprafața eritrocitelor afectate a unor protuberanțe numite „rozete malarice” [Knobs], cu o dimensiune de 50-80 nm. Tuberculii sunt rezultatul încorporării proteinelor parazitare în membrana eritrocitară. La vârful rozetei malarice se găsesc niște structuri alungite, asemenea unor cârlige, formate din complexe proteice parazitare PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). În funcție de setul specific de proteine care alcătuiesc PfEMP1, eritrocitele afectate pot adera la celulele endoteliale ale vaselor de sânge ale organelor interne (creier, plămâni, inimă, măduvă osoasă etc.). Ca consecință, se produce agregarea și aderența eritrocitelor afectate pe endoteliul vaselor mici. Odată cu distrugerea masivă a eritrocitelor, reziduurile de hemoglobină nedigerate și produsele metabolice ale parazitului afectează negativ endoteliul. Permeabilitatea ultimului la plasmă crește, fapt ce poate declanșa coagularea intravasculară diseminată și tulburări circulatorii acute. Cele mai pronunțate reacții se produc în sistemului nervos central.

Malaria are un debut deosebit de sever la persoanele cu subponderabilitate, deshidratare, supraîncălzire, anemie concomitentă și unele infecții.

V. EVOLUȚIE CLINICĂ

5.1. Caracteristica generală a evoluției malariei

În dependență de specia de plasmodiu patogenă pentru om și simptomele specifice pentru malarie, există patru forme ale bolii:

- malaria terță (de trei zile) provocată de *P. vivax*;
- malaria quartă (de patru zile) provocată de *P. malariae*;
- malaria tropică provocată de *P. falciparum*;
- ovale - malarie (la fel de trei zile) provocată de *P. ovale*.

Conform recomandărilor OMS, malaria se clasifică în forme clinice necomplicate, severe și complicate. Formele maligne, precum și complicațiile acesteia, sunt cauzate, de regulă, de infecția cu *P. falciparum*. Malaria cauzată de *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae* au, de obicei, o evoluție benignă.

Tabelul 3. Clasificarea clinică și caracteristicile comparative ale recidivelor de malarie

Caracteristici	Timpurii	Târzii	
	Eritrocitare	Eritrocitare	Exoeritrocitare
Termenul apariției	Nu mai târziu de 2 luni de la sfârșitul atacului primar.	Mai târziu de 2 luni de la sfârșitul atacului primar.	De regulă, mai devreme de 3 luni de la sfârșitul atacului primar.
Trăsăturile specifice	Se datorează multiplicării intense a formelor eritrocitare ale parazitului care rămân în torentul sanguin după ce atacurile primare de malarie au fost cupate.		Sunt cauzate de pătrunderea în fluxul sanguin și de multiplicarea formelor tisulare ale paraziților (<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>), care au persistat în celulele ficatului pentru o perioadă lungă de timp.
Formele nozologice în evoluția cărora apar recidivele (timpurii și târzii)	Toate formele nozologice.		Doar malaria terță vivax-malaria și ovale-malaria).

Atacul primar în malarie include perioada prodormală, perioada de manifestare a bolii și perioada de convalescență (recuperare). Fără tratament sau cu terapie etiotropă incompletă, malaria evoluează în faza de recidive. Se disting recidive exoeritrocitare și recidive eritrocitare, iar în funcție de timpul apariției: timpurii (faza de recăderi) și

tardive (faza de recidive). Pentru malaria tropică este caracteristic lipsa fazei de recidive. Recidivele eritrocitare sunt întâlnite în cazul infecțiilor cu toate tipurile de plasmodium. Recidivele timpurii apar în termen de 2 luni de la atacul primar; recidivele care apar mai târziu sunt clasificate ca fiind tardive. Malaria terță și ovale-malaria, netratate sau tratate necorespunzător, duc la o „acalmie” de 6-11 luni, cu dispariția paraziților din sânge și bunăstare clinică. Aceasta este urmată de o fază de recidive târzii (datorate activării hipnozoizilor în ficat), care în lipsa tratamentului, este urmată din nou de o perioadă de latență, după care boala recidivează din nou.

În total, malaria netratată durează:

- malaria tropică - până la 1,5 ani;
- malaria terță și ovale - malaria - până la 3 ani;
- malaria quartă - 3-4 ani, poate evolua în formă de purtător de plasmodiu timp de mai mulți ani, uneori toată viața.

5.2. Caracteristica formelor nozologice

MALARIA TERȚĂ Perioada de incubație pentru malaria terță variază între 10-21 de zile, dar se poate extinde și până la 6-14 luni. Simptomele prodromale ale malariei înainte de atacul inițial de malarie sunt rare, dar ele preced adesea o recidivă și se exprimă prin stare generală de rău, slăbiciune, oboseală, dureri de cap, dureri în regiunea lombară, la nivelul extremităților, o ușoară creștere a temperaturii corpului, apetit scăzut. Durata medie a perioadei prodromale este de 1-5 zile.

Inițial, curba termică este neregulată (febră inițială) din cauza eliberării nesincronizate a mai multor generații de *P. vivax* în sânge. Ulterior, apar atacurile tipice de malarie cu o febră intermitentă de trei zile, ceea ce indică formarea generației principale/dominante de paraziți în sânge. În atacul febril malaric există trei faze, care nemijlocit se succed: frisonul, febra și transpirația.

Paroxizmul malaric începe cu frison, a cărui intensitate poate varia de la ușor la unul foarte intens. În această fază, pacientul stă învelit în pat, încearcă fără succes să se încălzească, dar frisonul se intensifică. Tegumentele devin reci și uscate, aspre la atingere, cu aspect de „piele de gâscă”, iar membrele și membranele mucoase vizibile sunt cianotice.

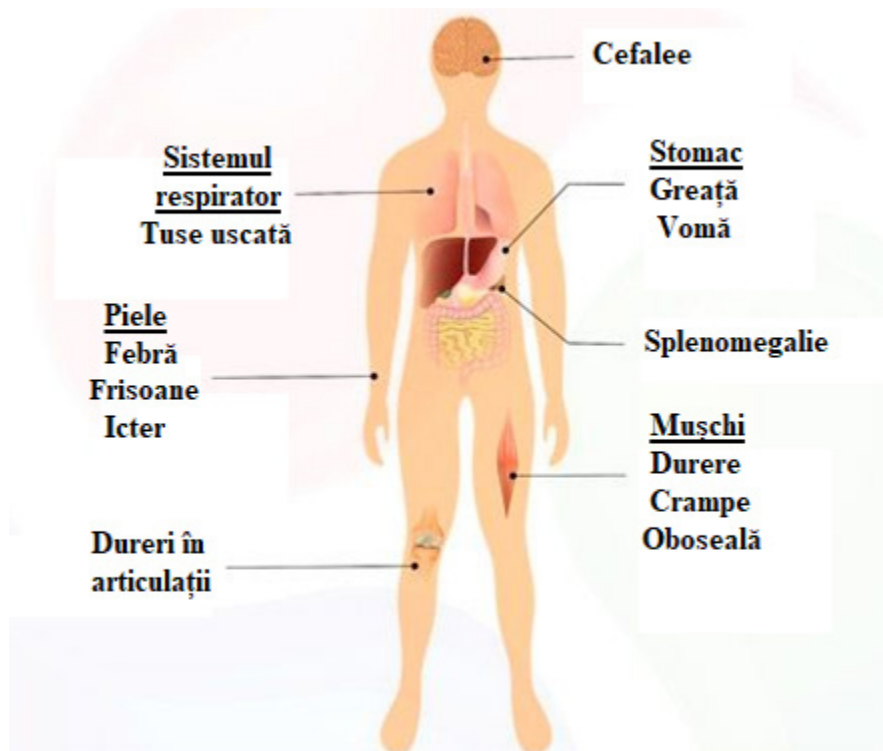


Figura 10. Semnele clinice în malaria primară

(sursa: <https://www.google.com/search?q=малярия>)

Bolnavii acuză o durere de cap intensă, adesea asociată cu vomă, dureri articulare și lombare. Faza de frison durează de la câteva minute la 1-2 ore și este urmată de faza febrilă. Temperatura corpului ajunge la 40 - 41°C, tegumentele devin uscate și fierbinți, iar fața devine hiperemiată. Pacientul își aruncă hainele și lenjeria de pe sine, dar acest lucru nu îi oferă ușurare. Durerile de cap, durerile din regiunea lombară și cele articulare se intensifică, pot apărea delir și confuzie. Faza febrilă durează de la una la câteva ore și este urmată de faza de transpirație. Temperatura scade critic pe fundal de transpirație, adesea abundentă, încât pacientul este nevoit să își schimbe lenjeria intimă de mai multe ori. Starea bolnavului se ameliorează, slăbit de atac, acesta adoarme repede. Se trezește într-o stare relativ bine. Durata atacului este de 6 - 10 ore. Este caracteristică apariția atacurilor în orele de dimineață și prima jumătate a zilei. Atacul este urmat de o perioadă de apirexie, care durează aproximativ 40 de ore. După 2-3 crize de febră se atestă o hepatosplenomegalie evidentă. Modificări ale sângelui: anemie care se dezvoltă treptat începând cu a doua săptămână de boală, trombocitopenie, leucopenie, neutropenie cu o deviere stabilă spre stânga, limfocitoză relativă, aneozinofilie și creșterea VSH-lui.

În evoluția naturală a bolii, fără tratament etiotrop, după 12-14 paroxizme (4-6 săptămâni), intensitatea febrei scade, crizele dispar treptat, iar ficatul și splina se micșorează. Cu toate acestea, după 2 săptămâni - 2 luni apar recidive timpurii, caracterizate printr-o curbă termică sincronă, hepatosplenomegalie și anemie.



Figura 11. Sindromul nefrotic la copil

Ulterior, odată cu creșterea imunității, paraziții dispar din sânge și începe o perioadă de latență. Dacă în această perioadă nu se administrează niciun tratament cu medicamente histoschizotrope, după 6-8 luni (uneori după 1-3 ani) are loc activarea formelor tisulare „latente” ale paraziților și apar recidive târzii. Acestea se caracterizează prin debut acut, evoluție mai ușoară, mărirea timpurie a splinei, număr mai mic de crize (până la 7-8), intensitate și durată mai mică a parazitemiei, prezența gametocitelor în sânge.

OVALE-MALARIA În multe dintre caracteristicile clinice și patogenetice, ovale - malarie este similară cu malarie terț, cauzată de *P. vivax*. Perioada de incubație pentru ovale - malarie este de 11-16 zile. În cazul ovale - malariei, se atestă o predispunere la latență primară. Perioada de incubație se poate întinde de la 2 luni la 2 ani sau mai mult. Simptomele sunt prezentate de o febră intermitentă de trei zile, mai rar o febră zilnică. Atacurile febrile apar mai des seara, nu dimineața, precum în cazul altor forme de malarie. Ovale - malarie se caracterizează printr-o evoluție predominant ușoară, cu mai puține paroxisme, care apar fără frisoane pronunțate și cu o febră mai scăzută la vârful crizelor. Caracteristic este și faptul că paroxismele dintr-un atac primar, adesea, se termină spontan. Acest lucru se datorează formării rapide a imunității persistente. Dacă nu se administrează niciun tratament cu medicamente histoschizotrope, sunt posibile 1-3 recidive cu un interval de latență de la 17 zile până la 7 luni.

MALARIA QUARTĂ De obicei are o evoluție benignă. Perioada de incubație este de la 3 până la 6 săptămâni. Simptomele prodromale ale malariei sunt rare. Debutul este acut. De la prima criză se instalează o febră intermitentă, cu crize la 2 zile distanță. Paroxismul începe, de obicei, la amiază, cu o durată medie de aproximativ 13 ore. Faza de frison este lungă și pronunțată. Faza febrilă durează până la 6 ore și este însoțită de cefalee, uneori grețuri, vomă, mialgie, artralgie. Pacienții sunt uneori neliniștiți și pot avea delir. Între atacuri, starea pacienților este satisfăcătoare. Anemia și hepatosplenomegalia se dezvoltă lent - nu mai devreme de 2 săptămâni de la debutul bolii. În lipsa tratamentului, se produc 8-14 paroxisme, dar procesul de schizogonie eritrocitar, de o intensitate joasă, durează ani de zile. Ca regulă, infecția îmbracă forma unei parazitemii fără manifestări clinice la activarea schizogoniei eritrocitare, ceea ce face ca aceste persoane să fie donatori potențial periculoși. În focarele endemice, malarie quartă poate cauza sindromul nefrotic cu un pronostic nefavorabil la copii.

MALARIA TROPICĂ Cea mai severă formă de malarie. Perioada de incubație este de 8-16 zile. La sfârșitul acestei perioade, unele persoane neimune prezintă simptome prodromale de malarie care durează de la câteva ore până la 1-2 zile: stare de rău, slăbiciune, oboseală, dureri de cap, mialgie și artralgie, cefalee. La majoritatea pacienților, malarie tropică debutează acut, fără o perioadă prodromală, cu o creștere a temperaturii corpului la 38-39°C. În cazul în care mai multe generații de *P. falciparum* dintr-un organism infectat nu își încheie simultan ciclurile de schizogonie eritrocitară, aceasta se exprimă clinic prin absența periodicității ciclice a crizelor febrile. Crizele cu faze alternante încep cu frisoane care durează între 30 de minute și 1 oră. În această perioadă, la examinare, trunchetele sunt palide, reci la atingere și adesea aspre,

asemănătoare cu "pielea de găscă". Frisoanele sunt însoțite de o creștere a temperaturii corpului la 38-39°C. Odată cu încetarea frisoanelor vine a doua fază a paroxismului - febra. Pacienții au o ușoară senzație de căldură, uneori au o senzație de fierbințeală. Tegumentele devin fierbinți la atingere, iar fața devine hiperemiată. Această fază durează aproximativ 12 ore și este urmată de o transpirație ușoară. Temperatura corpului scade la valori normale sau subnormale și crește din nou după 1-2 ore. În unele cazuri, debutul malariei tropicale este însoțit de greață, vomă și diaree. Uneori apar simptome catarale ale tractului respirator superior: tuse, nas înfundat, dureri de gât. Ulterior, pot apărea erupții herpetice pe buze și pe aripile nasului. În faza acută, se observă hiperemia conjunctivei, iar în cazurile severe pot fi însoțite de hemoragii peteșiale sau subconjunctivale mai extinse.

În perioada de manifestare a malariei tropice, frisoanele sunt mai puțin pronunțate decât în primele zile ale bolii și durează 15-30 de minute. Febra durează până la 24 de ore, iar perioadele de apirexie sunt rare. În evoluția ușoară a bolii, temperatura maximă a corpului ajunge la 38,5°C, febra durează 3-4 zile; în evoluția moderată a bolii, aceasta este de 39,5°C și, respectiv, 6-7 zile. O evoluție severă a bolii se caracterizează printr-o creștere a temperaturii corporale la 40°C sau mai mult și o durată a febrei de opt zile sau mai mult. Durata paroxismei (în esență, o suprapunere a mai multor paroxisme) în cazul malariei tropice poate ajunge la 30-40 de ore. Predomină un tip neregulat de curbă termică, mai rar - remitentă și ocazional intermitentă sau continuă.



Figura 12. Curba termică în diferite forme de malarie

(sursa: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c5/Malaria_fever.svg)

Hepatosplenomegalia este de obicei detectată în ziua 3-a a bolii, dar de obicei determinată doar prin percuție; palparea clară nu este posibilă până în ziua 5-6. Ecografia organelor abdominale evidențiază o creștere a dimensiunii ficatului și a splinei în a doua sau a treia zi de la apariția simptomelor clinice ale malariei tropice. Dereglarea metabolismului bilirubinei sunt observate numai la pacienții cu formă severă sau moderată. O creștere mai mare de trei ori a activității serice a aminotransferazelor este considerată un indicator al unui prognostic nefavorabil. Dereglările metabolice în malaria tropică includ modificări ale hemostazei și hipoglicemie. Manifestările cardiovasculare sunt funcționale, cu tahicardie și hipotonie. Uneori poate fi auscultat un suflu sistolic tranzitoriu la vârful inimii.

În malaria tropică se observă adesea tulburări ale SNC asociate cu febra înaltă și intoxicație: cefalee, vomă, meningism, convulsii, somnolență, uneori dereglări de conștiință până la delir, dar pacientul își menține conștiința.

Anemia hemolitică și leucopenia sunt manifestări tipice ale malariei moderate sau severe, în formula leucocitară cu eozino- și neutropenie, limfocitoză relativă. În formele severe ale bolii este posibilă leucocitoza neutrofilică; VSH este constant semnificativ ridicată. Trombocitopenia este tipică tuturor formelor clinice ale malariei. Ca și în cazul altor boli infecțioase, pacienții prezintă proteinurie tranzitorie.

Evoluția recurentă a malariei tropice este rezultatul fie a unui tratament etiotrop inadecvat, fie rezistenței *P. falciparum* la chimioterapia utilizată. Evoluția naturală a malariei tropice cu evoluție favorabilă nu durează mai mult de 2 săptămâni. În absența unui tratament etiotrop, recidivele apar după 7-10 zile.

Sarcina este un factor de risc recunoscut pentru malaria tropică. Acest fapt se datorează morbidității mai înalte la femeile gravide, tendinței de apariție a formelor clinice severe, riscului pentru sănătatea și viața copilului și arsenalului terapeutic limitat.

Malaria tropică la copiii până la cinci ani ar trebui să fie considerată o boală potențial fatală. La copiii mai mici (până la 3-4 ani), în special la sugari, malaria are un tablou clinic deosebit deoarece îi lipsește cel mai specific simptom clinic - paroxismul malaric. În același timp, se atestă simptome de malarie, cum ar fi convulsii, vomă, diaree, dureri abdominale, cu o progresivă și rapidă înrăutățire a stării copilului. Apariția convulsiilor și a altor simptome cerebrale nu semnifică neapărat dezvoltarea malariei cerebrale - acesta este adesea unul dintre simptomele neurotoxemiei. Parazitemia la copiii mici este de obicei înaltă: *P. falciparum* poate afecta până la 20% din eritrocite. În scurt timp boala poate deveni malignă și provoca decesul copilului.

5.3. Complicațiile în malarie

Se înregistrează în toate stadiile malariei tropicale. Simptomele nefavorabile din punct de vedere al pronosticului malariei, indicând posibilitatea unei forme maligne de malarie sunt: febra zilnică, lipsa apirexiei între crize, cefaleea severă, convulsiile generalizate care se repetă mai mult de două ori în 24 de ore, șocul hemodinamic (TA sistolică sub 70 mmHg la adult și sub 50 mmHg la copil).

Un indicator este și parazitemia înaltă (mai mult de 100 de mii de *P. falciparum* în 1 μ l de sânge), detectarea diferitelor stadii evolutive ale parazitului în sângele periferic, prezența gametocitelor, leucocitoză (mai mult de $12,0 \times 10^9/l$). Hipoglicemia mai mică de 2,2 mmol/l, acidoza metabolică decompensată, creșterea de peste trei ori a activității aminotransferazelor serice, precum și nivelurile reduse de glucoză din lichidul cefalorahidian și nivelurile de lactat mai mari de 6 μ mol/l sunt, de asemenea, nefavorabile din punct de vedere pronostic.

Leziunile severe ale SNC în malaria tropicală sunt denumite „malaria cerebrală”, coma fiind principalul simptom. Coma malarică este o complicație a malariei primare, recurente și recidivante, dar este mai frecventă în cazul malariei primare, în special la copii, femei însărcinate și persoane tinere și de vârstă mijlocie.

FORMA CEREBRALĂ - este cea mai frecventă complicație a malariei tropice severe. Actualmente, la nivel global, forma cerebrală apare în 10% din toate cazurile de malarie tropică, iar 60-80% din totalul deceselor se datorează acestei complicații. Forma cerebrală se poate dezvolta încă din primele zile, dar este mai frecvent întâlnită în a doua săptămână de boală, în lipsa tratamentului specific sau a unei terapii neadecvate. Rezultatul fatal poate surveni în 1-2 zile. Tabloul clinic al malariei cerebrale are trei stadii: stupor, sopor și comă veritabilă.

Stadiul de stupor se caracterizează prin letargie/lenevie mentală și fizică și epuizare rapidă. Pacientul este orientat spațial și temporal, dar este reticent la contact, răspunde la întrebări cu o singură voce (monosilabic) și obosește rapid. Reflexele tendinoase sunt păstrate.

Stadiul de sopor se exprimă prin prostrația profundă a pacientului, cu rare momente de conștiință. Sunt posibile ataxie, amnezie, convulsii, uneori epileptiforme. Reflexele corneei sunt păstrate, iar pupilele sunt normale. Reflexele tendinoase sunt crescute și apar reflexe patologice.

În comă, pacientul este inconștient și nu reacționează la stimulării externi. Se atestă tulburări de convergență, strabism divergent, mișcări flotante ale globului ocular cu pleoapele deschise (ca și cum pacientul ar examina tavanul), nistagmus orizontal și vertical, paralizie a perechii VI de nervi cranieni; reflexele tendinoase și abdominale sunt absente, funcțiile vegetative sunt grav afectate.

Simptomele meningeale ale malariei și reflexele patologice Babinski, Rossolimo etc. sunt pronunțate. Se constată incontinență urinară și fecală. Puncția spinală relevă o presiune intracraniană crescută fără anomalii marcante în compoziția proteică și celulară a lichidului cefalorahidian. La pacienții cu comă malarică se atestă un grad înalt de parazitemie cu diferite stadii evolutive ale *P. falciparum*. Cu toate acestea, sunt cunoscute cazuri letale de malarie cerebrală cu o parazitemie foarte scăzută. Malaria cerebrală la copii este adesea asociată de anemie. Anemia agravează starea neurologică și somatică a copilului. La un tratament eficient, de obicei, conștiința revine brusc.

În cazul malariei cerebrale, psihoza poate apărea ca o consecință a modificărilor distrofice ale parenchimului cerebral. În perioada acută, psihozele apar sub formă de delir, amnezie, crize epileptice, stări maniacale. Psihozele post-malarice se caracterizează prin depresie, slăbiciune mentală, isterie, sindroame de tip schizofrenic; la copii - retard mental. Uneori există consecințe tardive ale malariei cerebrale: hemiplegie, ataxie, simptome focale ale nervilor cranieni, tulburări extrapiramidale, mono- și polinevrite.

O complicație frecventă a tuturor formelor de infecție malarică este anemia hipocromă. Anemia severă este diagnosticată atunci când hematocritul scade sub 20% și hemoglobina este mai mică de 50 g/l. Gradul de anemie depinde de tipul de parazit, de intensitatea și durata infecției. Gravitatea malariei la aborigenii regiunilor tropicale este adesea exacerbată de deficiența de fier și acid folic din alimentație. Chiar după primele atacuri de malarie, poate apărea anemia, care este mai severă în cazul malariei tropice decât în cazul altor forme de malarie.

ȘOCUL TOXI-INFECȚIOS (STI) cu apariția sindromului CID este o complicație a malariei tropice cu parazitemie ridicată. Este caracteristică apariția insuficienței suprarenale acute. Evoluția șocului toxi-infecțios în țările cu clima caldă este însoțită de hipovolemie.

Dezvoltarea insuficienței renale acute este de obicei observată în formele maligne, complicate ale malariei cauzate de *P. falciparum*. Este caracteristică apariția oliguriei și anuriei cu o creștere a creatininei și ureei din sânge, în analiza urinei se atestă proteinurie marcată, cilindurie, piurie, microhematurie.

Sindromul nefrotic este o complicație caracteristică a malariei cuartă, caracterizată printr-o evoluție lentă, constant progresivă, însoțită de edeme, hipertensiune arterială, proteinurie, apariția insuficienței renale.

HEMOGLOBINURIA este o consecință a hemolizei intravasculare masive, în cazul unui grad înalt de parazitemie, cât și ca urmare a administrării unor medicamente antipaludice (Chininum* Primaquinum, sulfanilamide) la persoanele cu deficit al enzimei glucoza-6-fosfat dehidrogenaza. Forma severă se caracterizează prin icter intens, sindrom hemoragic accentuat, anemie și anurie însoțite de frisoane, febră (40°C), dureri în regiunea lombară, vome repetate cu bilă, mialgie și artralgie.

Urina capătă o culoare maro închisă din cauza prezenței oxihemoglobinei. Numărul de eritrocite se reduce la $1 \times 10^{12}/l$ în cazurile grave, iar nivelul hemoglobinei la 20-30 g/l. În cazul hemoglobinuriei malarice în sânge se depistează foarte puțini paraziți sau lipsesc. Dacă medicamentul antipaludic care a provocat hemoliza globulelor roșii este retras rapid, starea pacientului se ameliorează fără consecințe grave. În cazurile severe, din cauza apariției insuficienței renale acute, prognosticul poate fi nefavorabil. În ultimii ani, a fost luată în considerare natura autoimună a hemolizei acute, asociată cu administrarea îndelungată și frecventă a medicamentelor antimalarice – Chininum și Primaquinum. Febra este înaltă (cu o parazitemie mică), urina se întunecă, analizele de sânge denotă anemie, leucocitoză, viteza de sedimentare a eritrocitelor accelerată, insuficiență renală cu progresie rapidă, care în absența unui tratament adecvat duce la deces.

MALARIA ALGIDĂ se caracterizează prin manifestări clinice tipice șocului toxi- infecțios: dereglări de hemodinamică și microcirculație, tulburări ale sistemului hemostatic, insuficiență poliorganică și hipotermie. Spre deosebire de malaria cerebrală, conștiința se menține, deși mai târziu poate apărea coma. Algezia se poate dezvolta pe fundalul unui edem pulmonar, al acidozei metabolice și al deshidratării severe. Se atestă un grad înalt de parazitemie. Prognosticul depinde în mare măsură de un tratament adecvat administrat în timp util.

EDEMUL PULMONAR acut la pacienții cu malarie tropicală este adesea fatal. Mecanismul acestei complicații severe nu este bine înțeles. Edemul pulmonar poate fi indus de o rehidratare excesivă, dar se poate dezvolta și pe fundalul unei presiuni normale în sistemul circulator mic. În prezent, majoritatea cercetătorilor consideră insuficiența respiratorie acută în malaria tropicală ca fiind o manifestare a sindromului de detresă respiratorie a adultului.

O complicație rară, dar deosebit de periculoasă a oricărei forme clinice de malarie cu sau fără splenomegalie hiperreactivă este ruptura splinei. Rupturile splenice pot fi cauzate

de torsiunea pedicolului splinei cu stază acută de sânge și dezvoltarea unui hematom subcapsular.

În cazul malariei tropice, pot apărea leziuni corneene, irita, iridociclita, opacitate vitreană, nevrîtă optică, corioretinită și hemoragii retiniene, sunt raportate cazuri de paralizie a mușchilor oculari datorate leziunilor perechilor III, IV și VI de nervi cranieni și paralizie de acomodare.

5.4. Recidivele malarice



Figura 13.

Hepatosplenomegalia la copil infectat cu malarie

(Sursa: Dickson D. Despommier et al., 2017)

În faza de recidive parazitemia este de obicei mai scăzută decât în faza atacului primar de malarie. Din cauza creșterii pragului pirogen pe parcursul infecției, manifestările clinice în această fază apar, de obicei, pe fundalul unei parazitemii mai ridicate. Recidivele sunt de obicei benigne, cu un sindrom toxic moderat și o alternanță regulată a paroxismelor malariciene chiar de la începutul recidivei; numărul de paroxisme este mult mai mic comparativ cu faza atacului primar.

În funcție de timpul apariției, se face o distincție între faza de recăderi (dezvoltarea manifestărilor clinice în primele 2 luni de la atacul primar al malariei) și faza de recidive (dezvoltarea manifestărilor clinice după 2 luni). În funcție de origine, recidivele sunt împărțite în eritrocitare (specifice pentru toate formele de malarie) și exoeritrocitare, caracteristice doar pentru malaria terță (vivax și ovale).

5.5. Particularitățile tabloului clinic al malariei la copii

Tabloul clinic al atacurilor de malarie la copii rareori este la fel de caracteristic ca la adulți. Copiii cu vârsta de până la 6 luni au imunitate pasivă și morbiditatea este aproape nulă. Manifestarea infecției are loc între 6 luni și 3 ani, când anticorpii materni au fost deja eliminați, iar imunitatea proprie încă nu s-a dezvoltat. Copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani sunt cel mai frecvent și mai grav afectați. La copiii neimunizați, atacurile primare de malarie sunt, de asemenea, destul de variabile, cu paroxisme nepronunțate și frisoane slab pronunțate. Copilul bolnav este apatic, neliniștit sau somnolent, refuză mâncarea și poate manifesta vărsături cu bilă. Tegumentele sunt palide, iar mucoasele sunt ușor cianotice. Atunci când temperatura crește, sugarii încearcă să sugă, dar se opresc rapid, posibil din cauza grețurilor care se instalează. Vărsăturile fac dificilă administrarea medicamentelor pe cale orală, uneori provoacă deshidratare sau pierderea de electroliți. Scaunele sunt deseori frecvente, de culoare verde închisă, fără sânge. Chiar și cu o temperatură moderat ridicată, pot apărea convulsii scurte ca semn de iritare cerebrală. Splina și ficatul se măresc încet și ajung la dimensiuni mari. Crizele malarice sunt mai ușoare la copiii mai mari, dar acest lucru nu ar trebui să ne liniștească, deoarece riscul de deces rămâne ridicat la aceste grupe de vârstă, nu numai din cauza complicațiilor cauzate de malarie, ci și din cauza altor infecții asociate. În cazul malariei tropicale, rata mortalității la copii variază între 5% și 15%.

5.6. Caracteristica clinică a malariei la femeile gravide

Malaria la femeile gravide este adesea severă și poate provoca avort, naștere prematură, complicații postnatale și deces. Femeile gravide infectate cu plasmodiu, în special cu *P. falciparum*, dezvoltă adesea anemie severă spre sfârșitul sarcinii.

Mărirea severă a splinei și a ficatului poate interfera cu mărirea fiziologică a uterului în timpul dezvoltării fetale și poate provoca avorturi, nașteri premature și anormale. Nașterile de copii morți sunt adesea observate deoarece procesul de schizogonie eritocitară în malaria tropicală are loc nu numai în capilarele organelor interne, ci și în placentă, ceea ce duce la disfuncții endoteliale vasculare și tulburări microcirculatorii, precum și la o nutriție deficitară a acestui organ.

Malaria la femeile gravide reprezintă o amenințare serioasă nu numai pentru mamă dar și pentru fătul în curs de dezvoltare. În cazurile de anemie severă datorată pierderilor de sânge în timpul nașterii, aceasta poate fi fatală. Chloroquinum, Amodiaquinum, Flavochinum, Miachinum sunt medicamente antipaludice în doze raționale care nu afectează formarea fătului. Primaquinum este contraindicată la femei în timpul sarcinii, precum și în perioada de alăptare.

5.7. Particularități ale tabloului clinic al malariei postransfuzionale/ parenterale

Malaria parenterală este rezultatul contaminării cu sângele unei persoane cu malarie sau al unui purtător de paraziți. Faza exoeritocitară a parazitului este absentă. Evoluția clinică a bolii nu diferă foarte mult de cea a malariei transmise de țânțari. Atunci când este necesară o transfuzie de sânge pentru indicații care pun viața în pericol, aceasta se administrează împreună cu administrarea de Chloroquinum beneficiarului.

VI. DIAGNOSTIC

6.1. Principii generale de diagnosticare

Diagnosticul clinic se bazează pe simptomele și rezultatele examenului fizic al pacientului. Malaria are un debut acut cu febră, frisoane, transpirații, dureri de cap, dureri musculare, greațuri și vărsături. Aceste nu sunt specifice și adesea se regăsesc și în alte boli (cum ar fi gripa și alte infecții virale acute). Spre deosebire de malarie, în cazul gripei se constată o intoxicație mai pronunțată, cefalee puternică, cu predilecție în zona frontală, slăbiciune și stare de rău care se mențin și la scăderea temperaturii corporale, hiperemia feței și a sclerelor, fotofobie și durere la mișcarea ochilor, hemoragii nazale, hipotonie și bradicardie relativă. Din primele zile apar simptomele afectării căilor respiratorii superioare: nas înfundat, disconfort în gât, tuse seacă și chinuitoare, hiperemia și pigmenția nazofaringelui. Ficatul și splina nu se măresc.

În cazul malariei, după 2-3 paroxizme febrile se atestă paliditatea tegumentelor, icterul, hepatosplenomegalia. În malaria severă cauzată de *Plasmodium falciparum*, constatările clinice (confuzie, comă, semne focale neurologice, anemie severă, dificultăți respiratorii) sunt mai pronunțate și pot crește indicele de suspiciune pentru malarie. Această formă trebuie diferențiată cu encefalopatia (coma), cu diabetul zaharat decompensat, insuficiența hepatică și renală, precum și cu meningita sau meningoencefalita de etiologie bacteriană sau virală.

Investigațiile paraclinice pot detecta anemie severă, trombocitopenie, hipoglicemie, nivel sporit al transaminazelor, hiperbilirubinemie, insuficiență renală și tulburări ale echilibrului acido-bazic. Din aceste motive, practic, este dificil de a suspecta malaria doar în baza constatărilor clinice și paraclinice.

În acest context, o importanță majoră în suspectarea/recunoașterea malariei revine anamnezei epidemiologice: constatarea istoricului călătoriilor în zone endemice la malarie, cel puțin ultimele luni.



IMPORTANT: Soluția de lucru Giemsa pentru colorarea preparatelor de sânge se va utiliza în decurs de 1 h!

Criterii clinice

Diagnosticul de „Malarie” este asumat în următoarele cazuri:

1. Dezvoltarea acută a bolii cu febră paroxistică cu valori înalte, frisoane și transpirații, hepatosplenomegalie, anemie și trombocitopenie.
2. Hepatosplenomegalie de origine necunoscută.
3. Anemie de origine necunoscută.

Criterii epidemiologice

1. Aflare în zonă endemică la malarie ultimii 2 ani.
2. Aflare în raza focarului local de malarie (caz secundar la malarie de import sau local).
3. Transfuzii de sânge sau reutilizarea acelor și seringilor nesterilizate.
4. Reapariția paroxizmelor malarice la câteva luni după atacul malaric primar (recăderi) sau recidive la malarie terță sau ovale-malaria.

6.2. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial în malarie se bazează pe severitatea manifestărilor clinice ale bolii și pe durata acesteia. În zonele neendemice, primele 5 zile de boală sunt adesea diagnosticate ca gripă (sau alte infecții respiratorii acute).

De obicei, malarie se diferențiază de bolile cu febră prelungită, hepatosplenomegalie, posibila apariție a anemiei: tifos și paratifos, bruceloză, leptospiroză, septicemie, limfogranulomatoză. În țările tropicale din America de Sud, Africa și Asia de Sud-Est, diagnosticul diferențial se face cu febrele virale hemoragice (febra galbenă, febra dengue etc.). În forma cerebrală a malariei tropicale diagnosticul diferențial trebuie făcut cu encefalopatiile (comă) care apar în diabetul zaharat decompensat, în insuficiența hepatică și renală, precum și cu edemul cerebral în meningitele sau meningoencefalitele de etiologie bacteriană sau virală.

Infecțiile respiratorii acute (inclusiv gripa) debutează cu cefalee în zona frontală, fotofobie și durere la mișcarea ochilor. Este caracteristică simptomatologia din partea tractului respirator superior (congestie nazală, dureri de gât, tuse uscată și dureroasă, răgușeală, hiperemie a mucoasei orofaringiene). Ficatul și splina nu sunt mărite.

Febra tifoidă se caracterizează printr-o febră constantă, cu variații zilnice de cel mult 1°C. Pacienții sunt letargici și se plâng de cefalee constantă fără localizare și anorexie. La examinare, se observă bradicardie. Limba este umedă, acoperită cu o placă groasă de culoare gri sau gri-cenușie, îngroșată, cu urme de dinți. Abdomenul este anormal de tumefiat, palparea în zona iliacă dreaptă este dureroasă, scurtarea sunetului percutor datorită ganglionilor limfatici mezenterici măriți. Atunci când febra tifoidă (febra paratifoidă) și malarie sunt combinate, apar oscilații accentuate ale curbei termice, frisoane recurente, transpirație crescută, erupție herpetică pe buze și pe aripile nasului și sensibilitate a splinei la palpare.

Febra Q se manifestă prin durere la nivelul globilor oculari la mișcarea ochilor, durere retrobulbară, hiperemie facială, injectarea vaselor sclerelor. Mărirea ficatului este observată în ziua 3 - 4 a bolii. Mai târziu apar semnele de pneumonie focală (dureri toracice, apărute la respirația profundă, tuse cu spută mucoasă, raluri uscate sau umede localizate).

Leptospiroza este însoțită de dureri musculare, în special la nivelul gambelor. Apare o erupție maculopapulară pe piele. Sindromul hemoragic este asociat cu hemoragii la nivelul sclerelor și al pielii, precum și cu hemoragii nazale și gastrice. Dureri în regiunea lombară la palpație. În urină proteinurie, cilindri hialini și granulari, eritrocite și un număr crescut de leucocite. În sânge crește concentrația de azot rezidual. Se poate dezvolta meningită seroasă. Testele serologice indică o creștere a titrului de anticorpi specifici.

Hepatita acută virală în perioada preicterică se poate manifesta prin sindroame de tip gripal, dispeptic, astenovegetativ, artralgiic sau o combinație a acestora. Pofta de mâncare poate fi redusă sau absentă, iar în regiunea hipogastrică poate manifesta durere și greutate. Pot apărea, de asemenea, greață și vărsături. Fumătorii au mai puțină sau deloc dorință de a fuma. Deja în perioada preicterică se înregistrează o creștere semnificativă a activității fermenților citolitici (AlAT, AsAT). La sfârșitul perioadei preicterice se atestă o întunecare a urinei și un scaun mai deschis. Ulterior poate apărea icterul sclerelor, al mucoaselor orofaringiene și mai târziu al pielii.

Perioada de evoluție tipică a malariei este însoțită de atacuri paroxistice caracteristice și, de obicei, nu provoacă dificultăți de diagnostic. Forma cerebrală a malariei tropicale trebuie diferențiată cu encefalopatia (coma), cu diabetul zaharat decompensat, insuficiență hepatică și renală, precum și cu meningita sau meningoencefalita de etiologie bacteriană sau virală.

VII. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR

Odată ce malaria este suspectată din motive clinice și epidemiologice, este obligatoriu să se obțină și confirmarea de laborator. Actualmente se cunosc trei metode de diagnosticare:

1. Metoda microscopică
2. Detectarea antigenelor de plasmodiu
3. Diagnosticul genetic molecular (PCR)

Diagnosticul de certitudine al malariei se bazează pe detectarea formelor de paraziți din sânge (trofozoți, schizonti și gametocite) prin examinarea microscopică a sângelui. Pentru a detecta formele eritrocitare de plasmodium și pentru a determina speciile acestora, se folosesc preparate de sânge pregătite prin metoda „frotiului subțire” și „picătura groasă” colorată prin metoda Giemsa. Ambele metode, care au avantaje și dezavantaje, sunt complementare. Metoda de bază este metoda „picăturii groase”. În cazul picăturilor groase, elementele figurate sunt dispuse în mai multe straturi. Prin urmare, în același interval de timp se vizualizează de 30-40 de ori mai mult sânge decât în cazul unui frotiu subțire, ceea ce crește cel puțin de 10 ori șansele de a detecta paraziții, în special în cazul unei parazitmii scăzute (fig. 14).

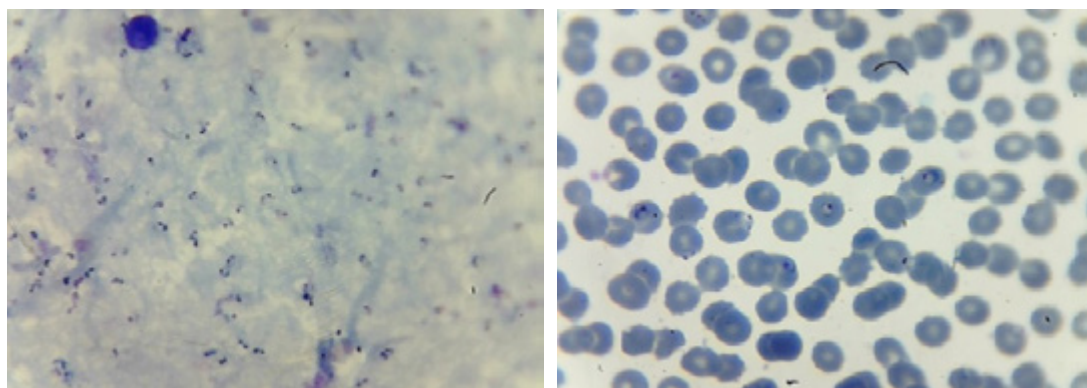


Figura 14. Aspectul frotiului subțire și picăturii groase pregătite din același substrat: se observă că abundența trofozoizilor în picătura groasă este mult mai sporită comparativ cu frotiul subțire (colecție Vera Lungu, 2022)

Sensibilitatea metodei „picătura groasă” este de așa natură încât paraziții pot fi detectați prin vizualizarea a 100 de câmpuri de vedere, cu aproximativ 8(5) paraziți/ μ l de sânge. Întotdeauna se va începe examinarea preparatelor sanguine cu microscopia picăturii groase. Picătura groasă este colorată fără a fi fixată; acest lucru provoacă hemoliza eritrocitelor, ceea ce face ca paraziții să poată fi detectați. Însă, în acest caz, paraziții

sunt deformați, fapt ce îngreutățește diferențierea speciei. În frotiul subțire, fixat înainte de colorare, se păstrează trăsăturile morfologice caracteristice speciei de parazit și modificările caracteristice ale eritrocitelor afectate, ce permite identificarea speciei de parazit. Astfel, paralel cu picătura groasă, se studiază și preparatele cu frotiuri subțiri de sânge. Determinarea diferențială a speciei de plasmodiu se face printr-o combinație de caracteristici: morfologia parazitului, starea eritrocitelor afectate, raportul dintre stadiile de parazit găsite în sângele periferic.

Concomitent cu metoda microscopică, actualmente pot fi aplicate și metodele imunologice, testele rapide (RDT) și biologice moleculare (PCR), care sunt utilizate pe scară largă pentru diagnosticarea malariei. Aceste metode sunt complementare, iar standardul de aur rămâne a fi metoda microscopică.

7.1. Diagnosticul microscopic

Microscopia este metoda de diagnostic de laborator cel mai des utilizată pentru confirmarea cazului de malarie. Examinarea microscopică a frotiurilor de sânge colorate permite nu doar detectarea paraziților malarici, dar și identificarea speciei și cuantificarea parazitemiei. Această tehnică rămâne „standardul de aur,” pentru confirmarea de laborator a malariei. Aceasta poate detecta paraziții la o concentrație de nu mai puțin de 5 paraziți/1μl de sânge. Acest test ar trebui să fie efectuat imediat atunci când este comandat de un clinician. Este vital ca furnizorii de servicii medicale să primească rezultatele acestor teste în decurs de câteva ore pentru a-și trata în mod corespunzător pacienții infectați cu malarie. Cu cât boala este recunoscută mai prompt, cu atât sunt mai mari șansele și succesul tratamentului, mai cu seamă în malaria tropică.

Avantaje:

Microscopia este o tehnică consacrată, relativ simplă, care este cunoscută pentru majoritatea laboranților. Orice laborator care poate efectua teste hematologice de rutină este echipat pentru a efectua un frotiu subțire și gros pentru malarie. În termen de câteva ore de la colectarea sângelui, testul microscopic poate furniza informații valoroase. În primul rând, acesta poate determina dacă în sângele pacientului sunt prezenți paraziți de malarie. Odată ce diagnosticul este stabilit, de obicei, prin detectarea paraziților în picătura groasă, laborantul poate examina frotiul subțire pentru a determina specia de plasmodiu și calcula gradul de parazitemie sau procentul de globule roșii ale pacientului care sunt infectate cu paraziții malarici. Deci frotiurile subțiri și groase sunt capabile să furnizeze toate cele 3 informații vitale pentru medic, pentru a ghida/corecta deciziile inițiale de tratament care trebuie să fie luate în mod urgent.

Dezavantaje:

Rezultatele microscopiei sunt la fel de fiabile precum și laboratoarele care efectuează aceste teste. Acei laboranți care nu efectuează acest test în mod regulat nu pot să-și mențină o competență optima în acest domeniu.

7.1.1. Pregătirea consumabilelor și reagenților

Nu se recomandă de folosit lame care au fost utilizate în mod repetat pentru prepararea frotiurilor de sânge, deoarece zgârieturile pot face dificil diagnosticul sau chiar duce la erori de diagnosticare. Trebuie să se utilizeze numai lame noi, care au fost curățate fiind mai economic, deoarece sunt eliminate procesele manuale de pregătire, care necesită mult timp, în plus este garantată calitatea.

În cazul în care sunt livrate lame necurățate, acestea se curăță după cum urmează:

- lamelele noi se scufundă într-o soluție de săpun încălzită la 60°C, nu se fierb;
- fiecare lamă este ștersă pe ambele părți cu o cârpă în această soluție;
- se clătesc în apă curată timp de 2-3 ore, amestecând din când în când;
- se scufundă în apă distilată timp de 30 de minute;
- dacă nu se pot șterge în ziua respectivă, se lasă în apă distilată până a doua zi;
- calitatea spălării lamelelor de microscop se verifică prin aplicarea unei picături de fenolftaleină pe lamă - atunci când soluția devine roz, acest lucru indică o spălare alcalină insuficientă;
- lamele se șterg cu o cârpă de bumbac curată și se pun pentru degresare în amestecul Nikiforov (în proporție de 1 ml de amestec pentru o lamă) sau în alcool de 70°, unde pot fi păstrate pentru o perioadă lungă de timp;
- lamele se extrag cu o pensetă din amestecul Nikiforov, se șterg cu o cârpă de bumbac și se învelesc în hârtie curată și netedă, în loturi mici, în număr optim de 6 bucăți pentru fiecare pacient. În timpul manipulărilor cu lamele curate, se vor lua numai de lateral sau cu o pensetă.

Pregătirea și depozitarea reagenților

Soluția de colorant brut Giemsa este un lichid gros de culoare purpurie închisă care poate fi depozitat în termenul de valabilitate într-un loc răcoros, uscat și protejat de lumină (dar nu în frigider). Pentru a determina calitatea soluției de bază de colorant, se efectuează o colorare de testare a preparatelor sanguine pentru fiecare serie nouă. Soluția de lucru a colorantului se prepară imediat înainte de utilizare din soluția de bază. Soluția de lucru trebuie utilizată în decurs de 1 oră, nu trebuie păstrată. Pentru lucrările curente, înainte de a pregăti soluția de lucru Giemsa, se toarnă cantitatea necesară de soluție bază într-o sticlă mică, filtrând întotdeauna prin filtre de hârtie, deoarece pot apărea precipitații atunci când se depozitează. Această soluție este anhidră și se va deteriora în urma expunerii la apă, așa că nu trebuie de utilizat pipeta din cauza riscului de contaminare cu apă, ci trebuie turnată prin gura vasului.

Pregătirea soluției de lucru Giemsa:

1. Concentrația optimă a soluției de lucru și timpul de colorare trebuie să fie alese independent, deoarece depind de calitatea soluției de bază și de temperatura ambiantă. Soluția de bază de vopsea Giemsa (disponibilă în comerț sau preparată dintr-un amestec uscat) se agită și se filtrează.
2. Pentru a pregăti o soluție de lucru de 5 % (10 %) de colorant, imediat înainte de utilizare: adăugați 5 (10) ml de soluție de bază la 95 (90) ml de soluție tampon (echivalentul a 1-2 picături de colorant la 1 ml de soluție).

3. Se agită soluția stoc gata de utilizare.
4. Dacă este necesar pentru a grăbi reacția, se poate folosi o soluție de 20 %, reducând timpul de colorare la 15-20 de minute.



IMPORTANT: Se interzice uscarea lamelor cu "picături groase" la diferite surse de încălzire sau să fie expuse direct la razele solare, pentru a evita fixarea lor parțială.

Pentru a determina calitatea soluției de colorare Giemsa, se efectuează o colorare de testare a preparatelor sanguine pentru fiecare serie nouă.

Indicatori de calitate a colorării: un specimen corect colorat macroscopic are o culoare albastră cu o nuanță liliachie, iar la microscopie - nucleele leucocitelor sunt purpurii, cu o structură diferită a cromatinei; granulația bazofilelor este purpurie; granularitatea eozinofilelor este roșu-portocalie; monocitele pot avea granulație roșu cireșie pe fundalul citoplasmei gri - albăstrie; globulele roșii mature sunt roze cu nuanță cenușie; reticulocitele - albăstirii; trombocitele - de culoare albastru-deschis cu granulații mici azurofile (roșu-purpurii) difuze. Uneori, seria industrială a colorantului Giemsa, nu conține suficient azur, ceea ce determină o colorare slabă a elementelor azurofile (nucleele paraziților malarici, granulația leucocitelor și a eritrocitelor afectate). Rezultatele colorării frotiurilor și picăturilor pot fi îmbunătățite semnificativ prin adăugarea la soluția de lucru a colorantului Giemsa a așa-numitului albastru Manson, care se prepară în prealabil după cum urmează: 1,5 g de albastru de metilen și 2,5 g de borax se macină într-un mortar și se adaugă la 100 ml de apă distilată. Sticla se lasă pentru maturare timp de 10-12 zile la temperatura camerei. Procesul de maturare poate fi accelerat prin plasarea flaconului într-o baie de apă timp de 40-60 de minute la 60-80°C. Soluția nu trebuie să fie fiartă! Păstrat într-un loc întunecat și uscat, Manson's Blue poate fi folosit timp de mulți ani. Cantitatea de colorant Manson care trebuie adăugată la soluția de lucru a colorantului Giemsa se determină prin experiment: adesea este suficient să se adauge câteva picături de colorant la 1 l de soluție de lucru.

Soluția tampon

Reagenții necesari:

1. Apă distilată - 1l.
2. Fosfat de potasiu monosubstituit anhidru - KH_2P_0_4 - 0,27 g.
3. Fosfat de sodiu divalent anhidru - Na_2HP_0_4 - 0,67 g.

Tehnica de preparare:

1. Se dizolvă sarea în apă distilată (1/3 din volum) la temperatura camerei, după dizolvarea completă se aduce la marcajul de 1,0 l.
2. Soluția preparată trebuie să aibă un pH de $(7,0 \pm 0,2)$.

Respectarea exactă a reacției necesare a tamponului este importantă pentru o colorare corectă. Dacă pH-ul este mai mic de 6,8, trebuie adăugat Na_2HP_0_4 , iar dacă pH-ul este mai mare de 7,2, atunci se adaugă KH_2P_0_4 .

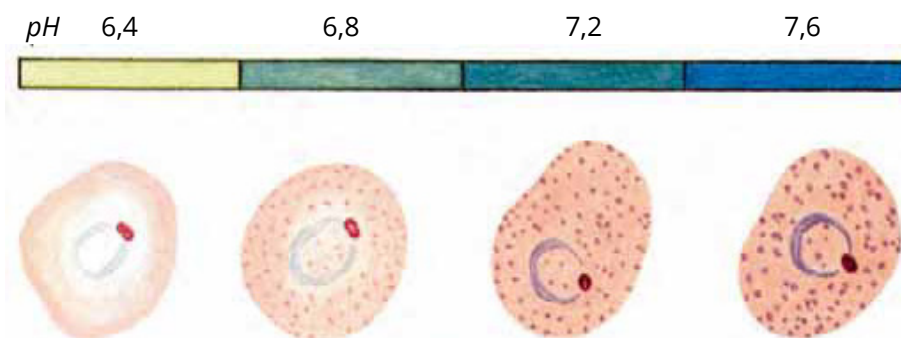


Figura 15. Efectul pH-ului asupra morfologiei/aspectului parazitului
(sursa: Basic malaria microscopy, 2010)

Este preferabil de utilizat tampon de fosfat fabricat sub formă de pastile (interval de pH 7,0 - 7,2). Soluția tampon trebuie păstrată într-un recipient bine închis la frigider (până la 1 lună). Nu trebuie să se utilizeze soluții tampon vechi (cu sediment sau nuanță verzuie). pH-ul soluției tampon trebuie verificat în cazul în care culoarea elementelor de sânge colorate este distorsionată.

7.1.2. Tehnica pregătirii „frotiului subțire” și a „picăturii groase”

Frotiul subțire de sânge:

1. Pentru a efectua o investigație la malarie este preferabil de colectat sângele periferic, deoarece concentrația plasmodiului este mai mare în sângele din zonele bogate în capilare.
2. Sângele pentru examenul parazitologic se prelevează din degetul de la mână (de obicei degetul inelar la adulți, degetul mare la copii) și de la degetul mare a piciorușului (dar nu de pe lobul urechii!) la copiii nou-născuți. Sângele venos poate fi utilizat numai dacă se știe că s-a folosit EDTA (acid etilendiaminotetraacetic) ca anticoagulant; nu trebuie utilizate alte anticoagulante, cum ar fi heparina, citratul, deoarece acestea pot afecta morfologia paraziților.
3. Sângele periferic este prelevat pentru examinare, indiferent de temperatura corpului și de manifestările clinice. Este o concepție greșită că trebuie să se preleve sângele de la un pacient în momentul de vârf al atacului febril pentru a detecta paraziții malariei.
4. Pentru a perfora pielea degetului se folosesc scarificatoare sterile de unică folosință sau ace speciale sterile de unică folosință.
5. Înainte de puncție, pielea degetului se șterge minuțios cu un tampon de bumbac îmbibat în alcool de 70%, prevenind astfel nu numai infecția locului de puncție, ci și pătrunderea de pe pielea degetului a bacteriilor, a diferitelor particule străine pe preparatul sanguin, care pot împiedica diagnosticul în timpul microscopiei.
6. Prima picătură de sânge care apare după puncție se șterge cu un tampon de bumbac steril uscat pentru a evita fixarea eritrocitelor de către alcoolul rezidual utilizat pentru dezinfectarea pielii.

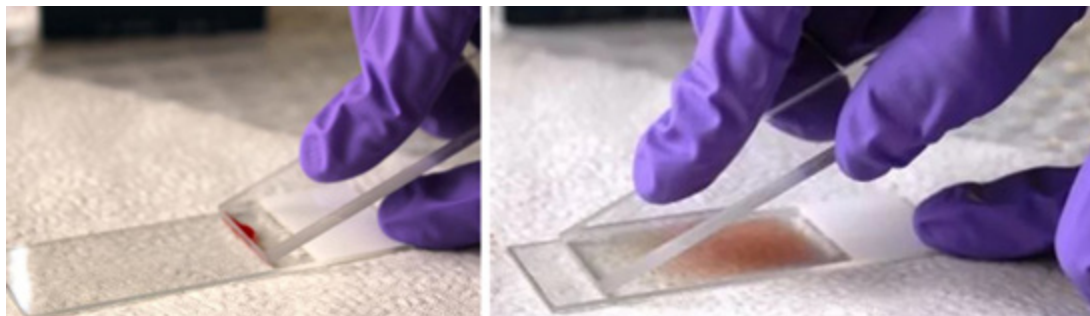


Figura 16. Tehnica de pregătire a frotiului subțire de sânge
(sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

7. Picăturile ulterioare (care apar singure sau prin aplicarea unei presiuni ușoare asupra degetului cu mișcări de masaj) sunt folosite pentru a pregăti preparatele de sânge: se aplică pe lamă sângele apărut direct din puncția degetului.
8. Pregătirea frotiului subțire se face în același mod ca și pentru calcularea hemogramelor. O picătură mică de sânge se plasează pe marginea lamei, la 0,5-1,0 cm distanță.
9. Lama cu picătura de sânge trebuie așezată pe suprafața orizontală a mesei, cu marginea cu picătura de sânge în partea dreaptă.
10. Cu două degete ale mâinii stângi fixăm lama de bordurile laterale, iar cu marginea sticlei șlefuite (ținută în mâna dreaptă), plasată la un unghi de 45° față de lamă, deplasăm rapid de la dreapta la stânga spre marginea opusă a lamei, reducând treptat presiunea asupra lamei, ceea ce permite obținerea unui frotiu subțire care se termină cu o parte franjurată în care globulele roșii sunt dispuse într-un singur strat liber, fără suprapunere, în care sunt clar vizibile trăsăturile specifice ale morfologiei parazitului și modificările din globulele roșii afectate. Frotiul de sânge trebuie să fie subțire, uniform, să nu atingă aproximativ 1/3 din sticlă până la capătul și marginile lamei (fig. 16).

Dacă unghiul de înclinare a sticlei șlefuite este mărit, frotiul va fi scurt și gros, cu eritrocite dispuse în mai multe straturi (acest lucru poate masca unii paraziti și poate duce, de asemenea, la deformarea lor); dacă unghiul de înclinare este micșorat, este dificil să se creeze o parte franjurată a frotiului. Calitatea unui frotiu fin depinde, de asemenea, de pregătirea corectă a lamei și de uniformitatea marginii sticlei șlefuite. Pe sticla slab spălată, nedegresată și cu defecte pe marginea sticlei șlefuite, frotiul subțire apare neuniform și cu goluri.

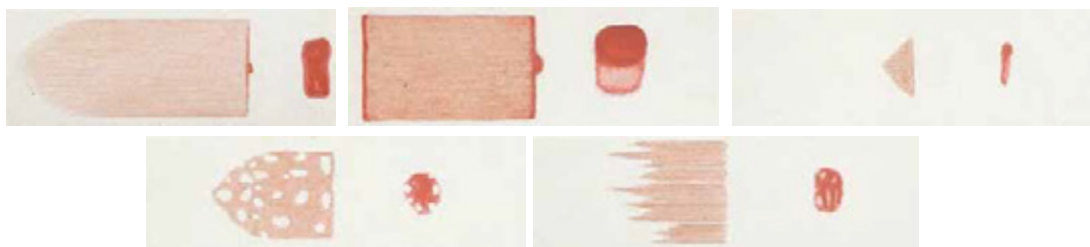


Figura 17. Defecte frecvente în pregătirea frotiurilor de sânge (sursa: Basic malaria microscopy, 2010)

Defecțiunile comise la pregătire frotiurilor de sânge (frotiuri prea groase sau prea subțiri, lame nedegresate) pot afecta marcarea, colorația sau examinarea în sine și, prin urmare, rezultatul pentru pacient.

„Picăturile groase” se pot pregăti prin diferite metode (fig. 19).

I variantă:

Se picură pe lamă două picături de sânge cu diametrul de ≈ 1 cm (4-5 mm) și se întind atent cu colțul lamei sau scarificatorul folosit astfel, ca picătura să ia forma de cerc cu diametrul de 10-15 mm, sau forma de oval, dreptunghi. Între picături se face o bandă pentru marcarea preparatului (data și numele pacientului).



Figura 18. Etapele de pregătire a „picăturii groase”

(sursa: <https://www.google.com/search?q=малярия>)

II variantă:

1. Pe lamă se pregătește un frotiu subțire de sânge, puțin mai gros ca de obicei.
2. Pe frotiul încă umed, se picură 1 - 2 picături de sânge. Această tehnică are 2 avantaje:
 - a) picătura de sânge se extinde uniform pe suprafața umedă a frotiului, astfel asigurând o concentrație uniformă a elementelor figurate în toate câmpurile optice;
 - b) sângele picurat pe frotiul umed se lipește mai trainic de suprafața lamei, fapt ce ne dă siguranță că în procesul colorării picătura nu se va spăla de pe lamă.

III variantă:

Pe o singură lamă se pregătesc concomitent frotiul și picătura groasă. Această variantă se utilizează, de obicei, pe parcursul tratamentului în scop de evaluare a eficienței tratamentului sau la examinările în masă. La aplicarea acestei variante este important să se înceapă mai întâi cu colorarea picăturii groase, apoi fixarea și colorarea frotiului.

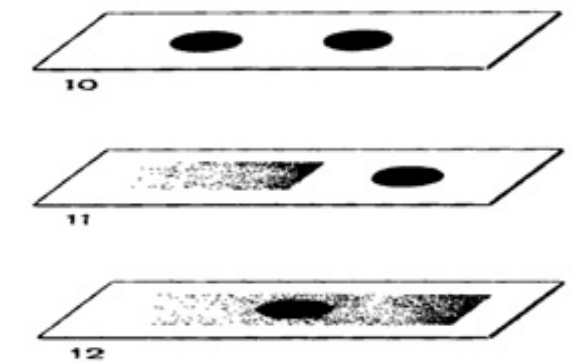


Figura 19. Diferite variante de pregătire a picăturii groase

Dacă picătura e prea groasă, este posibil să se dezlipească de pe sticlă atunci când se usucă; la fel aceasta ar putea să nu adere complet la lamă și să se desprindă la spălare. Indiferent de tehnica de preparare, un indicator al unui conținut suficient de sânge într-o picătură groasă este detectarea unei medii de 10-20 de leucocite în 1 câmp vizual al microscopului (10 x 100).

De la un pacient se pregătesc cel puțin 3 lame cu „picături groase” și 3 lame cu „frotiuri subțiri” de sânge (deoarece este recomandabil să se coloreze inițial câte o lamă pentru a putea corecta defectele de colorare).

Lamele cu frotiurile și picăturile groase pregătite se marchează cu un creion simplu (nu se va șterge în timpul fixării și colorării) sau cu un marker rezistent la alcool.

11. Marcajele includ numele de familie și inițialele, precum și data și ora recoltării sângelui. Un frotiu subțire se etichetează în partea cea mai groasă, fără a prinde partea subțire și marginile preparatului (nu trebuie să se facă etichetarea de-a lungul întregului frotiu). Dacă pe o singură lamă s-a pregătit frotiul și picătura groasă, etichetarea se va face pe banda de sânge.
12. Preparatele se usucă în poziție orizontală la temperatură de cameră, fiind protejate de praf, insecte etc.



IMPORTANT: Probele de sânge pentru un examen la malarie sunt colorate și examinate imediat după recoltare în modul „cito!”. Se recomandă ca preparatele de sânge să fie colorate într-o hotă, deoarece colorantul și agenții de fixare sunt volatili toxici.

Pentru a evita fixarea sângelui în picătura groasă, nu se admite să se facă uscarea, folosind o sursă de încălzire artificială.

7.1.3. Tehnica colorării preparatelor cu „frotiuri subțiri” și „picăturii groase”

Colorarea frotiurilor.

Tehnica colorării frotiurilor subțiri nu diferă de cea a frotiurilor hematologice obișnuite. Colorarea corectă a preparatelor de sânge este cheia diagnosticului parazitologic corect al malariei.

1. Frotiurile se fixează în etanol de 96° timp de 10 minute sau în amestecul Nikiforov timp de 20 de minute sau în fixatorul de colorant May-Grunwald timp de 2-3 minute. Lamele se scufundă și se extrag din lichidul fixator cu ajutorul unei pensete.
2. După fixare, frotiurile se usucă la aer.
3. Colorarea frotiurilor se poate efectua în două moduri: în poziție verticală și orizontală. În primul caz, lamele sunt așezate vertical în tăvi sau recipiente speciale, fără a se atinge între ele.

Se toarnă apoi soluția de lucru a colorantului. Această metodă de colorare este cea mai potrivită atunci când trebuie colorat un număr mare de produse sanguine. Într-un recipient cu o capacitate standard, se pot colora 20 de preparate în 90 ml de colorant. Nu este permisă utilizarea repetată a colorantului.

A doua modalitate prevede așezarea orizontală a preparatelor (cu frotiul în sus) pe șine care se sprijină pe cuve, pe care apoi se aplică cu grijă vopseaua. Această metodă de colorare este mai frecvent utilizată la colorarea unor cantități mici de preparate de sânge. Consumul de soluție de lucru este de aproximativ 4 ml pentru fiecare preparat. În același timp, la această metodă există riscul de precipitare a unor impurități, care pot împiedica microscopia.



Figura 20. Frotiuri de sânge pregătite și colorate corect

(sursa: Basic malaria microscopy, 2010)

4. Timpul de colorare depinde de temperatura ambiantă și de concentrația soluției de colorant.
De exemplu, la o temperatură de 20 - 23°C, un frotiu subțire se colorează timp de 40-50 de minute, iar o picătură groasă timp de 20-25 de minute cu o soluție de colorant de 10%. La temperaturi mai scăzute, timpul de colorare este mai mare. La temperaturi foarte ridicate (aproximativ 30°C), timpul de colorare pentru picături, dar nu și pentru frotiuri, poate fi redus la 15 minute.
5. Spălarea frotiurilor subțiri fixate se efectuează sub jet de apă curgătoare sau prin scufundarea în vase cu apă, apoi se vor clăti cu apă distilată.
6. Preparatele se vor usca în poziție verticală.

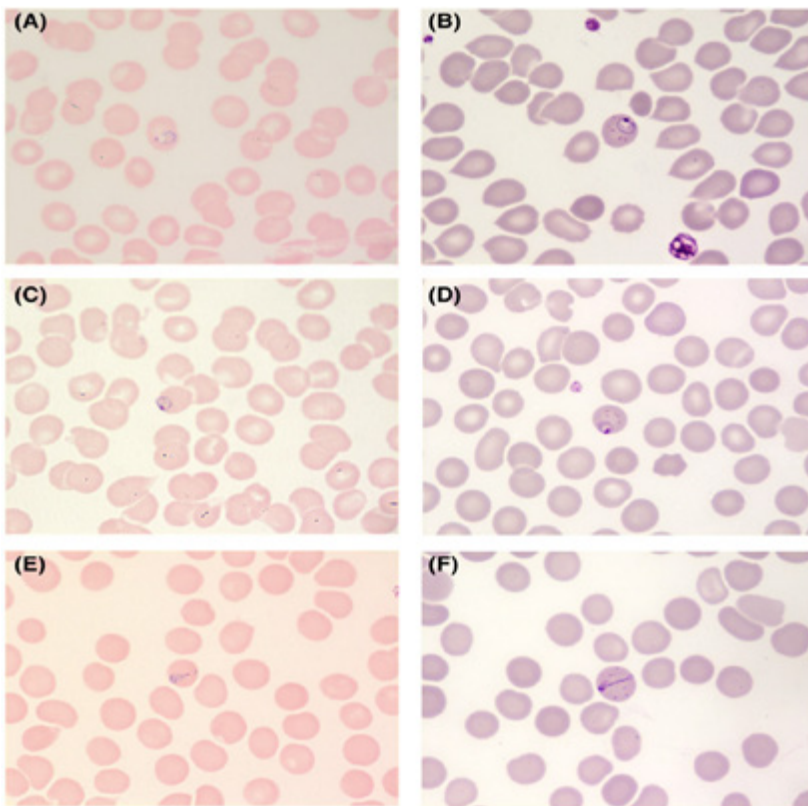


Figura 21. Diferențele de colorare a *P. falciparum* la pH 6,8 (A,C,E), și la pH 7,2 (B,D,F)
(sursa: Claire L. Rogers et.al., 2022)

Colorarea „picăturilor groase”.

!!! „Picătura groasă” înainte de colorare nu se fixează.

Un pas opțional este acela de a expune picătura groasă la acetonă timp de 10 minute într-un borcan Coplin înainte de colorare.

1. Lamele cu picăturile uscate se așază pe un suport și se acoperă cu un strat de apă distilată.
2. Se lasă până când sângele se hemolizează (când apa de pe frotiu ia un aspect brun).
3. Atent, ridicăm o latură mai îngustă a lamei și scurgem apa de pe lama. Pe lama, unde a fost sângele, trebuie să rămână o pată opalescentă.
4. Lamele se colorează identic precum frotiurile subțiri, diferă doar expoziția.
5. După colorare lamele se scufundă atent (fără a vărsa preventiv vopseaua de pe ele!) de 1 - 2 ori într-un pahar cu apă obișnuită și se spală apoi se clătesc într-un pahar cu apă distilată.
6. Se usucă în poziție verticală.

!!! „Picătura groasă” nu trebuie să fie prea subțire, dar nici prea groasă: într-un câmp optic trebuie să fie \approx 10 -20 nuclee de leucocite. Grosimea picăturii pregătite corect trebuie să fie astfel ca prin ea să se poată citi tiparul de ziar.



IMPORTANT: *Un diagnostic negativ nu poate fi considerat fiabil dacă se examinează doar un frotiu subțire.*

Preparatele de sânge se examinează la microscop cu imersie: obiectiv x100, ocular x10, cu condensatorul ridicat și diafragma complet deschisă.

7. Unele erori legate de pregătirea, sau păstrarea frotiurilor/picăturilor groase de sânge necolorate pot fi:
- Utilizarea lamelelor zgâriate pentru frotiurile de sânge face ca examinarea microscopică să fie dificilă. Lamele zgâriate sau ciobite nu ar trebui să fie utilizate pentru acest scop. Acestea trebuie aruncate.
 - Uscarea neuniformă a picăturilor groase duce la variații în calitatea frotiului, ceea ce face dificilă examinarea microscopică standard. Frotiurile de sânge trebuie să fie uscate pe o suprafață plană, orizontală.
 - Autofixarea picăturilor groase are loc atunci când lamelele au fost depozitate mai mult timp la o temperatură și umiditate ambiantă ridicată fără a se colora mult timp (spre exemplu colecții pentru instruire).
 - Lamele autofixate se colorează slab. Pentru picăturile mai vechi este necesară o acidifiere ușoară a apei cu câteva picături de acid acetic glacial de 5%.
 - Se evită plasarea lamelelor recent colectate în contact direct cu lumina directă a soarelui sau deasupra unei suprafețe fierbinți (spre exemplu reșou electric).

7.1.4. Aspectul microscopic al stadiilor evolutive ale plasmodiului în frotiurile de sânge

În eritrocit paraziții malarici trec printr-o serie de stadii de dezvoltare: merozoit, trofozoit, schizont, morulă, gametocit. În frotiurile colorate prin tehnica Giemsa, la toate etapele, trăsăturile structurale ale parazitului se colorează în aceeași culoare după cum urmează:

- Cromatina (componentă a nucleului parazitului) are, de obicei, o formă rotundă și se colorează în roșu.
- Citoplasma se prezintă sub mai multe forme, de la o formă inelară până la una total neregulată. Se colorează întotdeauna în albastru, deși nuanța de albastru poate varia de la o specie de malarie la alta.
- Pigmentul din citoplasma parazitului se colorează în diferite nuanțe, de la maro, până la negru.
- Granulația din eritrocit se colorează în nuanțe de roz care variază între diferitele specii (fig. 22).

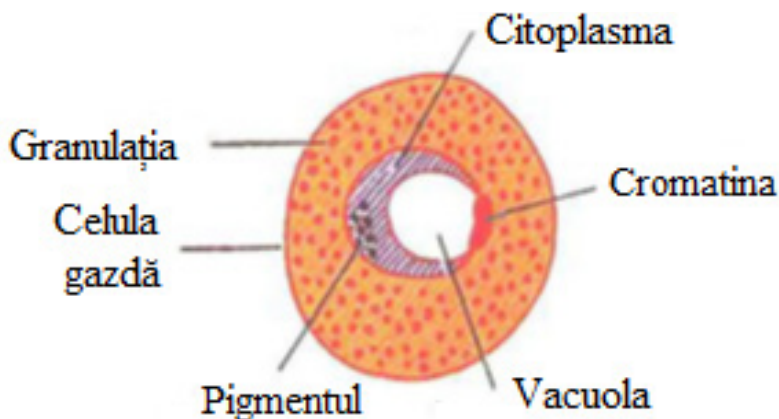


Figura 22. Componentele de bază ale unui parazit al malariei în interiorul unui eritrocit (sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

Concomitent vor fi luate în considerare și modificările eritrocitelor afectate: dimensiunea globulelor roșii (dacă sunt mărite sau nu), forma lor (dacă se modifică sau nu), precum și prezența sau absența pigmentației în citoplasma eritrocitului.

Identificarea speciilor și stadiilor evolutive ale plasmodiului

Stadiul de merozoit (Fig. 23): acest stadiu este cel mai des întâlnit. Este adesea numit stadiul de inel (deși uneori ia forma unui inel incomplet).

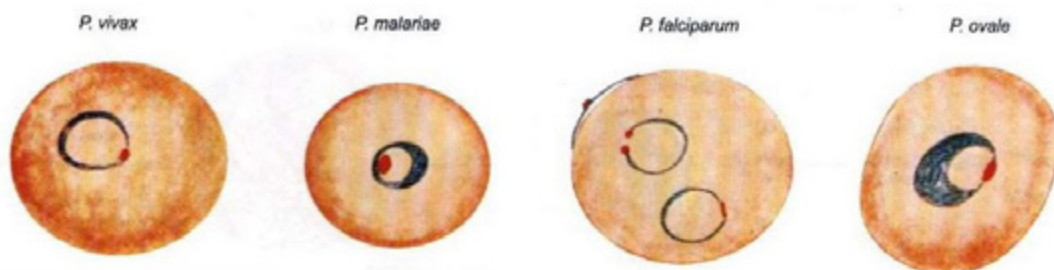


Figura 23. Stadiul de trofozoit tânăr (merozoit) la diferite specii ale plasmodiului malaric (sursa: P.L.Chiodini, 2001)

Stadiul de trofozoit: Deoarece este un stadiu în creștere, în eritrocit parazitul poate avea dimensiuni diferite, de la mici la destul de mari. Pigmentul apare pe măsură ce parazitul crește. Pigmentul malaric este un produs secundar al creșterii sau al metabolismului parazitului. Acesta nu se colorează, ci are o culoare proprie, care poate varia de la galben deschis la maro închis sau negru (fig. 24).

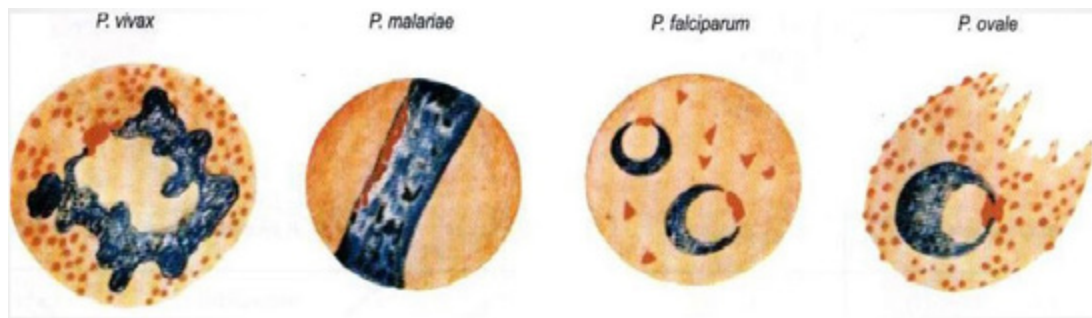


Figura 24. Stadiul de trofozoit în creștere la diferite specii ale plasmodiului malaric (sursa: P.L.Chiodini, 2001)

Stadiul de schizont: În stadiul de schizont, parazitul malaric începe să se reproducă. Această reproducere este denumită asexuată, deoarece parazitul nu este nici mascul, nici femelă, ci se reproduce prin diviziune simplă. Există mai multe faze evidente în acest stadiu, variind de la paraziți cu două bucăți de cromatină până la paraziți cu un număr mai mare de puncte de cromatină și citoplasmă definită. Deoarece sunt în stadiu de divizare, nucleele au o formă neregulată. Acestea se văd clar în imaginea de mai jos (fig. 25).

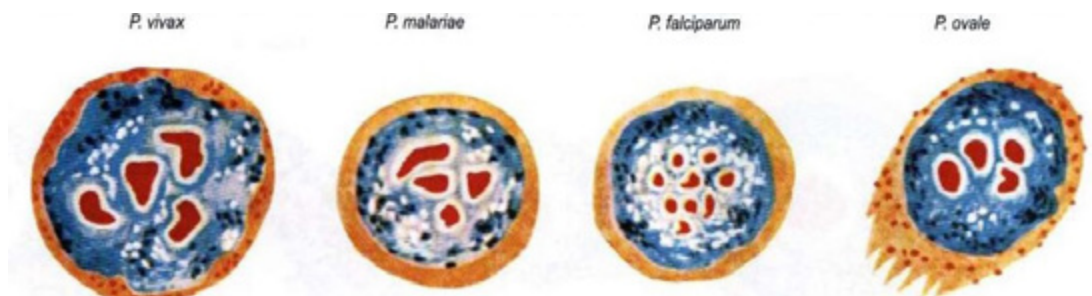


Figura 25. Stadiul de schizont la diferite specii ale plasmodiului malaric (sursa: P.L.Chiodini, 2001)

Stadiul de morulă: Morula prezintă sfârșitul dividerii, adică eritrocitul cu un anumit număr de merozoiziți nou formați. Se observă nucleele compacte, rotunde, de culoare vișinie, la care aderă o bucățică de citoplasmă albastră. Numărul merozoiziților, precum și amplasarea lor în eritrocit, diferă în funcție de specia plasmodiului: de la 4-6 până la 18-24 (fig. 26).

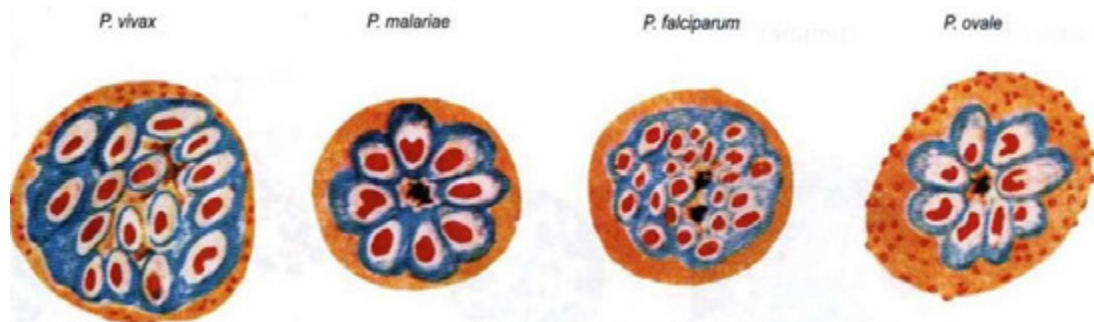


Figura 26. Stadiul de morulă la diferite specii ale plasmodiului malaric
(sursa: P. L. Chiodini, 2001)

Stadiul de gametocit: Gametociții sunt celule sexuate. Se disting forme masculine (microgametocite) și feminine (macrogametocite). Pot fi în formă de banană (*P. falciparum*) sau rotunde (celelalte specii). La *P. vivax*, *ovale* și *malariae* sunt de formă rotundă sau ovală; la *P. vivax* și *P. ovale* sunt mai mari. La *P. malariae* sunt mai mici, motiv din care pot fi confundați cu trofozoiții maturi (fig. 27).

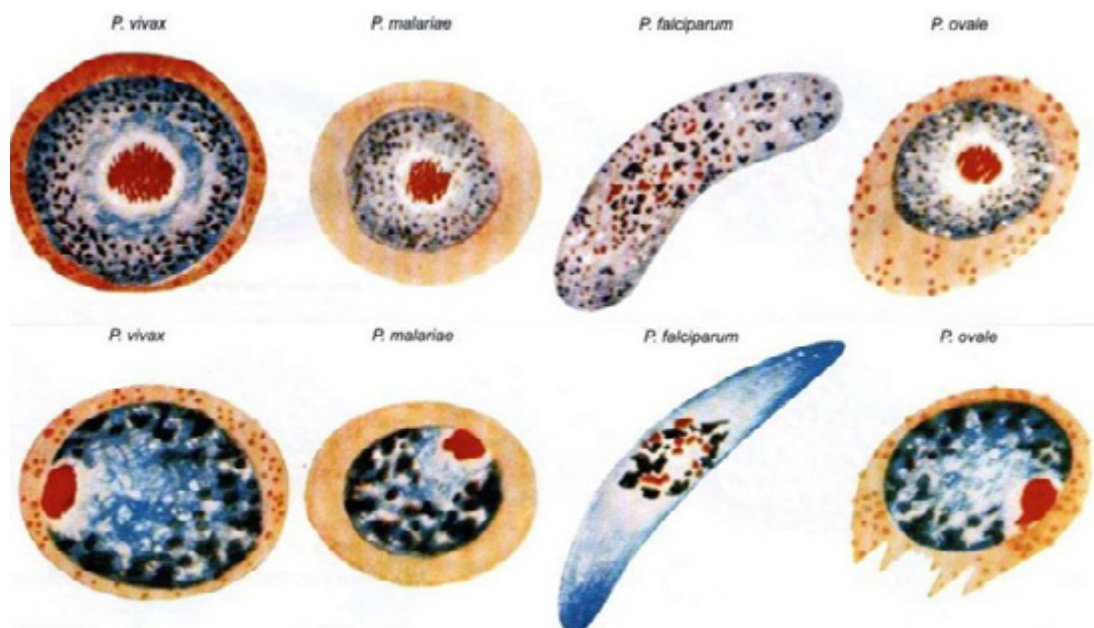


Figura 27. Stadiul de microgametocit (1 rând) și macrogametocit (rândul 2) la diferite specii ale plasmodiului malaric
(sursa: P.L. Chiodini, 2001)

7.1.5. Algoritmul de examinare a frotiurilor de sânge la malarie

Microscopia preparatelor se efectuează în sistemul de imersie (10x100) și constă din 3 etape:

1. Determinarea prezenței plasmodiului malaric – se efectuează la microscopia picăturii groase, deoarece în ea concentrația paraziților este mai mare: un câmp optic

- În picătură se egalează cu 30-50 c/o ale frotiului subțire. Astfel este mai mare probabilitatea identificării parazitului, mai cu seamă în cazurile cu un grad redus de parazitemie.
2. Diferențierea speciei plasmodiului (dacă prima etapă este pozitivă) - se efectuează la microscopia frotiului subțire, unde plasmodiul nu este deteriorat și se pot evidenția mai bine particularitățile lui morfologice, în plus putem urmări și modificările eritrocitelor parazitare, acolo unde ele pot fi prezente.
 3. Determinarea gradului de parazitemie.

7.1.6. Algoritmul de examinare a frotiurilor cu picături groase

Mai întâi se evaluează calitatea pregătirii și colorării preparatului. În cazul în care calitatea picăturilor groase este rea, testul de sânge trebuie repetat imediat. Se alege un loc pentru vizionare, îndepărtându-se de la marginea picăturii la aproximativ 1/3 din rază ei. Trebuie examinate ambele picături. Se efectuează deplasări transversale și longitudinale, astfel încât să se examineze nu mai puțin de 100 câmpuri optice în fiecare picătură (fig. 28). În cazul în care este probabil ca un pacient să aibă malarie și nu se detectează paraziți, este mai bine să se îmbunătățească procedura de detectare a paraziților prin vizualizarea succesivă a mai multor picături decât vizualizarea îndelungată a aceleiași picături. Este imposibil să se unifice timpul de vizualizare a unei picături groase, deoarece depinde de experiența microscopistului, de calitatea preparatului etc.



Figura 28. Abordarea sistematică a examinării picăturii groase de sânge
(sursa: <https://microbeonline.com/wp-content/uploads/2010/04/Plasmodium>)

În cazul în care în picătura groasă se găsește un singur parazit în stadiul de inel, identitatea speciei este dificil de determinat. Microscopia frotiului subțire în acest caz nu are sens. Răspunsul va fi scris: S-a depistat un singur merozoit inelar „*Plasmodium spp*”. Următorul pas va fi testarea repetată a sângelui în timp cât posibil mai scurt.

Preparatul este considerat negativ în cazul în care nu se detectează paraziți după examinarea a 100 de câmpuri optice ale „picăturii groase”.

7.1.7. Algoritmul de examinare a frotiului subțire

Examinarea frotiului subțire se efectuează doar în cazul în care plasmodiul malaric a fost depistat în picătura groasă. La examinarea frotiului subțire se va examina zona în care globulele roșii sunt dispuse într-un singur strat (festația), și zona adiacentă acesteia, așa-numita coadă a preparatului (fig. 29).



Figura 29. Abordarea sistematică a examinării frotiurilor subțiri de sânge
(sursa: <https://microbeonline.com/wp-content/uploads/2010/04/Plasmodium>)

Examinarea frotiului subțire permite diferențierea mai sigură a speciei de plasmodiu, dat fiind faptul că în frotiu paraziții sunt întregi și pot fi diferențiați în baza particularităților morfologice, în plus se pot vizualiza și schimbările hematiilor afectate, în cazul când ele sunt prezente.



Important: *Un diagnostic negativ nu poate fi considerat fiabil dacă se examinează doar un frotiu subțire.*

În cazul în care rezultatul inițial este negativ, dar există o probabilitate ridicată (indicii anamnestici, epidemiologici, clinici) ca pacientul să aibă malarie, sângele este testat din nou după 6-12-24 de ore.

Dacă se detectează o structură asemănătoare unui parazit cu citoplasmă albastră și nucleu roșu-vișiniu, se va corela dimensiunea acestuia cu cea a leucocitelor (toate stadiile parazitului sunt mai mici, doar mărimea trofozoizilor adulți, schizontilor și gametociților *P. vivax* se apropie de dimensiunea nucleului limfocitelor mici). Odată ce parazitul a fost detectat, examinarea preparatului trebuie continuată. Dacă se găsește o singură structură suspectă, recoltarea de sânge trebuie repetată la 6-12-24 ore.

7.1.8. Morfologia plasmodiului în frotiul subțire de sânge

P. vivax – Merozoizii pătrunși în hematii se transformă în trofozoizi. Trofozoizii tineri au formă inelară și ocupă 1/3-1/4 din eritrocit. Nucleul vișiniu este compact, citoplasma culoare liliachie, se situează inelar în jurul vacuolei. Pe măsură ce crește, citoplasma își mărește volumul, devine ameboidă datorită imitării unor „pseudopode”.

Trofozoizii semimaturi au primit denumirea trofozoizi ameboidi grație formei neregulare. Ocupă mai bine de jumătate de eritrocit. Unii mai conțin vacuola, însă e mai mică. În citoplasmă apare un pigment cafeniu închis (rezultatul asimilării hemoglobinei de către parazit). Trofozoitul matur are forma ovală, compactă. Pseudopodele dispar, vacuola e mai mică sau lipsește, nucleul e puțin mai mare, cantitatea pigmentului sporește.

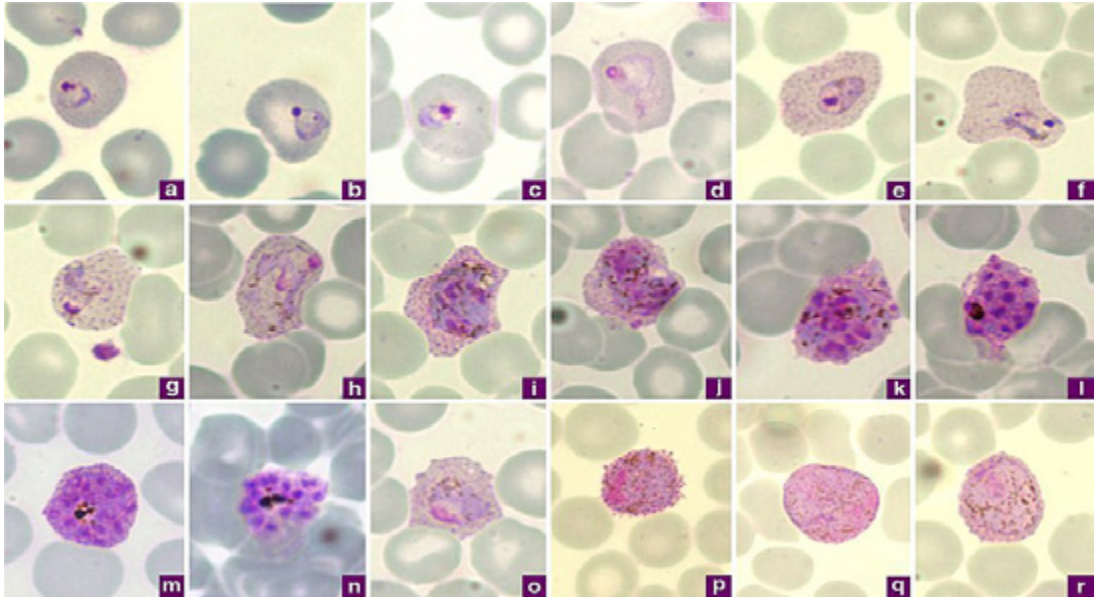


Figura 30. *Plasmodium vivax* în frotiuri colorate după Gimsa: a, b –forme inelare; c–e trofozoți tineri, f–h trofozoți ameboizi; i- schizont tânăr, j-l schizonti în creștere, m – schizont matur; n –morulă; o – gametocit tânăr, p- macrogameticit; q- r- microgameticite (Sursa: Jean-Marc Chavatte et al., 2015)

Trofozoitul matur ocupă aproape tot eritrocitul. Schizotul se caracterizează prin divizarea nucleului, mai apoi și a citoplasmei. La schizont nucleele sunt riguroase (în fază de divizare). Morula conține până la 18 merozoizi. Se văd nucleele mici, compacte lângă care aderă o buchiță de citoplasmă albastră. Merozoizii au o așezare haotică, pigmentul constituie o îngrămădire situată excentric. Gametociții feminini sunt rotunzi sau ovali, mai mari ca trofozoizii maturi. Uneori pot fi confundați cu ultimii. Nucleul vișiniu compact, citoplasma albastră și conține pigmentul împrăștiat uniform. Gametociții masculini sunt comparativ mai mici, citoplasma albastru deschis, nucleul riguros, palid. Pigmentația este mai abundentă și de obicei e situată în grămăjoare (fig. 30).

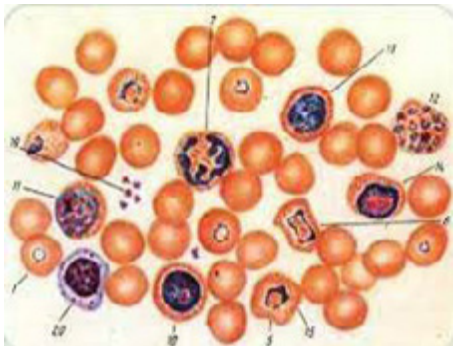


Figura 31. Aspectul frotiului sanguin la *P. vivax*

Pentru invaziile cu grad înalt de parazitemie e caracteristică că se pot întâlni câte 2-3 paraziți într-un eritrocit. Hematiile afectate se măresc în dimensiuni, devin mai palide, în ele apare o granulație deasă și mărunță, cafenie – granulația Schüfner. În sângele periferic, de obicei, întâlnim toate stadiile de dezvoltare a parazitului (fig. 30).

P. malariae Stadiile inelare sunt identice cu *P. vivax*. Trofozoizii sânt compacti, vacuola repede dispare. Uneori iau forma de bandă care se întinde de la o margine la alta a celulei (fig. 32).

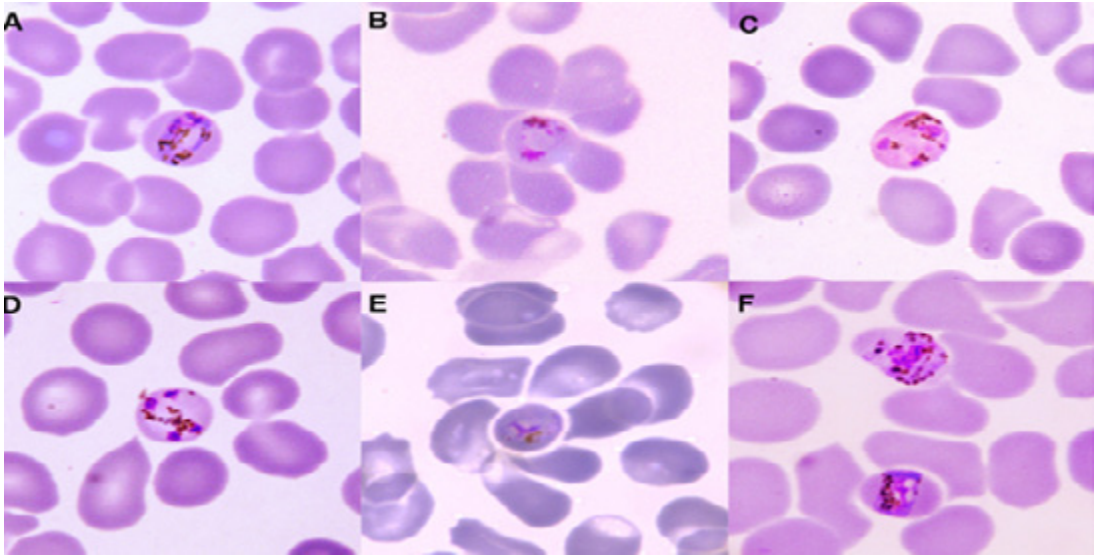


Figura 32. A-F - Trofozoizi de *P. malariae*
(Sursa: W. Rahman et al., 2010)

Pigmentul este maro - închis sau negru și se aglomerează la o extremitate a benzii, opusă celei la care se situează nucleul. Așa forme se întâlnesc mai des la marginea frotiului, unde sângele se usucă mai repede și paraziții nu dovedesc sa-și schimbe configurația. Stadiile inelare sunt identice cu *P. vivax*. La stadiul de schizont pigmentul se concentrează în centru. Morula conține 6 - 12 merozoizi așezați sub formă de rozetă în jurul grămezii de pigment. Gamonții sunt rotunzi și se aseamănă cu *P. vivax*, însă sunt mai mici în dimensiuni. La invaziile cu grad înalt de parazitemie se pot întâlni câte 2 paraziți într-un eritrocit. În sângele periferic întâlnim toate stadiile parazitului (fig. 32), însă una din ele evident predomină în funcție de perioada de recoltare a sângelui (după acces, înainte sau în timpul lui).

P. falciparum - Inelul este mic, filiform, cu o citoplasmă subțire, cu un nucleu mare și o vacuolă. Ocupă 1/5-1/6 din eritrocit. Nucleul poate fi dublu (prezența cariosomei), astfel că parazitul are forma unei potcoave. Pentru malaria tropicală este specific faptul că primele 8-10 zile de boală în sângele periferic circulă numai stadiile inelare. Trofozoizii, pe măsură ce se maturizează, sunt sechestrați în capilarele organelor interne, cum ar fi inima, creierul,

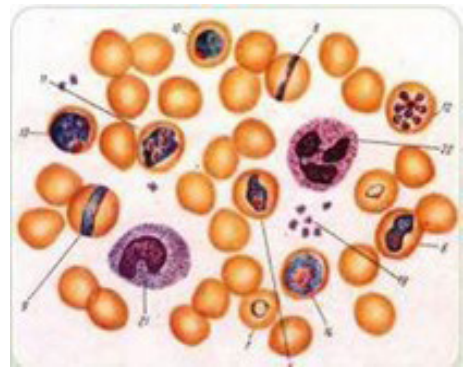


Figura 33 Aspectul frotiului sanguin la *P. malariae*

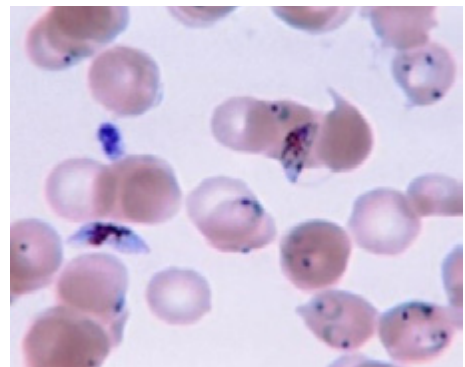


Figura 34. *P. falciparum*: merozoizi și gametociți
(sursa: John F. Fisher, 2021)

splina, mușchii scheletici și placenta, unde își finalizează dezvoltarea. Ca urmare, paraziții în curs de maturizare, de obicei, nu sunt prezenți în circulația periferică.

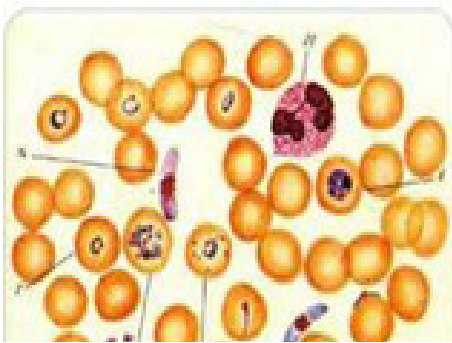


Figura 35 Aspectul frotiului sanguin la *P. falciparum*

Apariția stadiilor asexuate mature (trofozoizi mai mari și schizonti) în circulația periferică indică creșterea severității bolii. Morula conține până la 24 merozoizi mici, așezați haotic în jurul pigmentului. Gametocitogeneza se desfășoară, de asemenea, în sechestrare. După 8-10 zile în sângele periferic apar gamonții care au o formă semilunară, ajung mai mari ca hematia în care s-au dezvoltat. Aceștia persistă în sânge până la 2 luni și mai mult. Gamontul masculin are un nucleu mare, riguros, palid, pigmentul este situat pe toată citoplasma în îngrămădiri sau se stratifică pe nucleu, el este mai scurt, mai deschis la culoare, capetele sunt rotunjite. Gamonții feminini sunt mai lungi, cu capetele mai rotunjite. Gamonții feminini sunt mai lungi, cu capetele mai ascuțite și mai încovoiate, nucleul mai compact, pigmentul situat în jurul nucleului. Dacă boala trece în faza de recăderi – dispar și inelele și în sângele periferic circulă numai gamonții. Hematiile afectate de *P. falciparum* nu-și schimbă dimensiunile și nici forma. La o colorație mai prelungită poate fi observată pigmentația Maurer (pete de culoare violetă, mari și rare).

Gamonții masculini sunt mai lungi, cu capetele mai rotunjite. Gamonții feminini sunt mai lungi, cu capetele mai ascuțite și mai încovoiate, nucleul mai compact, pigmentul situat în jurul nucleului. Dacă boala trece în faza de recăderi – dispar și inelele și în sângele periferic circulă numai gamonții. Hematiile afectate de *P. falciparum* nu-și schimbă dimensiunile și nici forma. La o colorație mai prelungită poate fi observată pigmentația Maurer (pete de culoare violetă, mari și rare).

P. ovale Evoluția acestei specii în eritrocit este asemănătoare celei de la *P. vivax*. Hematia afectată își mărește atât dimensiunea, precum și forma - devine ovală și cu margini franjurate (30% din hematiile parazitare). Formele inelare sunt mai mari, ocupă 1/2 -1/3 din eritrocit.

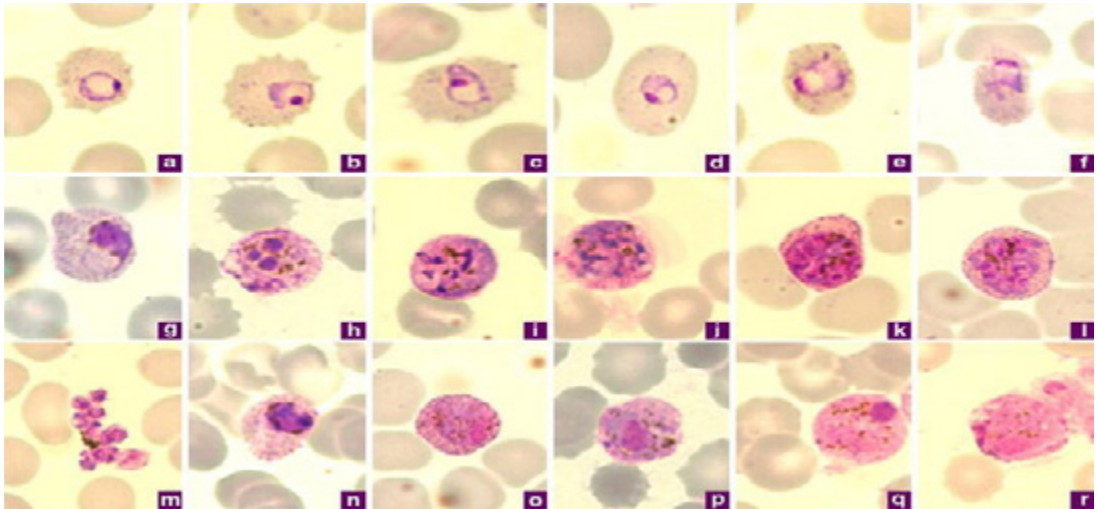


Figura 36. *Plasmodium ovale* în frotiuri colorate după Gimsa: a-c forme inelare; d, e - trofozoizi tineri; f - trofozoit; g - trofozoit matur; h - schizont tânăr; i-k schizont în creștere; l - morulă; m - ruperea morulei; n - gametocit tânăr; o, p - macrogametocite în creștere, q - macrogametocit; r - microgametocit.

(Sursa: Melissa S. Phuong et al., 2016)

Pentru această specie mai este caracteristic că putem găsi câte 2 paraziți într-un eritrocit chiar și la o invazie joasă. Trofozoizii maturi și schizonții se aseamănă cu cei la *P. vivax*. Morula conține 8-12 merozoizi mari, așezați haotic în jurul unei grămezi de pigment. Gamonții sunt mari și rotunzi ca și la *P. vivax*. În hematiile afectate pot fi observate niște granule mari, rare, violete – granulația James. În sângele periferic întâlnim toate stadiile de dezvoltare a parazitului (fig. 36).

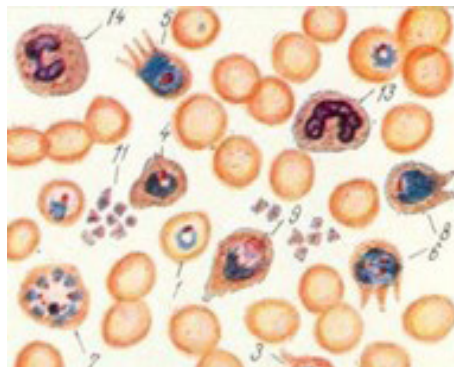


Figura 37. Aspectul frotiului sanguin la *P. ovale*

7.1.9. Aspectul plasmodiului malaric în "picătura groasă" de sânge

În procesul colorării picăturii groase de sânge hematiile se hemolizează. Eritrocitele mature dispar, alte elemente figurate suferă unele schimbări. Leucocitele des își pierd citoplasma, rămânând numai nucleele. Aceasta se referă mai cu seamă la limfocitele mici. Nucleele leucocitelor segmentate deseori se rup, fragmentele lor fiind situate separat, însă ele se recunosc ușor după colorația lor violetă închisă. Eozinofilele se recunosc ușor grație granulației mășcate și culorii oranj. Trombocitele au tendința de a se situa în îngrămădiri, care uneori greșit pot fi confundate cu morula; de ultimele le deosebim prin lipsa nucleelor și dimensiunilor diferite. În picătura groasă paraziții de obicei sunt mai mici și mai compacti decât în frotiul subțire, deoarece formațiunile compacte se strâng și mai mult iar cei ce au porțiuni subțiri - se rup. Eritrocitele neafectate dispar fără urme. Cele ce conțin elemente azurofile (spre exemplu granulația Schüffner) foarte des se păstrează parțial sub formă de „umbre” de culoare roză. Acest fenomen se observă bine la colorația corectă (pH 7,0-7,2 și concentrația necesară de azur în colorant). Uneori aceste „umbre” lipsesc în centrul frotiului și se observă mai bine la periferii. Rămășițele eritrocitelor nu trebuie confundate cu rămășițele reticulovitelor, culoarea cărora e albastră, nu roză.

P. vivax În picătura groasă inelele rar își păstrează forma, mai des ele se rup. Se observă bine nucleul compact lângă care aderă o bucățică de citoplasmă sub formă de virgulă, semnul exclamării, ghemuleț rotund sau triunghiular. Trofozoizii ameboizi se rup și se prezintă sub formă de 2-3 ghemulețe separate, situate în jurul nucleului.

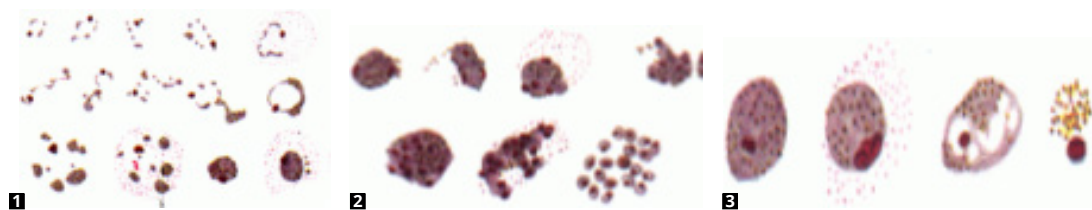


Figura 38. Aspectul *P. vivax* în picătura groasă de sânge: 1- merozoizi și trofozoizi; 2 - schizonți și morule; 3 - gametociți

(sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

Cei maturi își păstrează forma însă sânt mai mici. Celelalte stadii (schizonții, morula, gamonții) nu suferă schimbări. La *P. vivax* în picătura groasă de sânge putem găsi rămășițe de eritrocite afectate (umbre) de culoare roză pală, uneori cu granulație Schüffner.

P. malariae Trofozoiții tineri (inelari) de obicei se rup și se nu se diferențiază de *P. vivax*.

Cei semilunari și maturi se prezintă sub formă rotundă sau puțin ovală, compacti. Nucleul se observă greu pe fundalul citoplazmei colorate intens albastru. Pigmentul la fel se observă greu. Schizonții și morula nu suferă schimbări. Gamonții sunt rotunzi, compacti, intensiv colorați, ceia ce face dificil de văzut nucleul și caracterul pigmentului. Formele de panglică a trofozoiților în picătura groasă lipsesc. „Umbrele” de eritrocite la această specie nu se păstrează.

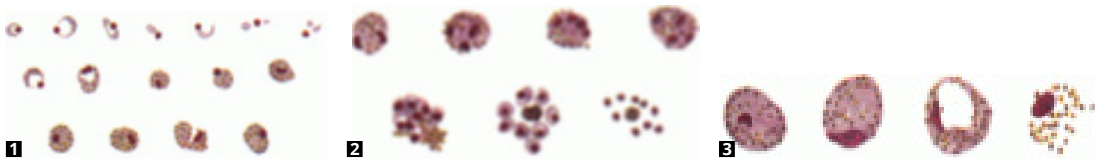


Figura 39. Aspectul *P. malariae* în picătura groasă de sânge:
1 - meroszoizi și trofozoizi; 2 - schizonți și morule; 3 - gametociți
(sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

P. ovale – inelul de obicei se rupe și se prezintă sub formă de ghemuleț (citoplasma) albastru situat lângă nucleul vișiniu. Celelalte stadii își păstrează morfologia. În preparatele colorate corect se păstrează „umbre” de eritrocite afectate de culoare roză pal, însă mai pronunțate ca la *P. vivax*, cu granulația James.

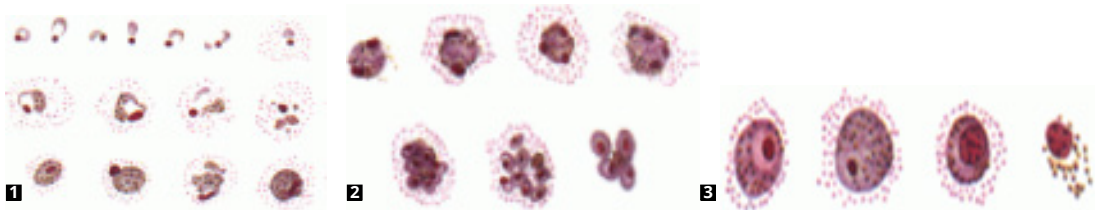


Figura 40. Aspectul *P. ovale* în picătura groasă de sânge:
1 - meroszoizi și trofozoizi; 2 - schizonți și morule; 3 - gametociți
(sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

P. falciparum – inelele, practic, nu-și păstrează forma nicicând, deoarece sunt fine. Se prezintă sub formă de virgulă, semnul exclamării, ghemulețe mici. Eritrocitele afectate se hemolizează, rămășițele practic nu se întâlnesc. Trofozoiții maturi și schizonții au formă rotundă sau ovală, sânt compacti, bine conturați și se aseamănă cu *P. malariae*, însă se deosebesc prin așezarea pigmentului într-o singură grămăjoară. Gamonții își păstrează bine morfologia, dar sunt mai mici. Cei feminini în mijlocul picăturii pot fi rotunzi, ceia ce-i face asemănători cu trofozoitul matur. Se deosebesc de ultimul prin așezarea pigmentului în jurul nucleului.



Figura 41. Aspectul *P. falciparum* în picătura groasă de sânge:
 1- merozoiziți și trofozoiziți; 2 - schizonti și morule; 3 – gametociți
 (sursa: Manual for the laboratory diagnosis of malaria, 2020)

7.1.10. Tactica diferențierii speciilor de plasmodiu

Cazurile în care toți paraziții identificați în frotiul gros sunt în stadiul de inel, sunt specifice pentru *P. falciparum*. Începând cu a 8-10-a zi de boală, concomitent cu inelele sunt depistați și gametociții sub formă de semilună. La o parazitemie foarte înaltă, în sângele periferic apar stadii intermediare de dezvoltare, trofozoiziți și schizonti. Ocazional, pot apărea trofozoiziți unici și la o concentrație mică a inelelor de *P. falciparum* la persoanele cu imunitate relativă (rezidenți din zonele hiperendemice).

Tabelul 4. Diferențierea speciilor pe plasmodiu în frotiuri subțiri și picătura groasă

Diferențierea speciilor pe plasmodiu în frotiuri subțiri				
Caracteristica	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Dimensiunea eritrocitului	Fără schimbări	Mărită	Mărită	Fără schimbări
Forma eritrocitului	Rotundă	Rotundă, uneori neregulată	Adesea ovală, festonată	Rotundă
Pigmentația	Uneori, Maurer	Schüffner	Games	Uneori, Ziemann
Forma trofozoitului	Inel mic, finuț	Inel mare, ameboid	Inel mare, compact	Inel mic, compact
Granulele de cromatină	Deseori duble	Unice	Unice	Unice
Schizontii maturi	12-24 (media 18) merozoiziți așezați haotic	12-18 (media 14) merozoiziți, așezați haotic	6-12(media 8) merozoiziți, așezați haotic	6-12 (media 8) merozoiziți, deseori sub formă de rozetă
Gametociții	Alungiți, forma de banană	Rotunzi, mari	Rotunzi, mari	Rotunzi, compacți

Diferențierea speciilor pe plasmodiu în picătura groasă				
Caracteristica	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Merozoizii	De obicei rămășițe (virgule, semnul exclamării)	Deseori parțial distruse	Frecvent nemodificați	Deseori parțial distruse
Trofozoizii	Foarte rar	Neregulați, bucăți de citoplasmă în jurul nucleului	De obicei compacti și mari	De obicei compacti și mici
Rămășițe eritrocite pigmentate	-	+	+	-
Schizonti vizibili	Foarte rar	Deseori	Deseori	Deseori
Gametociți vizibili	După 8-10 zile de boală	De obicei	De obicei	De obicei

În cazul când în picătura groasă sunt detectați paraziții în diferite stadii de dezvoltare, mulți dintre ei cu citoplasma fragmentată, trofozoizii au contururi neregulate, iar la cei care se divid structura internă este greu de distins și, uneori, se păstrează rămășițe ale eritrocitelor afectate, cu granulație azurofilă abundentă, în special de-a lungul marginii picăturii groase – este probabil să fie *P. vivax*. Pentru a clarifica cu siguranță identitatea speciei, trebuie examinat frotiul subțire. Într-un frotiu subțire se face diagnosticul diferențial cu *P. ovale*, luându-se în considerare că la *P. ovale* trofozoizii sunt compacti, morula conține mai puțini merozoizi, în plus se va lua în considerație și modificarea formei eritrocitelor parazitare (ovale, festonate, prezența granulației James). Nu mai puțin important este și istoricul geografic, ținând cont de faptul că *P. vivax* este extrem de rar în Africa tropicală (cu excepția unor țări din Africa de Est, cum ar fi Etiopia, Somalia, Sudan și Madagascar). În schimb, *P. ovale* nu se întâlnește în afara Africii tropicale, cu excepția unor apariții extrem de rare în Asia de Sud-Est și pe insula Noua-Guinee.

În cazul în care concentrația de paraziți este mică, persistă adesea un singur stadiu de dezvoltare: fie trofozoizi mari în formă de inel cu nuclee relativ mari, sau trofozoizi cu citoplasmă slab fragmentată, paraziții maturi au contururi regulate, pigmentul abundent, schizontii maturi conțin mai puțini merozoizi decât cei de *P. vivax* și *P. falciparum* – se presupune a fi *P. ovale* sau *P. malariae*. Atunci când se examinează un frotiu subțire, *P. ovale* poate prezenta eritrocite mărite, cu granulația James, unele dintre eritrocitele afectate sunt ovale, festonate, în schizontul matur pigmentul se află excentric. În cazul *P. malariae*, eritrocitele afectate nu sunt mărite și pot chiar să fie comprimate, în schizontul matur pigmentul este localizat central. Aceste două specii sunt mai puțin frecvente decât *P. vivax* și *P. falciparum*.

La exprimarea rezultatului se va indica nu numai denumirea speciei, dar și a stadiilor evolutive ale parazitului care au fost identificate; ele se va nota prin minuscula literei cu care se începe cuvântul. Spre exemplu: trofozoit- „t”, schizont – „s”, gametocit – „g”.

7.1.11. Modificările în morfologia parazitului și eritrocitelor afectate ce apar în timpul preparării și colorării frotiurilor sanguine

Pregătirea și colorarea incorectă a preparatelor de sânge pot provoca anomalii în morfologia clasică a paraziților și complică diagnosticul. La uscarea lentă a preparatului în condiții de temperatură și umiditate ridicate, gametocitele *P. falciparum* pot lua o formă rotunjită, deoarece începe procesul sexual de dezvoltare, care, în mod natural, are loc în stomacul țânțarului. Astfel de forme pot fi identificate în mod eronat ca gametocite ale altor specii de plasmodiu, care se caracterizează printr-o formă rotunjită. Cu toate acestea, în gametocitele rotunjite ale *P. falciparum* se păstrează interpoziția tipică a nucleului și a pigmentului: nucleul fiind amplasat în centrul celulei și înconjurat de pigment, periferiile fiind libere. La colorarea unui frotiu subțire cu colorant pe apă cu reacție acidă, nu este detectată granulația Schüffner, iar în picătura groasă acest lucru împiedică hemoliza completă nu numai a eritrocitelor afectate, ci și a celor neafectate.

7.1.12. Modificări ale morfologiei paraziților asociate cu expunerea la preparatele chimioterapeutice

Deseori pacienții solicită tratament nu la primele simptome de malarie, ci după ce deja au luat preparate chimioterapeutice cu diferite grade de acțiune antimalarică. Acestea includ medicamente utilizate în mod normal pentru infecția malarică și adesea folosite de pacienți pentru autotratament. Printre acestea se numără medicamentele antimalarice utilizate în mod obișnuit pentru automedicație de către pacienți, precum și sulfonamidele, tetraciclinele, utilizate pentru automedicație, presupunând infecții respiratorii acute sau afecțiuni similare, sau conform prescripțiilor medicilor care au stabilit un diagnostic greșit. Utilizarea chimiopreparatelor provoacă modificări în morfologia parazitului. Modificările apărute în stadiile inițiale ale expunerii la medicament pot face dificilă identificarea agentului patogen, iar în stadiile ulterioare, din cauza degradării morfologice a parazitului, poate chiar să nu permită stabilirea unui diagnostic parazitologic. Diferitele tipuri de leziuni în nucleul și citoplasmă, a proprietăților lor tinctoriale, modificările pigmentului etc. sunt detectate prin colorația Giemsa. Acestea se disting clar în primul rând la *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae*.

Atunci când este expunere la delagil (chloroquine), care acționează în principal asupra celulelor în creștere în cazul formelor asexuate, modificările sesizabile apar la 1-2 ore după începerea tratamentului, fiind în creștere progresivă. În primul rând, se modifică caracterul pigmentului: granulele se agregă în grupuri separate, se picnotizează, apoi dispar din citoplasmă. La toate etapele de vârstă, nucleul trece prin picnoză (compactare), mai pronunțat la trofozoizii inelari juvenili. Citoplasma trofozoizilor inelari se îngroașă în jurul nucleului și apoi dispare treptat, începând de la periferie. După dispariția citoplasmei dispare și nucleul acestuia. Citoplasma la trofozoizii în curs de dezvoltare și maturi se vacuolizează, se subție, apar multiple luminescențe; la fel ca în cazul trofozoizilor inelari, citoplasma treptat dispare de la periferia parazitului. Formele sexuate, pentru care delagilul este inefficient, suferă o degradare naturală și persistă încă 24-72 de ore după aplicarea remediei. În timpul degradării, gametociții de *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae*, suferă o deformare celulară. Pigmentul se adună în granule mari, nucleul devine mai difuz și mai deschis la culoare. Din citoplasmă inițial dispare pigmentul, urmat de nucleu; rămâne doar citoplasma subțire cu multiple luminescențe, apoi dispare și citoplasma.

Depistarea gametocitelor degradați morfologic incomplet poate duce la o presupunere falsă de dezvoltare continuă a stadiilor asexuate ale parazitului.

În cazul expunerii la sulfonamide, (Pyrimethaminum) și la combinațiile acestora (Sulfadoxinum+ Pyrimethaminum), precum și tetracicline, care acționează asupra procesului de fisiune a nucleului, se observă un tip opus de modificare a morfologiei parazitului. Numărul granulelor de pigment crește. Nucleul devine difuz, mai deschis la culoare, se dezintegrează în mase separate de cromatină și ulterior dispare din celula parazitată. Apoi dispare citoplasma. Pigmentul, așezat pe un fundal incolor, dispare ultimul. După expunere la aceste preparate, datorită modificărilor inițiale a nucleului, citoplasmei și intensității pigmentului, *P. vivax* sau *P. ovale* poate fi eronat diagnosticat ca fiind *P. malariae* (în cazul în care nu se va lua în considerare aspectul eritrocitelor afectate și posibilitatea modificărilor morfologice a parazitului ca urmare a expunerii anterioare la medicamentele în cauză).

7.1.13. Erori comise în procesul de diagnosticare

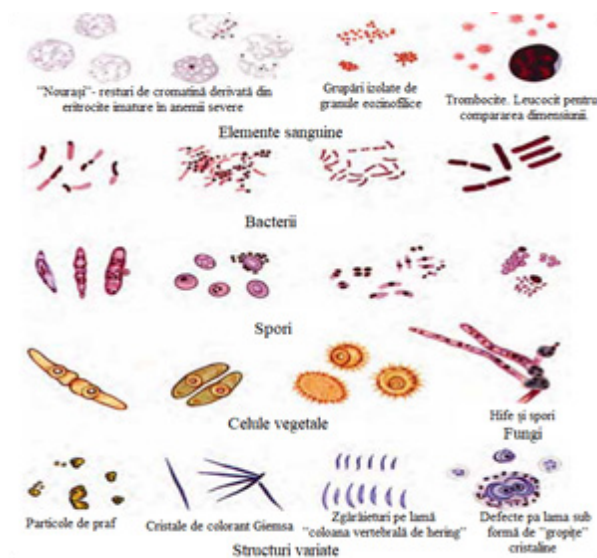


Figura 42 Artefacte și contaminanți care pot cauza confuzii în procesul microscopic

Paraziții malarici uneori pot fi confundați cu elementele figurate ale sângelui, precum și cu diverși contaminanți. Cel mai frecvent parazitul este simulat de un trombocit care se stratifică pe un eritrocit (în frotiul subțire) sau pe un reticulocit rezidual într-o picătură groasă. Grupurile de trombocite pot fi confundate cu un schizont. Eritroblaștii sau eritrocitele cu reziduuri nucleare, corpusculii Jolly sau inelele Kebot pot fi, de asemenea, confundate cu eritrocitele afectate. Bacteriile de pe degetul insuficient prelucrat al pacientului pot să prolifereze în preparatul care se usucă și să formeze colonii. O bună igienă personală din partea

pacientului și utilizarea echipamentului de protecție de către lucrătorul medical vor contribui la prevenirea acestei probleme.

Un mod sigur de a evita apariția fungilor pe lame este de a se asigura că lamelele înainte de utilizare sunt bine curățate, învelite și sunt depozitate într-un loc uscat. Se recomandă să se păstreze în amestec Nikiforov, fapt ce asigură și o bună degresare. Polenul și spori din aer se depun cu ușurință pe frotiurile de sânge proaspăt realizate, încă umede, mai ales primăvara și vara (perioada de fluorescență a anului).

În cazul în care spori se depun înainte ca frotiul de sânge să se usuce, acestea pot prelua frotiul, provocând și mai multă confuzie la examinare. Uscarea frotiurilor de sânge

Într-o tavă acoperită sau într-o cutie de diapozitive va ajuta la evitarea acestui tip de contaminare.

Uneori, zgârieturile de pe lamă, așa-numite „coloana vertebrală de hering” sunt confundate cu gametociții de *P. falciparum*. Cu paraziții malarici pot fi confundate celulele protozoarelor flagelate, blastosporii și pseudomiceliul fungic, care se pot înmulți în soluțiile vechi de vopsea și de tampon, mai ales pe vreme caldă.

7.1.14. Determinarea gradului de parazitemie

Fără cuantificare, diagnosticul „malaria” este incomplet. Determinarea gradului de parazitemie este necesară pentru evaluarea pronosticului clinic, monitorizarea cursului tratamentului și pentru a clarifica cauzele posibilelor erori comise la nivel de diagnostic primar. La estimarea intensității parazitemiei, se numără separat numărul de gametociți și formele asexuate doar pentru *P. falciparum*, pentru celelalte specii - împreună.

Intensitatea parazitemiei este estimată folosind una dintre următoarele metode:

- a) Calcularea intensității parazitemiei într-un μl sânge în picătura groasă:

Numărul de paraziți este numărat în raport cu un anumit număr de leucocite. Dacă se găsesc 10 sau mai mulți paraziți la 200 leucocite, numărătoarea se încheie. În cazul în care se detectează 9 sau mai puțini paraziți la 200 leucocite, se continuă numărarea pentru a determina numărul de paraziți la 500 de leucocite. Dacă se detectează paraziți unici, se va efectua numărarea la 1.000 de leucocite. În cazul în care nu se cunoaște numărul de leucocite la pacient, se presupune în mod convențional că numărul acestora este de 8000/ μl .

Numărul de paraziți din 1 μl de sânge se determină cu ajutorul următoarelor date din formula:

$$\text{Nr. paraziți}/\mu\text{l} = \frac{\text{„Nr.paraziților numărați”}}{\text{„Nr.leucocitelor supuse numărării”}} \times \text{Nr. leucocitelor}/\mu\text{l sânge}$$

Exemplu: S-au numărat 650 paraziți în 200 de leucocite, iar numărul de leucocite la pacient este de 8000/ μl

$$\text{Nr. paraziți}/\mu\text{l} = \frac{650}{200} \times 8000 = 26.000/\mu\text{l sânge}$$

Exemplu de scriere a unui rezultat pozitiv la malaria: S-a depistat *P. falciparum*, m. (26.000/ μl)

- b) Evaluarea orientativă a parazitemiei pe scara logaritmică („metoda plusurilor”)

Avantajul constă în faptul că este ușor de realizat, dar este mai puțin precisă, motiv din care mai puțin se recomandă și nu se va utiliza pentru determinarea eficacității tratamentului. La pacienții spitalizați trebuie să se utilizeze metode cantitative precise. Se determină vizual, în locurile mai abundente ale picăturii groase, după numărul mediu de paraziți vizualizați. Se indică de la “+” până la “+++++”.

Tabelul 5. Determinarea vizuală a gradului de parazitemie

Gradul de parazitemie	Numărul de paraziți vizualizați în locurile mai abundente ale picăturii groase de sânge
+	1-10 paraziți în 100 c/o
++	11-100 paraziți în 100 c/o
+++	1-10 paraziți în 1 c/o
++++	>10 paraziți în 1 c/o
+++++	>100 paraziți în 1 c/o

Evaluarea numărului de paraziți va fi: (1+) - foarte puțini paraziți; (2+) - puțini paraziți, (3+) - paraziții sunt prezenți în aproape toate c/o, (4+) - paraziții sunt numeroși, dar se pot număra; (5+) - paraziții sunt atât de mulți încât acoperă tot câmpul optic și nu pot fi numărați.

Exemple de scriere a unui rezultat pozitiv la malarie: S-a depistat *P. falciparum*, m. (+++)
S-a depistat *P. vivax*, m.t.s.g. (+++)

c) Evaluarea intensității parazitemiei pe frotiuri subțiri în 1 μ l de sânge

Această metodă necesită determinarea prealabilă a numărului mediu de eritrocite prezente în câmpul microscopic. Se numără numărul de paraziți asexuați în cel puțin 25 de câmpuri optice. Numărul mediu de eritrocite în câmpul microscopic este de aproximativ 200, astfel încât numărul total de eritrocite numărate în 25 de câmpuri este de aproximativ 5000 (200 x 25).

În cazul în care hemogramă nu este disponibilă, se presupune că numărul de globule roșii/ μ l este de 5 000 000 pentru bărbați și 4.500.000 pentru femei.

Determinarea numărului de paraziți în 1 μ l de sânge se face folosind formula:

$$\text{Nr. paraziți } /\mu\text{l} = \frac{\text{Nr.paraziților numărați}}{\text{Nr.eritrocitelor supuse numărării}} \times \text{Nr. eritrocitelor}/\mu\text{l sânge}$$

Exemplu: S-au numărat 50 paraziți în 5000 de eritrocite (25 de c/o), iar numărul de eritrocite/ μ l = 5 000000 (pacient de sex masculin).

$$\text{Nr. paraziți}/\mu\text{l} = \frac{50}{5000} \times 5\,000\,000 = 50.000/\mu\text{l sânge}$$

Exemplu de scriere a unui rezultat pozitiv la malarie: S-a depistat *P. falciparum*, m. (50.000/ μ l)

d) Evaluarea intensității parazitemiei pe frotiuri subțiri în procentul de eritrocite afectate

Această metodă va indica procentul de eritrocite care sunt infectate de paraziții malarici. Procentul de eritrocite infectate se determină prin numărarea eritrocitelor vizualizate și cel al eritrocitelor parazitare. Această metodă de cuantificare este utilă doar în cazul unei parazitarii ridicate. Deoarece examinarea unui frotiu subțire durează de aproape 10 ori mai mult timp decât pentru a examina o picătură grosă, această metodă nu se recomandă în cazul examinărilor de rutină a frotiurilor subțiri.

Se numără numărul de eritrocite parazite (forme asexuate) prezente în 25 de câmpuri microscopice și se împarte la numărul total de eritrocite prezente în aceste câmpuri (aproximativ 5.000) și se înmulțește cu 100.

Calculul se efectuează după formula:

$$\% \text{ parazitarii} = \frac{\text{„Nr.paraziților numărați”}}{\text{„Nr.eritrocitelor supuse numărării”}} \times 100$$

Exemplu: S-au numărat 100 paraziți asexuați în 5000 de eritrocite (25 de c/o).

$$\% \text{ parazitarii} = \frac{100}{5000} \times 100 = 2\%$$

În acest exemplu 2% de eritrocite sunt afectate cu forme asexuate de *P. falciparum*

Controlul calității diagnosticului depinde de:

- Respectarea standardelor
- Disponibilitatea consumabilelor, a echipamentelor, a infrastructurii
- Starea microscopului
- Gradul de profesionalism a personalului de laborator și supravegherea regulată
- Calitatea reagenților și a coloranților
- Sarcina de lucru, capacitățile tehnice și tipul de tehnici utilizat



IMPORTANT! Este posibil ca personalul clinic să ignore anamneza epidemiologică a pacientului și să nu scoată în evidență o recentă călătorie într-o zonă endemică, astfel să nu aprecieze că în diagnosticul diferențial la un pacient febril cu trombocitopenie inexplicabilă, trebuie să se solicite testarea la malarie. În aceste cazuri personalul de laborator, care examinează frotiurile de sânge la acest pacient, trebuie să manifeste vigilență și să nu se limiteze doar la validarea numărului de trombocite/eritrocite, dar să caute explicație acestui fenomen, astfel dezvăluind infecția malarică.

7.1.15. Monitorizarea parazitologică a eficacității tratamentului

Din cauza posibilei rezistențe la medicamente a paraziților malarici tratamentul și controlul parazitarii trebuie monitorizate pe parcursul tratamentului. Parazitemia trebuie monitorizată în mod dinamic în timpul tratamentului și urmărită după dispariția paraziților. Din moment ce specia de parazit a fost identificată, se determină intensitatea

parazitemiei în 1 μ l de sânge pe picătura groasă. În cazul malariei tropice gradul de parazitemie se va testa zilnic, începând cu prima zi de tratament, pe toată durata tratamentului și în zilele următoare după terminarea tratamentului, până la obținerea a trei rezultate negative. În caz de ineficiență a tratamentului specific și schimbarea medicamentului antipaludic, testul de sânge se repetă la intervalele de timp menționate mai sus. În caz de infecție cu alte specii de plasmodiu testul de control se va monta peste o zi după începerea tratamentului, al doilea - la o zi după terminarea tratamentului și apoi încă de două ori la un interval de 7 zile.

Datorită existenței rezistenței la preparatele antimalarice, OMS a propus o schemă de evaluare a sensibilității/rezistenței la medicamente a plasmodiului. După cum indică schema OMS, rezistența R2 și R3 este deja detectabilă în timpul tratamentului. În cazul rezistenței de gradul R1, numărul de paraziți scade treptat până sub pragul microscopic, iar la sfârșitul tratamentului nu mai este detectat în sângele periferic. Cu toate acestea, la o dată ulterioară nu poate fi exclusă o creștere a intensității parazitemiei și poate apărea o recidivă pronunțată clinic sau doar parazitologic. Din acest motiv, ca componentă a măsurilor de dispensarizare, se recomandă efectuarea analizelor de control a sângelui la intervale de 7-10 zile, timp de o lună, prin metoda picăturii groase, deoarece deja este cunoscută specia de parazit. O scădere a parazitemiei mai puțin de 4 ori într-o perioadă de 24 de ore indică prezența rezistenței. Pe de altă parte, detectarea continuă a formelor asexuate pe parcursul a mai multor zile de tratament nu este în sine un indiciu de rezistență dacă parazitemia scade mai mult de 4 ori în decurs de 24 de ore.

Clasificarea rezistenței *P. falciparum* conform recomandărilor OMS

- (1) Tulpina de *P. falciparum* este sensibilă la medicamentele utilizate. Numărul de paraziți scade treptat, ei dispar deja pe parcursul sau la finalizarea tratamentului, recidive nu apar pe parcursul perioadei de dispensarizare (28 de zile) - tratament radical.

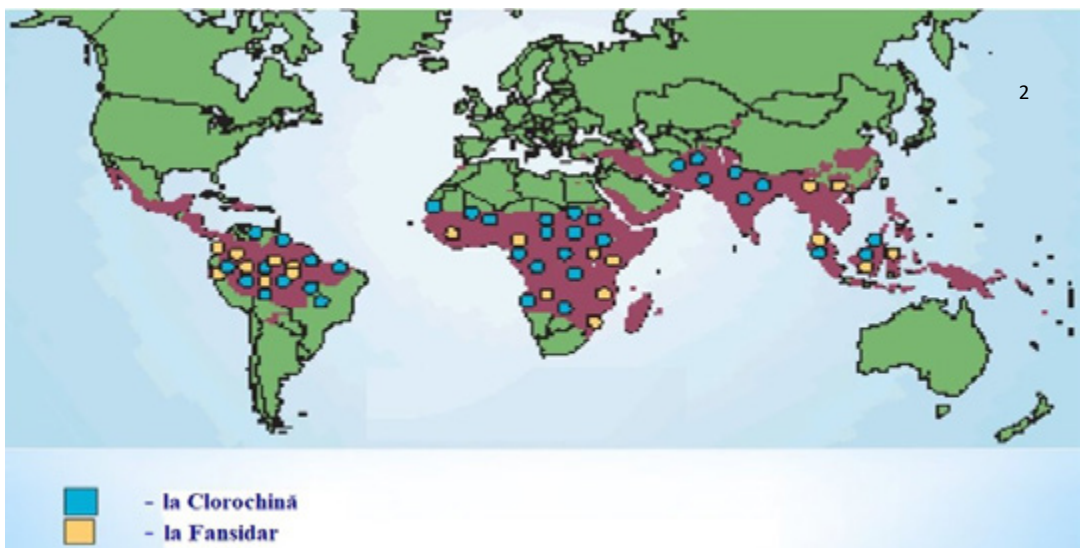


Figura 43. Rezistența la preparatele antimalarice la nivel global

- (2) Tulpina de *P. falciparum* este rezistentă la medicamentele utilizate – rezistență de gradul R1.
Numărul de paraziți a scăzut treptat până la niveluri submicroscopice în timpul tratamentului, iar la sfârșitul tratamentului în sângele periferic nu se mai detectează paraziți. În perioada de dispensarizare (28 de zile), apare o recidivă, pronunțată clinic sau doar parazitologic.
- (3) Tulpina de *P. falciparum* este rezistentă la medicamentele utilizate – rezistență de clasa R2.
Numărul de paraziți scade în timpul tratamentului, dar la sfârșitul acestuia, paraziți sunt încă prezenți - rezistența de gradul R2, care necesită înlocuirea urgentă a tratamentului specific.
- (4) Tulpina de *P. falciparum* este rezistentă la medicamentele utilizate - rezistență de gradul R3.
Deși se administrează un tratament specific, în primele 48 de ore parazitemia nu scade și poate chiar crește ulterior, necesitând înlocuirea urgentă a tratamentului specific.

7.1.16. Evaluarea diagnosticului clinic și de laborator al malariei

Calitatea diagnosticului clinic este evaluată prin depistarea în timp util a malariei la persoanele cu indicații de examinare de către centrele de asistență medicală primară și spitalicească și prin discrepanțele dintre diagnosticul inițial și cel final.

Calitatea diagnosticului parazitologic este determinată de colorarea corectă a preparatelor sanguine, descrierea formelor și speciilor detectate și a nivelului de parazitemie, confirmarea diagnosticului în laboratorul de referință.



IMPORTANT! *Toate frotiurile pozitive și discutabile, precum și 10 % din numărul de preparate negative, se vor expedia în laboratorul de referință (laboratorul ANSP) pentru confirmare împreună cu trimiterea în care este notat rezultatul investigației. Preparatele negative sunt păstrate în laborator timp de 3 luni, iar cele pozitive - pe termen nelimitat și sunt folosite pentru a reface și completa muzeul de laborator.*

7.2. Detectarea antigenelor de plasmodiu malaric

Metoda imunocromatografică (testele rapide)

Metodele microscopice, în varianta lor clasică, rămân metodele de bază în diagnosticarea malariei, „standardul de aur”. Cu toate acestea, microscopia este o metodă relativ laborioasă, necesitând personal calificat, echipamente și reagenți specifici.

Dezavantajele metodei microscopice sunt:

- durata lungă de însușire;
- lipsa aptitudinilor pentru microscopie;

-sunt necesare consumabile și instalații de laborator;

- în plus este nevoie de lucrători calificați care să monitorizeze procedura.

Toate acestea au creat necesitatea elaborării unor teste rapide care să nu necesite un grad înalt de profesionalism și echipamente de laborator. Acestea sunt cunoscute sub acronimul RDT = Rapid Diagnostic Tests. Aceste teste sunt simple; ele nu necesită echipament special și o pregătire îndelungată. RDT-urile detectează antigenele (proteinele produse de parazitul malariei) în sângele pacientului cu malarie. Testele rapide se bazează pe metoda imunocromatografiei în strat subțire. RDT - urile sau dispozitivele de diagnostic rapid al malariei detectează antigenii plasmodiului malaric într-o cantitate mică de sânge. În acest test, anticorpii monoclonali, direcționați împotriva antigenului țintă al parazitului, sunt impregnați pe o bandă de testare.

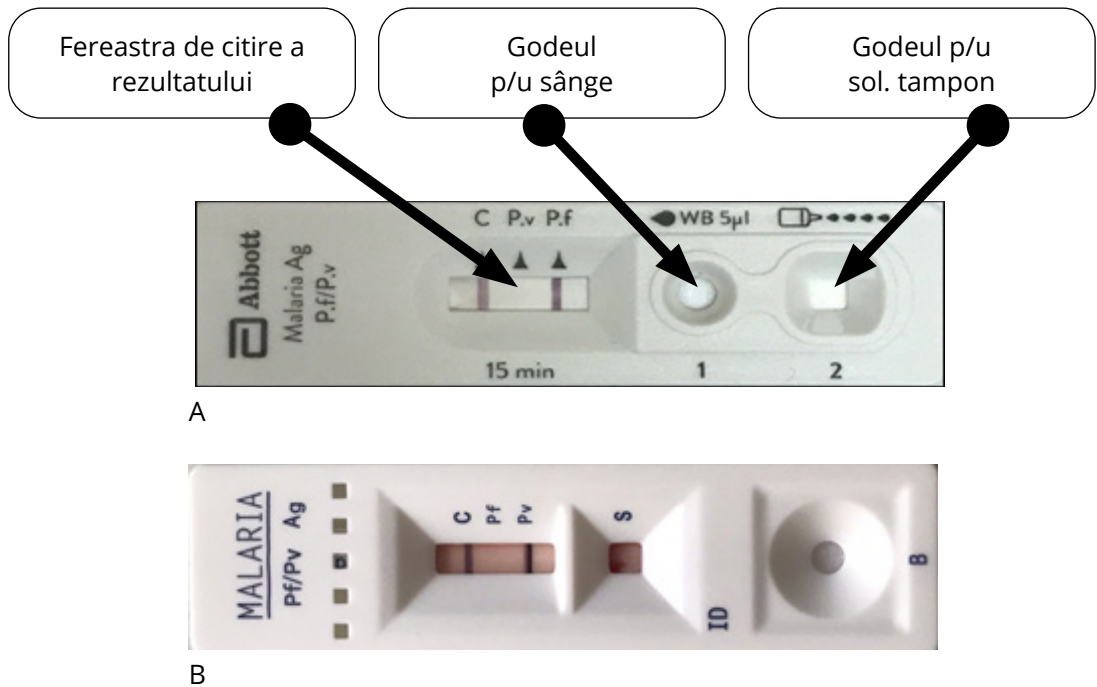


Figura 44. Teste rapide multispecii pozitive pentru: A - *P. falciparum*; B - *P. vivax* (sursa: colecție Vera Lungu, 2022)

Rezultatul prezintă o linie de testare colorată, care se obține de la 5 până la 30 de minute. RDT - urile pentru malarie pot fi clasificate în două categorii, în funcție de numărul de specii pe care le pot detecta:

- 1) Teste monospecii – cele care dau răspuns pentru o singură specie, spre exemplu *P. falciparum*.
- 2) Teste multispecii - cele care dau răspuns pentru mai multe specii, spre exemplu *P. falciparum* + *P. vivax*.



IMPORTANT! Toate liniile de testare vizibile, chiar și cele foarte fine, indică malarie (dacă este prezentă și linia de control).

Principiul de acțiune a RDT:

Deși între produsele RDT pentru malarie sunt deosebiri, ele prezintă teste imunocromatografice care utilizează anticorpi colorați, specifici parazitului, fixați pe membrana cassettei de testare. Dacă proba de sânge conține antigene detectabile, atunci se formează complexul de particule antigen-anticorp cu formarea benzilor de testare colorate. În cazul RDT-urilor pentru malarie, anticorpul marcat cu colorant se leagă mai întâi de un antigen parazitar, iar complexul rezultat este capturat pe membrană de o bandă de anticorpi legați, formând o linie vizibilă (linia de testare). O linie de control oferă informații privind integritatea conjugatului anticorp - colorant, dar nu confirmă capacitatea de a detecta antigenul parazitului.

Modurile de acțiune sunt indicate mai jos:

- Un anticorp marcat cu colorant, specific pentru antigenul țintă, este prezent pe banda inferioară de nitroceluloză sau într-o fantă de plastic prevăzută cu bandă. Anticorpul, de asemenea, specific pentru antigenul țintă, este legat de bandă printr-o linie subțire (de testare) și fie anticorpul specific pentru anticorpul marcat, fie antigenul, este legat la linia de control.
- Sângele și tamponul, care au fost plasate pe bandă sau în godeu, se amestecă cu anticorpul marcat și sunt trase pe bandă de-a lungul liniilor cu anticorpi legați. Dacă sunt prezenți antigenii, o parte din anticorpii marcați vor fi prinși pe linia de testare. Excesul de anticorpi marcați este captat pe linia de control.

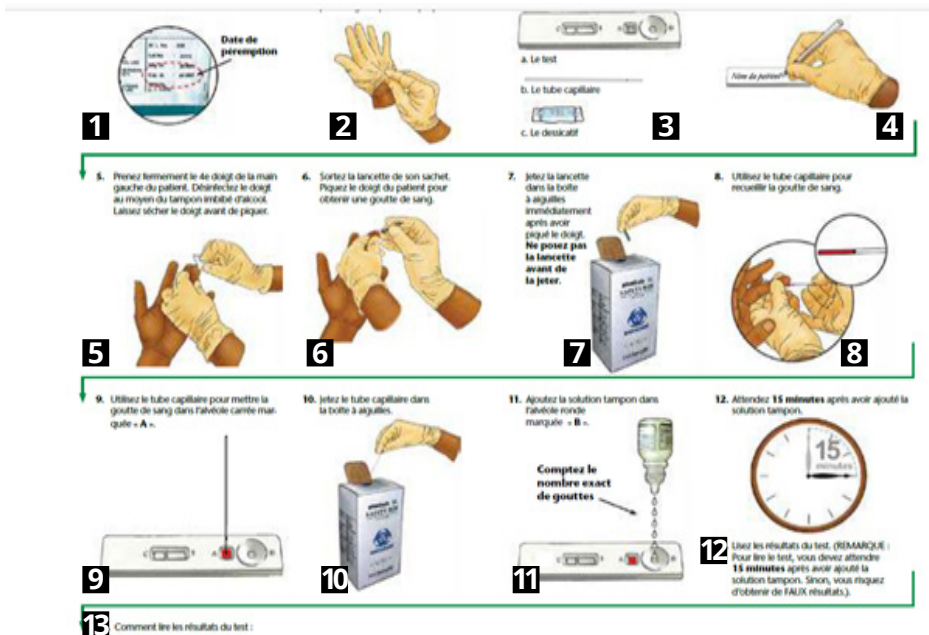


Figura 45. Etapele montării unui test rapid: 1 - se studiază instrucțiunea; 2 - se îmbracă mânușile; 3 - se deschide testul; 4 - se indică datele pacientului; 5 - se prelucrează degetul; 6 - se înțepă degetul; 7 - lanseta utilizată se aruncă în container; 8 - se recoltează sângele în capilar; 9 - se picură sângele în godeul p/u sânge; 10 - capilarul se aruncă în container; 11 - se picură sol. tampon în godeul respectiv; 12 - se așteaptă 15 min, 13 - se evaluează rezultatul (sursa: Steven A. Harvey et David Bell, 2008)

Dezavantajul testelor rapide este că sunt mai puțin sensibile decât microscopia și sunt fiabile doar pentru o parazitemie de nu mai puțin de 100 paraziți/μl; își pierd rapid sensibilitatea dacă sunt depozitate la peste 30°C; nu detectează gametocitiții *P. falciparum* și nu determină nivelurile de parazitemie; testele rămân pozitive chiar și după ce paraziții au dispărut din sânge (până la două săptămâni). Cu alte cuvinte, testul reacționează nu numai la paraziții vii, ci și la resturile acestora. Prin urmare, testele expres nu pot fi folosite pentru a monitoriza evoluția unui tratament.

Testele rapide au fost dezvoltate în primul rând pentru a răspunde nevoilor populației, care trăiesc în zone endemice, departe de laboratoare.

Cu considerația faptului că în R. Moldova malaria este o patologie, relativ, rară majoritatea personalului medical, inclusiv de laborator, fie că nu s-au întâlnit cu ea niciodată, fie că de mulți ani. Pe acest fundal este firesc că se atestă curențe în ce privește profesionalismul angajaților din sistemul medical, inclusiv veriga de laborator, la acest compartiment. În acest context, testele rapide ar soluționa problema diagnosticării precoce a malariei la bolnavii febrili cu anemie și trombocitopenie neclară. Astfel, ele trebuie să fie disponibile în toate IMS (asistența medicală de urgență, primară și spitalicească), fiind foarte utile în cazul în care există o necesitate urgentă de diagnosticare, iar laboratorul nu posedă capacități de diagnostic microscopic. În plus sunt instituții în care nu există/nu funcționează laboratorul.

Concomitent, există necesitatea utilizării testelor rapide pentru testarea de rutină la:

- persoanele fizice/grupurile de concetățeni care călătoresc în zone tropice în scopuri turistice sau de afaceri;
- personalul companiilor aeriene care efectuează zboruri în țările endemice la malarie;
- echipajul și pasagerii navelor care vizitează porturile tropicale;
- persoanele originare din zone endemice, care traversează hotarul R. Moldova în diferite scopuri.

Testele RDT bazate pe antigeni pot fi efectuate de o gamă largă de furnizori de servicii de sănătate la toate nivelurile de asistență medicală, cu o pregătire minimă. În plus, rezultatele sunt disponibile imediat. Testele au un rol deosebit de important pentru centrele de sănătate din localitățile rurale, deoarece niciuna dintre ele nu are capacitatea de a diagnostica malaria la fața locului din cauza lipsei laboratoarelor / laboranților calificați în evaluarea froturilor de sânge. Cu toate acestea, RDT-urile sunt mai costisitoare per test comparativ cu microscopia și ar trebui să fie utilizate doar în cazul în care ultima nu este disponibilă. Nu se recomandă utilizarea RDT-urilor în cazul în care există un laborator bine specializat în acest domeniu, deoarece microscopia oferă informații utile suplimentare, cum ar fi densitatea paraziților, identificarea speciilor și suportul pentru urmărirea dinamicii maladiei la pacienți. În plus, microscopia este mai sensibilă decât RDT-urile.

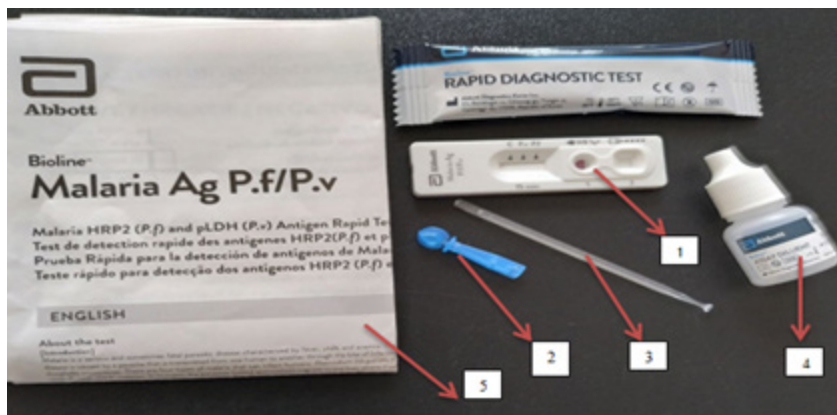


Figura 46. Test rapid multispecii (*P. falciparum* + *P. vivax*) (1 - panoul de montare, 2 - lanceta, 3 - capilarul p/ u recoltat sângele, 4 - sol. tampon, 5 - instrucțiunea de utilizare (sursa: colecție Vera Lungu, 2022)

Principiul general este că un test pozitiv trebuie confirmat prin test microscopic. Prin urmare, atunci când testul este pozitiv, întotdeauna este necesar să se facă câteva picături groase și froțiuni subțiri pentru colorarea și examinare ulterioară (câteva ore mai târziu sau a doua zi).

În prezent, pe piața mondială sunt disponibile în comerț aproximativ 200 de produse RDT. Volumul de producție al testelor și numărul de mărci este în continuă creștere, iar testele permanente se perfectează, spre exemplu deja există și teste care cuantifică nivelul parazitămiei. În prezent, sunt disponibile mai ales așa-numitele teste pe casetă (fig. 46).

Testul individual constă într-o casetă de plastic - puțin mai mare decât o lamă standard. Casetă conține trei despărțituri: pentru introducerea unei picături de sânge, pentru adăugarea reactivului și pentru citirea rezultatului. Casetă este sigilată într-o pungă individuală cu toate celelalte materiale necesare pentru un singur test, inclusiv un scarificator, un capilar de plastic, o fiolă și un flacon de reactiv. Sângele persoanei testate se aplică în godeul corespunzător, iar conținutul flaconului se picură în celălalt godeu (mai mare). Amestecul se extinde pe o bandă de nitroceluloză care este vizibilă în despărțitura pentru citirea rezultatului. În funcție de tipul de test și de rezultat, apar una sau mai multe benzi. O condiție obligatorie pentru un test veridic este banda de control, care este un indicator de asigurare a calității testului. Dacă nu apare banda de control, testul este considerat ca fiind eșuat și se repetă. Interpretarea apariției altor benzi depinde de marcă testului.



IMPORTANT! RDT-urile pot fi deteriorate de căldură și umiditate. Din acest motiv, ele ar trebui să fie scoase din ambalajul lor sigilat ermetic numai atunci când trebuie utilizate. În cazul în care un test a fost deschis pentru o perioadă de timp înainte de utilizare, acesta poate da un rezultat invalid (fals), de aceea trebuie aruncat și folosit unul care nu a fost deschis. Dacă în godeuri se introduce prea puțin sau prea mult sânge sau tampon, este posibil să se obțină un rezultat greșit. Din acest motiv se vor utiliza doar accesoriile din set (pipetele, capilarele) care asigură dozarea fixă a ingredientilor.

Detaliile fiecărui test: configurația testului, depozitarea kitului, stabilitatea kitului, colectarea și depozitarea probelor de testare, procedura de testare, conformitatea testului, limitele testului, controlul intern al calității, performanța analitică și așa mai departe, sunt specifice pentru fiecare marcă în parte. Din acest motiv, înainte de utilizare, se va studia cu precauție instrucțiunea de utilizare a fiecărei partide de teste achiziționate.

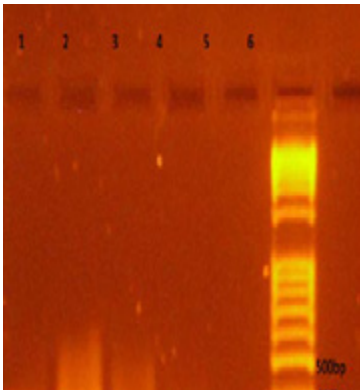
Tabelul 6. Comparația avantajelor și dezavantajelor între testele rapide și microscopie

Caracteristici	Microscopia	Testul rapid
Format	Lame cu frotiuri de sânge	Dispozitiv de testare
Echipament	Microscop	Doar kitul
Formare	Microscopiști instruiți	Oricine cu o mică pregătire
Durata testului	20-60 de minute și mai mult	5-30 de minute
Rezultatul testului	Vizualizarea directă a paraziților	Modificări de culoare pe banda acoperită cu anticorpi (linii)
Capacitate	Detectează și diferențiază toate speciile de plasmodiu la diferite stadii	Detectează antigenul malariei (pfHRP2/PMA/pLDH) de la celulele asexuate. și/sau formele sexuate ale parazitului, dar nu poate diferenția stadiile paraziților
Pragul de detecție	5-10 paraziți/ μ l de sânge	100-500/ μ l pentru <i>P. falciparum</i> , mai mare pentru non-falciparum
Diferențiere specii	Posibil	Doar anumite mărci
Cuantificare	Posibil	Doar anumite mărci
Diferențierea formelor asexuate de cele sexuate	Posibil	Nu este posibil
Limitări	Disponibilitatea specialiștilor, în special la distanță (zone îndepărtate) și la ore nelucrătoare	Eficiență imprevizibilă la nivelul scăzut și foarte ridicat a parazitemiei; încrucișări și reacții adverse între speciile de <i>Plasmodium</i> cu autoanticorpii; persistența antigenelor; ștergerea genei HRP-2



Testele de diagnostic rapid (RDT) pentru antigenul malaric nu pot înlocui microscopia, dar pot fi utile ca test suplimentar atunci când diagnosticul malariei este efectuat de către persoane relativ neexperimentate. Examinarea "picăturilor groase" de sânge și frotiurilor subțiri rămân esențiale. Prin urmare, există o necesitate continuă de a menține competențe necesare în domeniul microscopiei, în special pentru detectarea *P. falciparum*, calcularea nivelului de parazitemie și distingerea între *P. vivax* și *P. ovale*. Atât microscopia, cât și RDT-urile trebuie să fie susținute de un program de asigurare a calității.

7.3. Diagnosticul genetic molecular



Reacția de polimerizare în lanț (PCR)

Actualmente, din ce în ce mai frecvent, laboratoarele aleg metode moleculare pentru diagnosticarea malariei în detrimentul metodelor mai tradiționale. Esența reacției de polimerizare în lanț (PCR) constă în identificarea proteinelor specifice unui anumit agent patogen. Această tehnică este considerată a fi de cel puțin 10 ori mai sensibilă decât microscopia, dar totuși, în prezent detectarea acizilor nucleici și determinarea speciilor de malarie se utilizează în mare măsură ca un test de referință. Cu toate acestea, disponibilitatea testelor comerciale face în prezent ca diagnosticul molecular al

malariei să devină accesibil și pentru laboratoarele hematologice de rutină.

Sensibilitatea ridicată oferă mari avantaje pentru identificarea surselor oculte de infecție cu parazitemie subclinică, de exemplu, în investigarea malariei transfuzionale la recipientii care au primit sânge sau la dependenții de droguri, precum și căutarea surselor în focarele cu transmitere reziduală la etapa eliminării malariei.

Concomitent, PCR poate detecta cu ușurință infecțiile mixte. În aceste cazuri la microscopie, de obicei, o specie este foarte dominantă (de obicei *P. falciparum*), astfel mascând paraziții celei de-a doua specie, care sunt unici. În plus, PCR poate fi utilizată pentru controlul calității în laborator, pentru investigarea repetată a preparatelor negative.

Cu toate acestea, sensibilitatea ridicată a metodei nu joacă un rol major în diagnosticarea malariei la subiecții febrili, deoarece cantitatea de paraziți nedetectabili prin microscopie, dar detectabili prin PCR este de obicei insuficientă pentru a provoca o reacție febrilă. Reacția PCR este o metodă de amplificare enzimatică *in vitro* a unei anumite secvențe de ADN. Din punct de vedere chimic, reacția PCR este constituită din cicluri successive de replicare *in vitro*.

Principalele componente ale reacției sunt: ADN matrită, o ADN polimerază termostabilă, primeri oligonucleotidici, deoxinucleotidtrifosfați (dNTP), tamponul de reacție și ioni de Mg²⁺. O reacție PCR este formată din n cicluri (între 25 și 40).

În prezent, există o serie de modificări ale PCR clasic, dar orice modificare implică trei etape principale:

1. Extracția ADN-lui.
2. PCR (amplificarea) în sine, care este un proces ciclic într-un termostat special programabil, numit amplificator sau termociclor. În această etapă se utilizează amorse pentru a izola fragmentul de ADN care urmează să fie copiat, se extrag și reassemblează șirurile de ADN. Ca urmare a multiplelor repetări ale acestui proces, concentrația ADN-ului din eșantion crește de milioane de ori.
3. Detectarea produsului PCR (ADN-l amplificat). În cazul unui rezultat pozitiv concentrația ADN-ului cercetat crește până la cantități care devin ușor de detectat prin electroforeză.

Metoda standard de aur de detectare a ADN-ului pentru diagnosticarea pe scară largă a plasmodiului malaric este considerată a fi metoda de cluster „(nested PCR),” dezvoltată de Snounou și colegii săi, în care se utilizează două perechi de amorse și respectiv, amplificarea se realizează în două etape. Această metodologie crește semnificativ sensibilitatea și specificitatea amplificării.

În cazul malariei, la prima etapă se produce amplificarea ADN-ului, utilizând amorse (sonde) doar pentru genul *Plasmodium*. În cea de-a doua etapă, se extrage materialul specific speciei, care se determină prin selecția amorselor specifice corespunzătoare.

Limita de detecție pentru acest test este raportată la 0,5 paraziți/μl pentru *P. falciparum*, un parazit/μl pentru *P. malariae*, *P. ovale* și *P. vivax*, doi paraziți/μl pentru *P. knowlesi*.

Tehnica PCR în timp real dezvoltată de Shokoples împreună cu colaboratorii (2009), oferă o alternativă mai rapidă. Această metodă bazată pe multiplex în timp real poate da rezultate în mai puțin de 3 ore, comparativ cu 1-2 zile prin metoda „nested PCR”. Aceasta detectează simultan *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* și *P. malariae*, dar nu și *P. knowlesi*.

Tehnologia LAMP se caracterizează prin specificitate ridicată și capacitate de amplificare crescută, dar, spre deosebire de PCR tradițională, nu necesită un termociclator sau sisteme de imagine pe gel. Amplificarea ADN-ului are loc în condiții izoterme și este catalizată de o ADN-polimerază cu deplasare de catenă care este rezistentă la inhibitorii PCR obișnuiți, astfel încât este necesară o prelucrare minimă a probei. Eșantionul, amorsele, ADN polimeraza și substraturile sunt incubate într-un singur tub la o temperatură constantă, ceea ce permite amplificarea și detectarea secvenței țintă într-o singură etapă. Rezultatele pot fi citite vizual sau înregistrate turbidimetric în timp real. Deși au fost dezvoltate pentru utilizare în masă, în prezent mărcile disponibile în comerț sunt utilizate doar în zone non-endemice. Brendul LAMP disponibil în comerț pentru detectarea directă a genului *Plasmodium* posedă o limita de detecție pentru *P. falciparum* de 2 paraziți/μl, iar pentru *P. vivax* de 0,125 paraziți/μl, deși acest test nu face distincție între specii.

Ca sursă de ADN poate servi atât sângele integru, precum și o picătură groasă de sânge, nativă sau colorată. Probele de sânge recoltate sunt trimise la un laborator unde este disponibil echipamentul pentru montarea PCR-lui. Fiecare probă de sânge trebuie să fie ambalată separat pentru a evita contaminarea. De reținut că, în timpul pregătirii materialului, picăturile groase vor fi distruse, adică nu vor putea fi utilizate pentru microscopie repetată.

Utilizarea acestor tehnici permite obținerea rezultatelor într-un interval de timp relevant din punct de vedere clinic, dar un dezavantaj al tuturor tehnologiilor de detectare a acizilor nucleici este faptul că un rezultat pozitiv poate indica fie un rezultat actual, fie unul recent. În cazul unor infecții recente, tratate, testele pot rămâne pozitive timp de până la patru săptămâni, în funcție de nivelul inițial al parazitemiei, chiar și în absența parazitismului viabil. Prin urmare, aceste teste nu sunt indicate pentru monitorizarea tratamentului.

Pentru montarea PCR-lui sunt disponibile kituri standard pregătite, la care sunt anexate instrucțiunile de utilizare.

7.4. Testele imunologice

Anticorpilor împotriva stadiilor asexuate din sânge apar la câteva zile după infecția malarică, cresc în titru în următoarele câteva săptămâni și persistă timp de luni sau ani la persoanele semi-imune, pacienți din zonele endemice, unde reinfecția este frecventă. Anticorpilor se pot identifica folosind fie teste de imunofluorescență indirectă (IFA), fie de testul imunologic cu absorbție enzimatică (ELISA). Din cauza timpului necesar pentru dezvoltarea anticorpilor și, de asemenea, de persistența anticorpilor, testele serologice nu sunt practice pentru diagnosticarea de rutină a malariei acute, în schimb sunt utilizate pentru a determina expunerea anterioară (screening).

VIII. DEFINIȚIA DE CAZ PENTRU MALARIE

(Anexa nr. 2 la ordinul Ministerului Sănătății nr. 533 din 14.10.2023)

B50, B51, B52, B53 MALARIA (PALUDISMUL)

(*Plasmodium spp.*)

Criterii clinice

Orice persoană cu febră sau cu antecedente de febră

Criterii de laborator

Cel puțin unul dintre următoarele trei:

- demonstrarea prezenței plasmodiului malaric prin microscopie optică în preparate de sânge;
- detectarea antigenului de *Plasmodium*;
- detectarea acidului nucleic de *Plasmodium* în sânge.

Dacă este posibil trebuie efectuată diferențierea speciei de *Plasmodium*.

Criterii epidemiologice: Istoric de călătorie într-o zonă endemică la malarie

Clasificarea cazurilor

Posibil:	N.A.
Probabil:	N.A.
Confirmat:	Un acces de parazitemie palustră confirmat în laborator la orice persoană (simptomatică sau asimptomatică).

IX. TRATAMENTUL MALARIEI

În conformitate cu prevederile:

- 1). WHO Guidelines for malaria, 16 October 2023;
- 2). WHO Model List of Essential Medicines, 23rd list*.

9.1 Abordări generale în tratamentul malarie

Obiectivele clinice ale tratării malariei necomplicate sunt eliminarea cât mai rapidă a tuturor paraziților din organism și prevenirea evoluției către o boală severă. Obiectivele de sănătate publică ale tratamentului sunt prevenirea transmiterii ulterioare a plasmodiului malaric către alte persoane și prevenirea apariției și răspândirii rezistenței la medicamentele antimalarice.

La luarea deciziei cu privire la medicația antimalarică și schema de tratament, sunt luați în calcul următorii factori: 1) specia de plasmodiu malaric; 2) statutul clinic al pacientului; 3) sensibilitatea preconizată la antimalarice, determinată de zona geografică în care a fost contractată infecția; 4) utilizarea anterioară a medicamentelor antimalarice, inclusiv în scop chimioprofilactic.

În mod ideal, tratamentul antimalaric nu trebuie inițiat anterior confirmării diagnosticului prin teste de laborator. „Tratamentul prezumtiv” (fără confirmare de laborator) se face doar în cazuri excepționale, când există o suspiciune epidemiologică și clinică puternică de malarie severă și nu este posibilă diagnosticarea de laborator în decurs de 2 ore. Atunci când specia de *Plasmodium* nu se cunoaște, se inițiază tratamentul antimalaric în conformitate cu schemele de tratament pentru malarie cu *P. falciparum*.

Artemisininum* per oral și derivații săi (Artesunatum*, Artemetherum*, Dihydroartemisininum*) nu trebuie utilizați în monoterapie!!! Pentru a simplifica administrarea și a îmbunătăți aderența la tratament sunt de preferat combinațiile de ACT cu doză fixă (2 antimalarice în 1 comprimat) precum: Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL), Artesunatum*- Mefloquinum* (ASMQ), Dihydroartemisininum*- Piperaquinum* (DHAP). Cu excepția Asiei de Sud-Est, la momentul de față, nu există dovezi convingătoare pentru o sensibilitate redusă la Artemisininum*. Prin urmare, performanța medicamentului partener este principalul factor determinant în alegerea ACT-ului.

Alegerea unui ACT se face în conformitate cu următoarele principii: 1). antimalaricele utilizate în chimioprofilaxie nu ar trebui administrate ca tratament de primă linie; 2). cu timpul, rezistența la antimalarice ar putea să crească, astfel, eficacitatea terapeutică trebuie monitorizată îndeaproape; 3). utilizarea formulelor combinate de ACT-uri cu doză fixă asigură o aderență mai bună la tratament și sunt preferabile; 4). antimalaricele nu trebuie utilizate în monoterapie.

Tratamentul malariei se face în condiții de staționat, care asigură supravegherea medicală

și tratament 24 de ore din 24. Pacienții cu malarie severă sau complicată trebuie tratați într-un mediu de terapie intensivă sau reanimare, deoarece aceștia ar putea necesita suport specializat de înaltă performanță în gestionarea sindromului de detresă respiratorie acută, edemului cerebral, coagulării intravasculare diseminate, leziunii renale acute, convulsiilor, infecțiilor intercurrente severe etc.

Unii pacienți, deși nu prezintă alte semne de severitate, ar putea să nu tolereze tratamentul antimalaric per oral. În asemenea situații, în primele 1-2 zile se administrează antimalaricele parenterale recomandate pentru malarie severă, urmate întotdeauna de un ciclu complet de 3 zile de ACT-urile per orale.

*Notă: * Preparate care nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor. Dat fiind faptul că fac parte din lista preparatelor strategice pentru țară, ele sunt achiziționate de Ministerul Sănătății, prin intermediul instituțiilor abilitate, și puse la dispoziția IMSP Spitalului „Toma Ciorbă” pentru tratamentul bolnavilor cu malarie.*

9.2. Tratamentul malariei necomplicate cu *P.falciparum*

Tratamentul adulților și copiilor cu malarie *P.falciparum* necomplicată (inclusiv sugarii, femeile gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină și femeile care alăptează) se recomandă cu una din următoarele combinații de antimalarice bazate pe Artemisininum* (ACT) de primă linie, cu durata de tratament de 3 zile:

- Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL)
- Artesunatum*+Amodiaquinum* (AS+AQ)
- Artesunatum*-Mefloquinum* (ASMQ)
- Dihydroartemisininum*-Piperaquinum* (DHAP)

ACT este o combinație a unui derivat de Artemisininum* cu acțiune rapidă cu un medicament partener cu acțiune mai lungă. Componenta Artemisininum* elimină rapid paraziții din sânge (aproximativ 10.000 în fiecare ciclu asexuat de 48 de ore) și de asemenea este activă împotriva stadiilor sexuale ale gametocitelor, care mediază transmiterea ulterioară a plasmodiului către țânțari. Medicamentul partener cu acțiune mai lungă oferă protecție împotriva dezvoltării rezistenței la derivatul Artemisininum*.

O cură de 3 zile de tratament cu Artemisininum* din combinația de ACT-uri suprimă două cicluri asexuate de dezvoltare a plasmodiului. Astfel, doar un număr mic de paraziți rămân pentru a fi eliminați de către medicamentul partener cu acțiune mai lungă. Prin urmare, nu se recomandă cure mai scurte de tratament (1-2 zile), deoarece acestea sunt mai puțin eficiente, pot contribui la dezvoltarea rezistenței, au un efect mai redus asupra gametocitelor.

Doar un număr foarte redus de pacienți care administrează ACT timp de 3 zile pot prezenta eșec la tratament în primele 28 de zile (dovezi de înaltă calitate), și/sau prezintă gametocitemie până în ziua 7 (dovezi de înaltă calitate).

Tratamentul de linia a doua constă în administrarea timp de 7 zile a unui ACT (precum Artesunatum*) sau Chininum*, ambele administrându-se concomitent cu Tetracyclinum, sau Doxycyclinum sau Clindamycinum. Schemele de tratament de linia II sunt considerate suboptimale, și nu sunt recomandate de ghidurile OMS.

9.2.1. Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL)

Combi-națiunile de doze fixe încurajează aderența și sunt preferate. Formulările disponibile în prezent: comprimate dispersabile sau standard care conțin 20 mg Artemetherum* și 120 mg Lumefantrinum* și comprimate standard care conțin 40 mg Artemetherum* și 240 mg Lumefantrinum* într-o doză fixă.

Tabelul 7.

Regim de dozare recomandat pentru Artemetherum*- Lumefantrinum*	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) de Artemetherum*-Lumefantrinum*
	Se administrează de două ori pe zi timp de 3 zile
5 - <15	20 + 120
15 - <25	40 + 240
25 - <35	60 + 360
≥ 35	80 + 480

Primele două doze ar trebui, în mod ideal, să fie administrate la 8 ore distanță. Absorbția de Lumefantrinum* este îmbunătățită prin co-administrare cu alimente sau băuturi cu conținut crescut de grăsime (de exemplu, lapte, etc), în special în a doua și a treia zi de tratament.

Reducerea expunerii la Lumefantrinum* a fost documentată la copiii mici (<3 ani), precum și la femeile gravide, persoane obeze, pacienții care administrează Mefloquinum*, Rifampicinum sau Efavirezum* și la fumători. Acești pacienți trebuie monitorizați cu precauție, având în vedere riscul crescut de eșec la tratament.

Deși Lumefantrinum* are o anumită rezistență încrucișată cu Mefloquinum*, acest lucru nu a compromis eficacitatea antimalaricelor Artemetherum*-Lumefantrinum*, în niciuna dintre zonele în care a fost utilizată ACT-urile, cu excepția Asiei de Sud-Est.

9.2.2. Artesunatum*+Amodiaquinum* (AS+AQ)

Formulările disponibile în prezent: combinație de doze fixe în comprimate care conțin 25 + 67,5 mg, 50 + 135 mg sau 100 + 270 mg Artesunatum* și, respectiv, Amodiaquinum*. Combinația Artesunatum*+Amodiaquinum* este asociată cu neutropenie severă, în special la pacienții co-infecțați cu HIV și la cei care au administrat Zidovudinum* și/ sau Cotrimoxazolom. Utilizarea concomitentă a Efavirezum* crește expunerea la Amodiaquinum* și hepatotoxicitate. Astfel, trebuie evitată utilizarea concomitentă a Artesunatum*+Amodiaquinum* de către pacienții care sunt tratați cu Zidovudinum*, Efavirezum* și Cotrimoxazolom, cu excepția cazului în care acesta este singurul ACT disponibil.

Tabelul 8.

Regim de dozare recomandat pentru Artesunatum*+Amodiaquinum*	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) de Artesunatum*+Amodiaquinum* Se administrează 1 dată pe zi timp de 3 zile
4.5 - <9	25 + 67.5
9 - <18	50 + 135
18 - <36	100 + 270
≥ 36	200 + 540

Nu au fost observate modificări semnificative în farmacocinetica Amodiaquinum* sau a metabolitului său în timpul celui de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină; prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei.

9.2.3. Artesunatum*-Mefloquinum* (ASMQ)

Formulări disponibile în prezent: doză fixă a comprimatelor pediatrice care conțin 25 mg Artesunatum* și 55 mg clorhidrat de Mefloquinum* (echivalent cu 50 mg bază de Mefloquinum*), și a comprimatelor pentru adulți care conțin 100 mg Artesunatum* și 220 mg clorhidrat de Mefloquinum* (echivalent cu 200 mg bază de Mefloquinum*).

În studiile clinice, Mefloquinum* a fost asociat cu o incidență crescută a grețurilor, vărsăturilor, amețelilor, disforiei, tulburărilor de somn. Reacțiile adverse menționate sunt rareori debilitante. Pentru a reduce vărsăturile și a îmbunătăți absorbția, doza totală de Mefloquinum* trebuie împărțită pe parcursul a 3 zile, ca în combinațiile actuale cu doze fixe.

Tabelul 9.

Regim de dozare recomandat pentru Artesunatum*-Mefloquinum*	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) de Artesunatum*+Mefloquinum* Se administrează 1 dată pe zi timp de 3 zile
5 - <9	25 + 55
9 - <18	50 + 110
18 - <30	100 + 220
≥ 30	200 + 440

Deoarece utilizarea concomitentă a Rifampicinum scade expunerea la Mefloquinum*, reducând eficacitatea acestuia, pacienții respectivi trebuie monitorizați cu atenție pentru a identifica eșecul la tratament. Rezistența la Mefloquinum* a fost raportată în unele regiuni din Asia de Sud-Est continentală, unde acest medicament a fost utilizat intensiv. Cu toate acestea, combinația cu Artesunatum* este foarte eficientă, cu excepția cazului în care există și rezistență la Artemisininum*. Rezistența la ambele componente a compromis eficacitatea Artesunatum*-Mefloquinum* în vestul Cambodgiei, estul Myanmarului și estul Thailandeii.

9.2.4. Dihydroartemisinin*-Piperaquinum* (DHAP)

Formulări disponibile în prezent: doză fixă a comprimatelor pediatrice care conțin 20 mg Dihydroartemisinin* și 160 mg Piperaquinum*, și a comprimatelor pentru adulți care conțin 40 mg Dihydroartemisinin* și 320 mg Piperaquinum*.

Copiii cu greutatea <25 kg tratați cu Dihydroartemisinin*-Piperaquinum trebuie să administreze cel puțin 2,5 mg/kg/zi de Dihydroartemisinin* și 20 mg/kg/zi de Piperaquinum* timp de 3 zile.

Trebuie evitate mesele bogate în grăsimi, deoarece acestea accelerează semnificativ absorbția Piperaquinum, crescând astfel riscul de repolarizare ventriculară întârziată cu potențial aritmogen (prelungirea intervalului QT corectat la electrocardiogramă). Mesele normale nu modifică absorbția de Piperaquinum*. Deoarece copiii malnutriți prezintă un risc crescut de eșec la tratament, răspunsul terapeutic antimalaric trebuie monitorizat îndeaproape.

Tabelul 10.

Regim de dozare recomandat pentru Dihydroartemisinin*-Piperaquinum*	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) de Dihydroartemisinin* + Piperaquinum*
Se administrează 1 dată pe zi timp de 3 zile	
5 - <8	20 + 160
8 - <11	30 + 240
11 - <17	40 + 320
17 - <25	60 + 480
25 - <36	80 + 640
36 - <60	120 + 960
60 - <80	160 + 1280
≥ 80	200 + 1600

Expunerea la Dihydroartemisinin* este mai scăzută la femeile gravide, iar piperachin este eliminat mai rapid, scurtând efectul profilactic post-tratament al Dihydroartemisinin*-Piperaquinum*. Deoarece acest lucru nu afectează eficacitatea primară, nu se recomandă ajustarea dozei la femeile gravide.

Până de curând, nu există dovezi de rezistență la Piperachinum*, deși a fost raportată o sensibilitate redusă în vestul Cambodgiei.

9.3. Tratamentul malariei în sarcină și în perioada de alăptare

Necesită de menționat că actualmente nu sunt informații suficiente privind siguranța, eficacitatea și farmacocinetica majorității agenților antimalarici, în special în timpul primului trimestru de sarcină. Totuși, în ghidul OMS actualizat din 16 octombrie 2023 (WHO

Guidelines for malaria, 16 October 2023) Artemetherum* este inclus în recomandările de tratament în toate trimestrele de sarcină și în perioada de alăptare.

9.3.1. Tratamentul malariei în trimestrul I de sarcină

În ghidurile anterioare ale OMS-ului administrarea de Chininum* + Clindamycinum era recomandată ca schemă de tratament antimalaric de primă linie în primul trimestru de sarcină. În ghidul OMS actualizat din 16 octombrie 2023 (WHO Guidelines for malaria, 16 October 2023), în malarie P. falciparum necomplicată, în primul trimestru de sarcină, se recomandă administrarea de Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL). Această schemă are în mod clar un profil risc-beneficiu, tolerabilitate, eficacitate și durata profilaxiei post-tratament, mai favorabil decât schema cu Chininum* + Clindamycinum.

Actualmente sunt acumulate dovezi insuficiente pentru a recomanda utilizarea de rutină a altor ACT-uri precum Artesunatum*+Amodiaquinum*, Artesunatum*-Mefloquinum, Dihydroartemisinin*-Piperaquinum* în primul trimestru de sarcină. Cu toate acestea, în cazul în care schema de tratament de primă linie (AL) recomandată de OMS nu este disponibilă, ar putea fi considerate și ACT-urile alternative, având în vedere rezultatele mai slabe demonstrate de Chininum*, și aderența mai rea a pacientelor la un curs de șapte zile.

9.3.2. Tratamentul malariei în trimestrele II-III de sarcină, și în perioada de alăptare

Tratamentul cu Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL) este de prima linie, sigur și bine tolerat în toate trimestrele de sarcină și în perioada de alăptare.

Evaluarea actuală a raportului risc-beneficiu pledează în favoarea administrării ACT-urilor precum Artemetherum*-Lumefantrinum* (AL), Artesunatum*+Amodiaquinum* (AS+AQ), Artesunatum*- Mefloquinum* (ASMQ), Dihydroartemisinin- Piperaquinum* (DHAP) în tratamentul malariei în trimestrele II-III de sarcină. Nu au fost raportate efecte adverse asupra mamei sau fătului la administrarea derivaților de artemisinin în trimestrele II-III de sarcină, și în perioada de alăptare. Cantitățile de antimalarice ACT-uri care se elimină în laptele matern și sunt consumate de sugari sunt relativ mici.

Chininum* este asociată cu un risc crescut de hipoglicemie la sfârșitul sarcinii și ar trebui utilizată (în asociere cu Clindamycinum doar în situația de indisponibilitate a tratamentului alternativ de primă linie. Tetracyclinum este contraindicată mamelor care alăptează din cauza efectului său potențial asupra sugarilor. Primaquinum* nu trebuie administrată pe perioada alăptării, cu excepția cazurilor în care sugarul a fost verificat pentru deficitul de G6PD.

9.4. Tratamentul malariei la sugari și copiii mici

Derivații de Artemisinin* sunt siguri și bine tolerați de sugari și copiii mici; prin urmare, alegerea schemelor de tratament cu ACT este determinată în mare măsură de siguranța și tolerabilitatea medicamentului partener. Întârzierea în tratarea malariei la sugari și copii mici poate avea consecințe fatale, în special în infecțiile severe cu P. falciparum. De

asemenea, este important să se asigure administrarea corectă a antimalaricelor în doze corespunzătoare, deoarece sugarii sunt mai predispuși să vomite sau să regurgiteze medicația, comparativ cu copiii mai mari sau adulții. La regurgitarea antimalaricelor în decurs de 1 oră de la administrare, medicația va fi administrată repetat. În cazul când antimalaricele sunt vomitate în mod repetat sau copiii sunt prea epuizați pentru a înghiți, tratamentul va fi administrat parenteral.

Conform ghidul OMS din 16 octombrie 2023, sugarii care cântăresc <5 kg cu malarie necomplicată cu *P. falciparum* pot fi tratați cu un ACT la aceeași doză țintă mg/kg greutate corporală ca și copiii cu greutatea de 5 kg.

9.5. Recrudescența malariei cu *P.falciparum*

Continuarea febrei și a parazitemiei, confirmată parazitologic, sau reapariția acestora în decurs de 4 săptămâni post terapie antimalarică - sunt considerate ca eșec de tratament.

Recrudescența malariei *P.falciparum* poate fi rezultatul atât a dezvoltării rezistenței la antimalarice, cât și a administrării medicației în doze suboptimale, a aderențe slabe la tratament, a farmacocineticii specifice la unii indivizi, sau a administrării unor medicamente de calitate inferioară. Mai multe grupuri de pacienți, inclusiv copiii mici, femeile însărcinate și pacienții care iau inductori enzimatici puternici (de exemplu Rifampicinum, Efavirenzum*), au o farmacocinetică modificată, ceea ce poate duce la o expunere sub-optimală la antimalarice. De asemenea, necesită de menționat că rata de eșec la tratament este substanțial mai mare la pacienții cu hiperparazitemie, acest fapt ar putea duce la o necesitate de administrare mai îndelungată (5-7 zile) a antimalaricelor.

Reapariția febrei și a parazitemiei >4 săptămâni după tratament se poate datora fie recrudescenței, fie unei noi infectări. Distincția poate fi făcută doar prin genotiparea paraziților prin teste PCR. Deoarece metodele de genetică moleculară nu sunt utilizate în mod obișnuit în investigarea pacienților cu malarie, toate presupusele eșecuri la tratament după 4 săptămâni de la inițierea antimalaricelor ar trebui, din punct de vedere operațional, considerate infecții noi și tratate cu ACT-urile de primă linie.

Necesită de reținut faptul că administrarea repetată a Mefloquinum* în termen de 60 zile de la primul tratament este asociat cu un risc crescut de reacții neuropsihice, astfel terapia repetată trebuie făcută cu un ACT alternativ.

9.6. Tratamentul malariei necomplicate cu *P.vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* sau *P. knowlesi*

Tratamentul malariei vivax și malariei ovale are două obiective: vindecarea infecției acute în stadiul sanguin și eliminarea hipnozoizilor din ficat pentru a preveni recidivele viitoare.

Acest lucru este cunoscut sub numele de „vindecare radicală”.

Pacienții veniți din zonele cu infecții sensibile la Chloroquinum*, adulții și copiii cu malarie necomplicată cu *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* sau *P. knowlesi* pot fi tratați fie cu un ACT (vezi

compartimentul "Malaria necomplicată cauzată de *P. falciparum*"), fie cu Chloroquinum*. ACT-urile, sunt foarte eficiente în tratamentul tuturor tipurilor de malarie, permițând simplificarea și unificarea tratamentului, eliminând paraziții mai repede comparativ cu Chloroquinum*.

Înainte de a indica Chloroquinum*, se va concretiza în mod obligatoriu, dacă pacientul vine dintr-o regiune endemică cu malarie Chloroquinum*-sensibilă, sau Chloroquinum*-rezistentă. În cazul malariei sensibile, Chloroquinum* pe cale orală, în doză totală de 25 mg de bază/kg greutate corporală, este eficientă și bine tolerată. Nu se recomandă doze totale mai mici, deoarece acestea favorizează apariția rezistenței.

Chloroquinum* se administrează în prima zi la o doză inițială de 10 mg bază/kg greutate corporală, urmată de 10 mg/kg greutate corporală în a doua zi și de 5 mg/kg greutate corporală în a treia zi.

9.7. Tratamentul malariei severe

Obiectivul principal al tratamentului malariei severe este de a preveni decesul pacientului. Obiectivele secundare sunt prevenirea dizabilităților și a recrudescențelor.

Orice pacient cu malarie care nu poate lua medicamente per oral, prezintă semne de disfuncție a organelor vitale, sau care are un număr mare de paraziți, prezintă un risc crescut de deces. Severitatea malariei depinde de specia de plasmodiu, de numărul de sisteme afectate, de gradul de disfuncție a organelor vitale, de vârstă, de imunitatea de fond, de bolile pre-morbide și concomitente și de accesul la un tratament adecvat.

În scop epidemiologic, malaria severă este definită ca prezența unor sau mai multor manifestări, care au apărut în prezența parazitemiei cu forme asexuale de plasmodiu, și nu pot fi explicate de alte cauze, precum: modificări de conștiință, scorul Glasgow <11, convulsii repetate, acidoză severă, hipoglicemie, anemie severă, insuficiență renală, icter avansat, edem pulmonar, sindrom hemoragic, șoc, hiperparazitemie, etc. Decesul cauzat de malarie se produce adesea la câteva ore de la internarea într-un spital, astfel încât este esențial administrarea cât mai curând posibilă a antimalaricelor.

Managementul malariei severe cuprinde în principal evaluarea și monitorizarea clinică, paraclinică și de laborator a pacientului; administrarea de antimalarice specifice, a tratamentului simptomatic și patogenetic, îngrijirea de susținere. Se monitorizează TA, FCC, datelor ECG, glicemia (dacă este posibil, în special la pacienții inconștienți, la fiecare 4-6 de ore), hemoleucograma, nivelul parazitemiei, funcția renală, statutul acido-bazic, numărul de trombocite, coagulograma, biochimia completă, la necesitate hemocultură, etc. Trebuie acordată o atenție deosebită echilibrului hidric al pacientului, pentru a evita atât hiperhidratarea, cât și deshidratarea. Cerințele individuale variază foarte mult și depind de pierderile de lichide înainte de internare. În majoritatea cazurilor, adulții cu malarie severă sunt foarte vulnerabili la supraîncărcarea cu lichide, în timp ce copiii sunt mai predispuși la deshidratare.

Două clase de medicamente sunt disponibile pentru tratamentul parenteral al malariei severe: derivații de Artemisininum* (Artesunatum* sau Artemetherum*) și alcaloizii

din cinchona (Chininum* și Chinidinum*). Artesunatum* parenteral este tratamentul de primă linie la adulți, inclusiv gravide, și la copii, pentru toate cazurile de malarie severă. Artesunatum* parenteral previne mai multe decese, comparativ cu Chininum* parenterală (dovezi de înaltă calitate).

Recomandarea actuală a experților este de a administra antimalaricele parenterale pentru tratamentul malariei severe timp de cel puțin 24 de ore de la inițiere (indiferent de capacitatea pacientului de a tolera medicația orală), sau și mai îndelungat, în funcție de tolerabilitatea medicației per orale. După stoparea antimalaricelor parenterale, este esențial să se continue și să se finalizeze tratamentul cu un medicament antimalaric per oral eficient, prin administrarea unui curs complet de 3 zile de ACT, precum: Artesunatum*+Amodiaquinum*, Artemetherum*-Lumefantrinum* sau Dihydroartemisininum* + Piperaquinum* (vezi schema din malaria non severă). În cazul în care pacientul s-a prezentat inițial cu tulburări de conștiință, ACT-urile care conțin Mefloquinum* trebuie evitate din cauza unei incidențe crescute de complicații neuropsihice.

În cazul în care sunt disponibile ACT-urile de prima linie, pentru tratamentul de continuare se poate administra (ca excepție) antimalaricele de linia II timp de 7 zile, precum: Artesunatum + Clindamycinum, Artesunatum* + Doxycyclinum, Chininum*+ Clindamycinum sau Chininum*+ Doxycyclinum. Doxycyclinum este de preferat altor tetraciline, deoarece poate fi administrată 1 dată în zi și nu se acumulează în caz de insuficiență renală, dar trebuie de memorizat că Doxycyclinum nu se administrată copiilor <8 ani sau la gravide. Atunci când este disponibilă, Clindamycinum poate fi administrată la copii și femei gravide.

Tabelul 11.

Regim de dozare a antimalaricelor în tratamentul malariei severe	
Medicamentul	Schema de tratament
Artesunatum* (linia I)	<p><u>Doza de administrare:</u></p> <p>1). Copii >20 kg și adulții: 2,4 mg/kg greutate corporală per doză;</p> <p>2). Copiii <20 kg: 3 mg/kg greutate corporală per doză.</p> <p>Artesunatum* se administrează prin injecție intravenoasă (bolus) la 0, 12 și 24 de ore, și până când pacientul poate tolera medicația orală.</p> <p>Ca excepție, la imposibilitatea administrării intravenoase, Artesunatum* poate fi administrat prin injecție intramusculară în partea anterioară a coapsei.</p> <p>Obligatoriu: Artesunatum* i.v. trebuie urmat de un ciclu complet de tratament de 3 zile cu o combinație adecvată de antimalarice ACT cu administrare orală.</p>

<p>Artemetherum* (linia II)</p>	<p><u>Doza de inițiere (încărcare):</u></p> <p>- 3,2 mg/kg greutate corporală pe cale intramusculară (în partea anterioară a coapsei). Este contraindicat administrarea Artemetherum* pe cale intravenoasă!</p> <p><u>Doza de întreținere:</u></p> <p>- 1,6 mg/kg greutate corporală administrată intramuscular zilnic, și până când pacientul poate tolera medicația orală.</p> <p>Artemetherum* i.m. trebuie urmat de un ciclu complet de tratament de 3 zile cu o combinație adecvată de antimalarice ACT cu administrare orală.</p>
<p>Chininum* (linia II)</p>	<p><u>Doză de inițiere (încărcare):</u></p> <p>- 20 mg sare/kg greutate corporală;</p> <p><u>Doza de întreținere:</u></p> <p>- 10 mg sare/kg greutate corporală, se administrează la intervale de 8 ore. Dacă nu există o ameliorare a stării pacientului în 48 ore, doza trebuie redusă cu o treime, adică la 10 mg sare/kg greutate corporală la fiecare 12 ore.</p> <p>Chininum* parenterală trebuie administrată sub formă de perfuzie lentă, cu viteză controlată (de obicei diluată în sol. Glucosum 5%) și perfuzată timp de 4 ore. Rata de perfuzie nu trebuie să depășească 5 mg sare/kg greutate corporală pe oră.</p> <p>Durata totală a tratamentului este de 7 zile, incluzând atât tratamentul intravenos, cât și cel per oral.</p>

Femeile în trimestrul II-III de sarcină sunt mai susceptibile de a suferi de malarie severă, comparativ alți adulți, starea generală a pacientelor adeseori fiind complicată de edem pulmonar și hipoglicemie. Medicamentele antimalarice parenterale sunt administrate femeilor gravide cu malarie severă în doze complete, fără întârziere. Artesunatum* parenteral este tratamentul electiv în toate trimestrele. În cazul în care Artesunatum* nu este disponibil, poate fi administrat Artemetherum* intramuscular. La indisponibilitatea și a Artemetherum*, atunci tratamentul se face cu Chininum* parenteral, până la obținerea de Artesunatum*.

9.7.1. Artesunatum* parenteral

Adulții și copiii cu malarie severă (**inclusiv sugarii, femeile însărcinate în toate trimestrele și femeile care alăptează**) sunt tratați cu Artesunatum* intravenos (de preferat), sau intramuscular (la imposibilitatea administrării intravenoase), timp de cel puțin 24 ore și până când pot tolera medicația orală. Doza recomandată este de 2,4 mg/kg (0,24 ml de soluție injectabilă reconstituită per kg de greutate corporală) administrată prin injecție intravenoasă (i.v.) la 0, la 12 și la 24 de ore. Odată ce un pacient a primit

cel puțin 24 de ore de terapie parenterală și poate tolera terapia orală, tratamentul cu Artesunatum* trebuie oprit și toți pacienții trebuie să urmeze un ciclu complet de tratament de 3 zile cu o combinație adecvată de antimalarice cu administrare orală ACT.

După cel puțin 24 de ore (3 doze) de tratament cu Artesunatum*, la pacienții care nu tolerează tratamentul pe cale orală se poate continua administrarea intravenoasă a tratamentului cu o doză de 2,4 mg/kg la interval de 24 de ore (după 48 de ore de la inițierea tratamentului).

Copiii cu masa corporală < 20 kg trebuie să primească o doză mai mare de Artesunatum* (3 mg/kg greutate corporală per doză) decât copiii mai mari și adulții (2,4 mg/kg greutate corporală per doză) pentru a asigura o expunere echivalentă la medicament.

Deși siguranța Artesunatum* administrat în primul trimestru de sarcină nu a fost ferm stabilită, grupul de dezvoltare a ghidurilor OMS consideră că beneficiile dovedite pentru mamă depășesc orice potențial pericol pentru fătul în curs de dezvoltare. Astfel, Artesunatum* parenteral este recomandat ca tratament de primă linie pentru adulți, copii, sugari și femei însărcinate în toate trimestrele de sarcină.

Artesunatum* se eliberează sub formă de pulbere, care se dizolvă în Natrii hydrocarbonatis(5%) pentru a forma Artesunatum* de sodiu. Soluția se diluează apoi în aproximativ 5 ml de sol. Glucosum 5% și se administrează sub formă de injecție intravenoasă lentă, în bolus, cu durata de 1-2 minute, sau prin injecție intramusculară în partea anterioară a coapsei (la imposibilitatea administrării intravenoase). Soluția trebuie preparată proaspăt pentru fiecare administrare și nu trebuie depozitată. Artesunatum* este hidrolizat rapid in-vivo la Dihydroartemisinin*, ceea ce oferă principalul efect antimalaric. Copiii mici au un volum de distribuție aparent mai mare pentru ambii compuși (Artesunatum* și Dihydroartemisinin*) și, prin urmare, trebuie să primească o doză ușor mai mare de Artesunatum* parenteral pentru a obține o expunere comparabilă cu cea a copiilor mai mari și a adulților.

Au fost raportate cazuri de hemoliză întârziată care începe la >1 săptămână după tratamentul cu Artesunatum* la pacienții neimuni cu hiperparazitemie. Artesunatum* distruge rapid plasmodiul în stadiul de inel, care sunt eliminați din eritrocite de către splină. Aceste eritrocite sunt apoi readuse în circulație, dar cu o durată de viață redusă, ceea ce contribuie la hemoliza întârziată. Astfel, hemoliza post-tratament este un eveniment previzibil, iar pacienții cu hiperparazitemie trebuie monitorizați cu atenție pentru a identifica anemia cu debut tardiv.

9.7.2. Artemetherum* parenteral

Dacă Artesunatum* nu este disponibil, este de preferat Artemetherum* în locul Chininum* pentru tratarea copiilor și adulților cu malarie severă. Artemetherum* este de 2-3 ori mai puțin eficient comparativ cu principalul său metabolit Dihydroartemisinin*.

Doza terapeutică: doza inițială de Artemetherum* este de 3,2 mg/kg greutate corporală pe cale intramusculară (în partea anterioară a coapsei). Doza de întreținere este de 1,6 mg/kg greutate corporală administrată intramuscular zilnic.

Artemetherum* poate fi administrat sub formă de injecție intramusculară pe bază de ulei, și este absorbit mai lent și mai haotic decât Artesunatum* solubil în apă. Aceste avantaje farmacologice pot explica superioritatea clinică a Artesunatum* parenteral față de Artemetherum* în malarie severă. Este contraindicat administrarea Artemetherum* pe cale intravenoasă!

9.7.3. Chininum* parenteral

Concentrațiile maxime după administrarea intramusculară de Chininum* în cazul malariei severe sunt similare cu cele după perfuzia intravenoasă. Studiile de farmacocinetică arată că o doză de încărcare de Chininum* (20 mg sare/kg greutate corporală, de două ori doza de întreținere) asigură concentrații plasmatice terapeutice în decurs de 4 ore. Doza de întreținere de Chininum* (10 mg sare/kg greutate corporală) se administrează la intervale de 8 ore, începând cu 8 ore după prima doză. Dacă nu există o ameliorare a stării pacientului în 48 ore, doza trebuie redusă cu o treime, adică la 10 mg sare/kg greutate corporală la fiecare 12 ore.

Administrarea intravenoasă rapidă de Chininum* este periculoasă (risc de hipotensiune letală). Fiecare doză de Chininum* parenterală trebuie administrată sub formă de perfuzie lentă, cu viteză controlată (de obicei diluată în sol. Glucosum 5% pentru a preveni hipoglicemia) și perfuzată timp de 4 ore. Rata de perfuzie nu trebuie să depășească 5 mg sare/kg greutate corporală pe oră. În timp ce multe medicamente antipaludice sunt prescrise în funcție de bază, din motive istorice, dozele de Chininum* sunt de obicei recomandate în funcție de sare (de obicei sulfat pentru uz oral și dihidroclorură pentru uz parenteral).

Clorhidratul de Chininum* trebuie administrat prin perfuzie cu viteză controlată în soluție salină sau de Glucosum. Dacă acest lucru nu este posibil, trebuie administrată prin injecție intramusculară în partea anterioară a coapsei (Chininum* nu trebuie injectată în fese pentru a evita lezarea nervului sciatic). Prima doză trebuie împărțită, cu 10 mg/kg greutate corporală în fiecare coapsă. Clorhidratul de Chininum* nediluat la o concentrație de 300 mg/ml este acid (pH 2) și dureros atunci când este administrat prin injecție intramusculară, astfel încât este mai bine să fie administrat fie într-o formulă tamponată, fie diluat la o concentrație de 60-100 mg/mL pentru injecție intramusculară. Sărurile de gluconat sunt mai puțin acide și mai bine tolerate decât sarea de dihidroclorură atunci când se administrează pe cale intramusculară și rectal.

Deși Chininum* poate provoca hipotensiune dacă este administrat rapid, iar supradozajul este asociat cu orbirea și surzenia, aceste efecte adverse sunt rare în tratamentul malariei severe. Pericolele unui tratament insuficient le depășesc pe cele ale unui tratament inițial excesiv.

9.7.4. Ajustarea dozei de antimalarice în insuficiența renală sau hepatică

Doza de derivați de Artemisininum* nu trebuie ajustată pentru pacienții cu disfuncții ale organelor vitale.

Chininum* se acumulează în cazul disfuncției severe ale organelor vitale. Dacă un pacient cu malarie severă prezintă leziuni renale acute persistente, sau dacă nu există o

ameliorare clinică timp de 48 ore, doza de Chininum* trebuie redusă cu o treime, la 10 mg sare/kg greutate corporală la fiecare 12 ore. Nu este necesară ajustarea dozelor dacă pacienții fac hemodializă sau hemofiltrare.

9.8. Monitorizarea eficacității terapeutice a tratamentului antimalaric

Răspunsul parazitologic la tratament (scăderea densității parazitare) se monitoriza la fiecare 12-24 de ore în cazurile severe de boală. Este recomandat să se documenteze două frotiuri de malarie negative cu interval de 24 ore după finisarea curei de tratament. Gametocitele, stadiul sexual al parazitului, nu trebuie să fie numărați în evaluarea densității parazitare.

Monitorizarea eficacității terapeutice în malarie presupune evaluarea în condiții de ambulator a manifestărilor clinice timp de cel puțin 28 de zile de la terminarea tratamentului antimalaric. Monitorizarea reapariției paraziților se face prin investigarea frotiului din sânge în ziua 14 și 28 de la terminarea tratamentului antimalaric, sau la prezența manifestărilor clinice.

9.9. Prevenirea recidivelor în malaria cu *P.vivax* sau *P.ovale*

În malaria *vivax* răspunsul inițial la toate ACT-urile este rapid, reflectând sensibilitatea ridicată la derivații de Artemisinin*, dar, dacă nu se administrează Primaquinum*, recidivele urmează în mod obișnuit.

Pentru vindecarea pacienților în malaria *P. vivax* sau *P. ovale*, recidivele provenite din hipnozoitii hepatici (stadii parazitare latente în ficat) trebuie prevenite prin administrarea unei cure de Primaquinum* 0,25 mg/kg/zi timp de 14 zile, cu excepția: femeilor gravide, a sugarilor cu vârsta <6 luni, a femeilor care alăptează sugari cu vârsta <6 luni, a femeilor care alăptează sugarii mai mari, dar la care nu se cunoaște statutul deficienței de G6PD, și a persoanelor cu deficit de G6PD. Înainte de administrarea Primaquinum* 0,25 mg/kg/zi timp de 14 zile, pacienții sunt investigați obligatoriu investigați la prezența deficitului de G6PD. Primaquinum* poate provoca hemoliză severă la persoanele cu deficit de G6PD.

Un regim mai scurt de Primaquinum* poate duce la o mai bună aderență în comparație cu regimul standard de 14 de zile și, prin urmare, la mai puține recidive. Se pare că nu există nicio diferență în ceea ce privește reapariția parazităriei, siguranța și tolerabilitatea dozei standard de Primaquinum* de 0,5 mg/kg/zi timp de 7 zile comparativ cu 0,25 mg/kg/zi timp de 14 zile. Astfel, administrarea Primaquinum* de 0,5 mg/kg/zi timp de 7 zile este probabil mai acceptabilă și poate fi preferată de părțile interesate față de 0,25 mg/kg/zi timp de 14 zile. Primaquinum* provoacă disconfort abdominal când este luat pe stomacul gol, ceea ce poate reduce aderența la tratament.

La pacienții despre care se știe că au deficit de G6PD, la necesitate, se poate lua în considerare administrarea de Primaquinum* în doză de 0,75 mg bază/kg greutate corporală o dată pe săptămână timp de 8 săptămâni (recomandare condiționată pentru dovezi cu certitudine foarte scăzută), cu supraveghere medicală atentă pentru o

eventuală hemoliză indusă de Primaquinum*, și cu acces imediat la servicii de transfuzie de sânge. Unele femei heterozigote, care nu prezintă deficiențe de G6PD în testele de screening calitativ, au activitate G6PD intermediară și pot totuși să prezinte o hemoliză substanțială. Astfel, în absența testelor cantitative, toate femeile ar trebui considerate ca având potențial de activitate intermediară a G6PD.

Atunci când statutul G6PD este necunoscut și nu este disponibilă testarea G6PD, decizia de a prescrie Primaquinum* trebuie să se bazeze pe o evaluare a riscurilor și beneficiilor. Aceasta depinde de prevalența în populație a deficitului de G6PD, de gravitatea genotipurilor prevalente și de capacitatea serviciilor de sănătate de a identifica și de a gestiona reacțiile hemolitice induse de Primaquinum*. La femeile însărcinate sau care alăptează, chimioprofilaxia se face săptămânal cu chloroquine până la naștere sau/și terminarea alăptării, apoi, pe baza statusului G6PD, se tratează cu Primaquinum* pentru a preveni recidivele viitoare.

9.10. Reducerea răspândirii malariei cu *P. falciparum* în zonele cu transmisibilitate scăzută

ACT-urile reduc semnificativ transportul și transmiterea gametocitelor de *P. falciparum*, dar acest efect este incomplet, iar pacienții care prezintă gametocitemie pot fi infecțioși timp de câteva zile sau uneori săptămâni.

Pentru a reduce răspândirea malariei în zonele în care transmiterea malariei este de intensitate scăzută, în prima zi de terapie antimalarică se administrează o doză unică de 0,25 mg/kg de bază de Primaquinum* (efect gametocitocid) concomitent cu tratamentul ACT (cu excepția femeilor gravide, a copiilor cu vârsta <6 luni și a femeilor care alăptează sugari cu vârsta <6 luni). Deși persoanele cu deficiență severă de G6PD sunt expuse riscului de hemoliză, la această doză, riscul este considerat a fi foarte mic, și nu este necesară testarea deficienței de G6PD.

Tabelul 12.

Tabel de dozare bazat pe cea mai răspândită concentrație de comprimate de Primaquinum* disponibilă în prezent (7,5 mg de bază)	
Greutatea corporală (kg)	Doza (mg) de bază de Primaquinum*
administrat în doză unică	
10 - <25	3.75
25 - <50	7.5
50 - <100	15

Studiile observaționale au demonstrat eficacitatea Primaquinum* în doză unică 0,25 mg/kg în reducerea rapidă a infecțiozității gametocitelor la țânțari. Această recomandare nu include țările/regiunile cu transmitere crescută, deoarece pacienții simptomatici cu gametocitemie reprezintă doar o mică parte din populația totală, iar Primaquinum* în doză unică este puțin probabil să reducă transmiterea malariei.

IX. PROFILAXIE

10.1. Abordări comune de prevenire

În anul 2005 țările regiunii europene au adoptat declarația de la Tașkent, angajându-se să realizeze eliminarea malariei în regiunea Europeană a OMS către anul 2015. La 20 aprilie 2016 Biroul Regional OMS pentru Europa a declarat că regiunea europeană a stopat cu succes transmiterea locală a malariei.

În cadrul Adunării Mondiale a Sănătății din 2007, OMS, la inițiativa statelor membre, a constituit ziua de 25 aprilie ziua internațională de combatere a malariei. Ziua Mondială a Malariei este o oportunitate de a evidenția necesitatea investițiilor continue și a angajamentului politic susținut pentru prevenirea și controlul malariei.

Măsurile preventive se concentrează pe detectarea și tratarea în timp util a malariei, precum și a purtătorilor de paraziți (surse de infecție), precum și lupta împotriva vectorilor malarici. În prezent, nu există vaccinuri eficiente pentru imunizarea activă împotriva malariei. Eliminarea malariei este definită ca o întrerupere a transmiterii locale a unui parazit specific al malariei într-o zonă geografică definită, realizată prin acțiuni specifice. Prevenirea unei noi transmisii necesită eforturi susținute.

Progresele în direcția eliminării malariei sunt în creștere:

- În 2021, au existat 84 de țări endemice la malarie, comparativ cu 108 în 2000.
- Numărul țărilor care erau endemice de malarie în 2000 și care au raportat mai puțin de 100 de cazuri de malarie a crescut de la 6 în 2000 la 27 în 2021.
- Între 2000 și 2021, numărul țărilor care au înregistrat mai puțin de 10 cazuri indigene a crescut de la 4 la 25.
- La nivel mondial se estimează că, între 2000 și 2021, au fost prevenite 2,0 miliarde de cazuri de malarie și 11,7 milioane de decese cauzate de malarie.
- Incidența malariei (numărul de cazuri la 1.000 de persoane expuse riscului) la nivel mondial a scăzut de la 82 în 2000 la 59 în 2020.

Țările cu cel puțin trei ani consecutivi în care nu au fost raportate cazuri locale de malarie îndeplinesc criteriile pentru a solicita OMS certificarea eliminării malariei. Din anul 2015 directorul general al OMS a certificat nouă țări ca fiind libere de malarie: Maldive (2015), Sri Lanka (2016), Kârgâzstan (2016), Paraguay (2018), Uzbekistan (2018), Argentina (2019), Algeria (2019), China (2021) și El Salvador (2021).

Cinci țări - Azerbaidjan, Belize, Cabo Verde, Iran (Republica Islamică a) și Tadjikistan - au înaintat o cerere oficială de certificare ca fiind libere de malarie. Între 2000 și 2021, nicio țară care a fost certificată ca fiind liberă de malarie nu a reintrodus transmiterea malariei.

„Strategia tehnică globală pentru malarie 2016-2030” a OMS - adoptată de Adunarea Mondială a Sănătății în mai 2015 - oferă un cadru tehnic pentru toate țările endemice pentru malarie. Acesta a fost concepută pentru a ghida și sprijini programele regionale și naționale care vizează controlul și eliminarea malariei.

Strategia stabilește obiective globale ambițioase, dar realizabile, inclusiv:

- reducere cu cel puțin 90% a incidenței malariei până în 2030;
- reducerea cu cel puțin 90% a ratei mortalității cauzate de malarie până în 2030;
- eliminarea malariei în cel puțin 35 de țări până în 2030;
- prevenirea reapariției malariei în toate țările libere de malarie.

Această strategie se bazează pe trei elemente principale:

- asigurarea accesului universal la prevenirea, diagnosticarea și tratarea malariei;
- intensificarea eforturilor de eliminare și de obținere a statutului de țară liberă de malarie;
- transformarea supravegherii malariei într-un instrument principal.

Ghidat de această strategie, Programul global de combatere a malariei coordonează eforturile globale ale OMS de a controla și elimina malarie prin:

- stabilirea, informarea și promovarea de norme, standarde, politici, strategii tehnice și orientări bazate pe dovezi;
- menținând o evaluare independentă a progreselor înregistrate la nivel mondial;
- elaborarea unor abordări privind consolidarea capacităților și sistemelor de supraveghere;
- identificarea amenințărilor la adresa controlului și eliminării malariei și a noilor domenii de acțiune.

Programul este susținut și consiliat de Comitetul consultativ privind politicile de combatere a malariei (MPAC), un grup de experți la nivel mondial în domeniul malariei. Mandatul MPAC este de a oferi recomandări strategice și asistență tehnică și se extinde în toate aspectele legate de controlul și eliminarea malariei printr-un proces transparent, flexibil și credibil de elaborare a politicilor.

Totuși, la nivel global, pe fundalul unei amenințări duale de rezistență la medicamentele antimalarice și pandemiei de COVID-19, în ciuda progreselor considerabile înregistrate, în a. 2021 obiectivele Programului pentru morbiditate și mortalitate nu au fost atinse: incidență malariei în zonele de risc a constituit 59,2 cazuri la 1000 de locuitori (în loc de 31 de cazuri preconizate). Decesele cauzate de malarie la 100 000 populație cu risc a scăzut de la 15 în 2015 doar la 14,8 în 2021. Finanțarea totală în 2021 a constituit 3,5 miliarde USD, comparativ cu 3,3 în 2020, deși necesitățile reale au fost estimate la 7,3 miliarde de dolari SUA. Această situație dictează necesitatea asigurării continuității și majorării investițiilor de susținere a angajamentului politic pentru prevenirea și controlul malariei, urgentarea acțiunilor de extindere direcționată a instrumentelor existente, pentru a menține malarie în fruntea agendei globale de sănătate.

10.2. Controlul vectorilor

Controlul vectorilor rămâne a fi cea mai practică metodă de control și de combatere a malariei la scară largă. Viziunea OMS este o lume fără suferințe umane cauzate de bolile transmise prin vectori. În 2017, Adunarea Mondială a Sănătății a salutat Răspunsul global de control al vectorilor 2017-2030 (GVCR) și a adoptat o rezoluție de promovare a unei abordări integrate a controlului bolilor transmise prin vectori. Abordarea se bazează pe conceptul de gestionare integrată a vectorilor (IVM), dar cu un accent reînnoit pe îmbunătățirea capacității umane, pe consolidarea infrastructurii și a sistemelor, pe îmbunătățirea supravegherii și pe o mai bună coordonare și o acțiune integrată între sectoare și boli. Programele de dezvoltare, inclusiv, de exemplu, agricultura irigată, construcția de baraje hidroelectrice, construcția de drumuri, defrișarea pădurilor, construcția locuințelor și expansiunea industrială, toate au potențialul de a influența bolile transmise prin vectori, oferind oportunitatea unei colaborări intersectoriale și a adoptării altor strategii decât cele bazate pe insecticide. Scopul final al GVCR este de a reduce povara și amenințarea bolilor transmise prin vectori prin intermediul unui control eficient al vectorilor, adaptat la nivel local și durabil, în deplină concordanță cu obiectivul de dezvoltare durabilă 3.3- eliminarea epidemiilor de malarie până în 2030.

Intervențiile de combatere a vectorilor malariei recomandate pentru desfășurarea pe scară largă sunt:

- 1) ITN-urile - plasele tratate cu insecticide, care în multe medii continuă să fie plase tratate cu insecticide de lungă durată (LLIN). Actualmente OMS recomandă plase tratate numai cu piretroizi și plase tratate cu piretroizi-PBO care au fost precalificate de OMS pentru a fi utilizate pentru protejarea populațiilor expuse riscului de malarie, inclusiv în zonele în care malarie a fost eliminată, dar riscul de reintroducere rămâne.
- 2) IRS - pulverizarea reziduală în interior. Pulverizarea cu efect rezidual în interior este aplicarea unui insecticid cu efect rezidual pe suprafețele de odihnă ale potențialilor vectori ai malariei, cum ar fi pereții interiori, streșinile și tavanele caselor sau altor construcții (inclusiv adăposturile pentru animale domestice), acolo unde acești vectori sunt susceptibili să intre în contact cu insecticidul. IRS cu un produse precalificate de OMS sunt recomandate pentru desfășurarea pe scară largă în majoritatea locațiilor unde malarie este endemică. IRS este cel mai eficientă acolo unde populația de vectori este sensibilă la insecticidele aplicate, unde majoritatea țânțarilor se hrănesc și se odihnesc în interior și unde majoritatea construcțiilor sunt adecvate pentru pulverizare. Atunci când se decide să se desfășoare IRS, planurile de control ar trebui să ia în considerare dacă este fezabilă atingerea țintei de acoperire cu IRS.

Odată ce a fost atinsă o acoperire optimă cu una dintre aceste intervenții, se poate lua în considerare desfășurarea unor intervenții suplimentare, în funcție de specificul populației, al situației sau al mediului. Printre acestea se numără măsurile de protecție personală care au ca principal mod de utilizare protejarea individuală a utilizatorilor. Conform recomandărilor OMS în faza de prevenire a restabilirii malariei și de menținere a statutului de zonă fără malarie, trebuie continuată monitorizarea entomologică a vectorilor malariei din zonă.

Reducerea numărului țânțarilor prin drenajul locurilor de reproducere a fost una din metodele de succes în combatere a malariei pentru multe zone, cândva endemice la malarie. Printre ele se regăsește și Republica Moldova. Insecticidele oferă în continuare cea mai bună metodă, dar ea devine din ce în ce mai puțin eficientă din cauza dezvoltării rezistenței țânțarilor către insecticidele tradiționale. Potrivit celui mai recent raport privind malarie, între anii 2010 și 2020, 88 de țări au transmis OMS date privind monitorizarea rezistenței la insecticide, dintre care 38 cu date privind intensitatea rezistenței la piretroizi și 32 cu privire la capacitatea PBO de a restabili susceptibilitatea la piretroizi. Aproximativ 6 % din populație din zonele endemice a profitat de pulverizări reziduale interioare (IRS).

Folosirea plaselor antimoschit impregnate cu insecticide s-a dovedit a avea un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității cauzate de *P. falciparum* și *P. vivax* în China și la *P. falciparum* în Africa. Datele de livrare furnizate de producători pentru perioada 2004-2021 arată că, în această perioadă, au fost furnizate la nivel mondial aproape 2,5 miliarde de plase tratate cu insecticide (ITN). Până în 2021, 68% dintre gospodăriile din Africa Subsahariană aveau cel puțin o ITN, față de 5% în 2000.

În ultimii ani au fost sugerate schemele de control al malariei bazate pe modificarea genetică a capacității țânțarilor vectori de a transmite parazitul. În plus, a fost sugerată dezvoltarea unor metode mai eficiente de introducere de gene avantajoase în genomul țânțarilor, precum și metode de înlocuire a populațiilor de vectori din teren cu populații de țânțari incapabile să transmită parazitul.

10.3. Profilaxia individuală

Prevenirea malariei prezintă combinația următoarelor măsuri:

- a) prevenirea înțepăturilor de țânțari;
- b) chimioprofilaxia;
- c) educația pentru sănătate a populației.

Măsurile de prevenire ar trebui să vizeze toate tipurile de malarie din zona de călătorie și să se aplice atât călătorilor pe termen scurt, cât și celor pe termen lung. Deși sunt foarte eficiente, intervențiile recomandate nu sunt 100% eficiente. Prevenirea malariei presupune găsirea unui echilibru între eficacitate și siguranță: asigurarea faptului că toate persoanele expuse riscului de infectare utilizează măsurile preventive recomandate și evitarea apariției efectelor secundare rare. Ar trebui să se efectueze o evaluare individuală a riscurilor pentru fiecare călător, luând în considerare nu numai țara de destinație, ci și itinerariul detaliat, inclusiv orașele specifice, tipurile de cazare, sezonul și stilul de călătorie. Caracteristicile individuale ale călătorilor (cum ar fi sarcina sau comorbiditățile) și caracteristicile malariei la destinație (cum ar fi intensitatea transmiterii și rezistența tulpinilor locale la medicamente) pot modifica evaluarea riscurilor. În funcție de nivelul de risc, poate fi oportun să nu se recomande nicio intervenție specifică, ci doar măsuri de prevenire a mușcăturilor de țânțari.

În țările în care malarie este sezonieră, riscul de infectare crește, de asemenea, atunci când se călătorește în timpul vârfului sezonului de transmitere. Călătorii care călătoresc în zone rurale sau care locuiesc în spații neizolate sau fără aer condiționat vor fi, de asemenea, mai expuși riscului. Cel mai mare risc de malarie este asociat cu imigranții

din prima și a doua generație care trăiesc în țări neendemice și care se întorc în țările de origine pentru a-și vizita prietenii și rudele. Aceștia se consideră adesea neexpuși, deoarece au crescut într-o țară predispusă la malarie și se consideră imuni. Cu toate acestea, imunitatea dobândită se pierde rapid, astfel că ei ar trebui să fie considerați expuși aceluiași risc ca și alți călători neimuni. De asemenea, călătorilor trebuie să li se reamintească faptul că, chiar dacă o persoană deja a mai suportat malarie, o poate contracta din nou și că sunt necesare măsuri preventive.

Protecția împotriva înțepăturilor de țânțari prevede:

- Evitarea plimbărilor după apusul soarelui.
- Purtarea îmbrăcăminte de protecție (cămăși cu mâneci lungi și pantaloni lungi, de culoare deschisă).
- Utilizarea de repelenți împotriva insectelor.
- Utilizarea dispozitivelor speciale împotriva țânțarilor (în hoteluri).
- Înainte de a merge la culcare de pulverizat camera cu un spray insecticid (piretroizi).
- De închis geamul și de inclus climatizorul.

Dacă sunt mulți țânțari, de dormit sub plasetratate cu insecticide care posedă o remanență de lungă durată.

Altă componentă este educația pentru sănătate a populației, scopul căreia este mobilizarea socială și implicarea tuturor segmentelor populației, agențiilor guvernamentale, confesiunilor religioase, organizațiilor publice, lucrătorilor medicali de toate profilurile în rezolvarea sarcinilor legate de prevenirea reintroducerii și răspândirii malariei.

Principalele obiective sunt:

- instruirea persoanelor cu risc de infectare cu privire la agentul cauzal, modalitățile și factorii de transmitere a malariei.
- creșterea gradului de conștientizare a publicului cu privire la semnele precoce și caracteristicile ale bolii și la necesitatea de a solicita asistență medicală imediată.

Actualmente, un vaccin eficient împotriva malariei nu există. Variantele existente doar atenuază infecția, previn mortalitatea, dar nu previn boala. RTS,S/AS01 este primul și, până în prezent, singurul vaccin care s-a dovedit ca eficient în reducerea semnificativă a incidenței malariei. Acesta acționează împotriva parazitului *Plasmodium falciparum*, cel mai mortal parazit al malariei din lume și cel mai frecvent în Africa. În octombrie 2021, OMS a recomandat acest vaccin pentru prevenirea malariei cauzată de *P. falciparum* la copiii care trăiesc în regiuni cu transmitere moderată până la ridicată. Se administrează în schema de patru doze la copiii, începând cu vârsta de 5 luni și ar trebui să fie furnizat ca parte componentă a unei strategii ample de control al malariei.

Recent, a fost elaborat o altă variantă de vaccin, R21, considerat „revoluționar”. Vaccinul R21 pare să fie extrem de eficient, în comparație cu tentativele anterioare. Datele preliminare din studiile desfășurate în Burkina Faso arată că vaccinul R21 are o eficiență de 80% când este administrat sub forma de trei doze inițiale, urmate de o doză booster un an mai târziu. Deși nu este încă disponibil publicului, Ghana urmează să devină prima țară care va aplica vaccinarea. Organizația Mondială a Sănătății ia în calcul aprobarea vaccinului.

XI.

CHIMIOPROFILAXIA ÎMPOTRIVA MALARIEI

Actualmente, malaria se înregistrează în 84 de țări și teritorii, iar acestea sunt vizitate de mai mult de 125 de milioane de călători internaționali în fiecare an. Chimioprofilaxia malariei prevede utilizarea preparatelor antimalarice în condiții de risc de achiziționare a infecției. OMS recomandă ca persoanele care călătoresc în zone cu endemie moderată și ridicată să primească chimioprofilaxie împotriva malariei. Chimioprofilaxia individuală a malariei în focarele endemice, unde malaria tropicală este predominantă, se efectuează cu Mefloquinum, care se recomandă a fi administrată o dată pe săptămână, câte 250 mg, pe toată perioada șederii în zona de risc, dar nu mai mult de 6 luni. În prezent, pentru cei care călătoresc în zonele în care *P. falciparum* este rezistent la alte medicamente, este utilizat Malarone (comprimate pentru adulți: 250 mg Atovaquonum*+ 100 mg Proguanilum) câte 1 comprimată pe zi înainte de a intra într-o zonă de risc, 1 comprimată pe zi pe perioada aflării în zona endemică și 7 zile după plecare. Chloroquine se utilizează în focarele de malarie cuartă, terță și ovale-malarie, în absența malariei tropicale. Doxycyclinum 100 mg zilnică este o altă alternativă, dar pacienții trebuie să fie avertizați cu privire la fotosensibilitatea asociată.

Conform reglementărilor în vigoare, medicația trebuie începută înainte de a călători într-un focar, pe toată perioada șederii în focar, în timpul sezonului în care există riscul de infectare, și timp de 4 săptămâni după ce se părăsește focarul. Cei care sosesc dintr-o regiune extrem de endemică sunt tratați suplimentar cu Primaquinum* în doză de 0,25 mg/kg timp de 14 zile pentru a preveni recidivele târzii de malaria terțiană și ovale-malarie.

Femeile însărcinate care nu sunt imune nu ar trebui să călătorească în astfel de zone. Persoanele care preconizează o călătorie de serviciu sau vacanță în țări exotice pot afla o informație mai detaliată despre pericolul care îl prezintă țara concretă accesând adresa electronică: https://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/b.html

Tabelul 13. Utilizarea medicamentelor antimalarice pentru profilaxie la călători

(sursa: OMS, 2020)

Denumire generică	Regimul de dozare	Durata profilaxiei	Sarcina	Alăptarea	Copii	Principalele contraindicații	Comentarii ^a
Comprimat combinat de Atovaquonum*-Proguanilum*	<p>O doză pe zi.</p> <p>11-20 kg: 62,5 mg Atovaquonum* plus 25 mg Proguanilum* (1 comprimat pediatric) zilnic.</p> <p>21-30 kg: 2 comprimate pediatrice pe zi.</p> <p>31-40 kg: 3 comprimate pediatrice pe zi</p> <p>> 40 kg: 1 comprimat pentru adulți (250 mg Atovaquonum* plus 100 mg Proguanilum*) zilnic</p>	Se începe cu 1 zi înainte de plecare și se continuă timp de 7 zile după întoarcere	Nu există date, nu se recomandă	Nu există date, nu se recomandă	Nu este recomandat < 11 kg (< 5 kg în Belgia, Canada, Franța și Statele Unite) din cauza limitelor de greutate	Hipersensibilitate la Atovaquonum* și/ sau Proguanilum*; insuficiență renală severă (clearanța creatininei < 30 ml/min)	Se administrează cu alimente sau băuturi lactate pentru a crește absorbția. Înregistrat în țările europene pentru utilizare chimioprofilactică cu o restricție privind durata de utilizare (variind de la 5 săptămâni la 1 an). Concentrațiile plasmatice ale Atovaquonum* sunt reduse atunci când se administrează împreună cu Rifampicinum, Rifabutinum, Metoclopramidum sau Tetracyclinum. Poate interfera cu vaccinul tifoidian viu. Statutul nerecomandat în sarcină a fost înlocuit cu o etichetă de avertizare în Franța.
Chloroquinum*	5 mg bază/kg săptămânal într-o singură doză sau 10 mg bază/kg săptămânal împărțit în 6 doze zilnice. Doza pentru adulți: 300 mg de Chloroquinum* bază săptămânal într-o singură doză sau 600 mg de Chloroquinum* bază săptămânal împărțit în 6 doze zilnice de 100 mg de bază (cu o zi fără medicament pe săptămână)	Se începe cu 1 săptămână înainte de plecare și se continuă pentru 4 săptămâni după întoarcere. Dacă sunt doze zilnice, se începe cu 1 zi înainte de plecare	Sigur	Sigur	Sigur	Hipersensibilitate la Chloroquinum*; antecedente de epilepsie; psoriazis	Utilizarea concomitentă de Chloroquinum* poate reduce răspunsul anticorpilor la vaccinul antirabic cu celule diploide umane administrat intradermic.

Doxycyclinum	1,5 mg sare/kg zilnic Doza pentru adulți: 1 comprimat de 100 mg pe zi	Se începe cu 1 zi înainte de plecare și se continuă timp de 4 săptămâni după întoarcere	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat sub vârsta de 8 ani	Hipersensibilitate la tetraciline; disfuncție hepatică	Doxycyclinum face ca pielea să fie mai sensibilă la arsurile solare. Persoanele cu pielea sensibilă trebuie să utilizeze o cremă de protecție solară cu grad ridicat de protecție (UVC) și să evite expunerea directă și prelungită la soare sau să treacă la un alt medicament. Doxycyclinum trebuie administrată cu multă apă pentru a preveni iritarea esofagiană. Doxycyclinum poate crește riscul de infecții vaginale cu Candida. Studiile indică faptul că forma monohidrat a medicamentului este mai bine tolerată decât cea de hipclat.
Mefloquinum*	5 mg/kg săptămânal. Doza pentru adulți: 1 comprimat de 250 mg pe săptămână	Se începe cel puțin 1 săptămână (de preferință 2-3 săptămâni) înainte de plecare și se continuă timp de 4 săptămâni după întoarcere	Sigur	Sigur	Nerecomandat sub 5 kg, din cauza lipsei de date	Hipersensibilitate la Mefloquinum*; tulburări psihiatrice (inclusiv depresie) sau convulsive; antecedente de boală neuropsihiatrică severă; tratament concomitent cu Halofantrinum*; tratament cu Mefloquinum* în ultimele 4 săptămâni	Nu administrați Mefloquinum* în decurs de 12 ore de la tratamentul cu Chininum*. Mefloquinum* și alte medicamente cardioactive pot fi administrate concomitent numai sub supraveghere medicală atentă. Ampicilinum, Tetracyclinum și Metoclopramidum pot crește concentrația de Mefloquinum* în sânge. Nu se administrează concomitent cu vaccinul tifoid oral. În Statele Unite, Mefloquinum* este recomandată ca opțiune de chimioprolaxie pentru toate trimestrele de sarcină.

^a A se vedea prospectul pentru informații complete privind contraindicațiile și precauțiile

Călătorii imunodeprimați prezintă un risc crescut de îmbolnăvire de malarie, iar prevenirea malariei prin evitarea înțepăturilor de țânțari și utilizarea chimioprofilaxiei este deosebit de importantă. Ar trebui să se solicite cu sârguință sfaturi individuale înainte de călătorie. Poate exista un risc crescut de eșec al tratamentului antipaludic la persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA. Cu toate acestea, în prezent, nu există suficiente informații care să permită modificarea schemelor de tratament recomandate în prezent pentru acest grup specific de populație.

Tabelul 14. Riscul de malarie și tipul de prevenire

Riscul de malarie	Tipul de prevenire
Tip A Risc foarte limitat de malarie	Prevenirea mușcăturii de țânțar doar pentru transmiterea
Tip B Risc de malarie non- <i>falciparum</i>	Prevenirea mușcăturii de țânțar plus chimioprofilaxie cu clorochină, sau Doxycyclinum sau Atovaquonum*-Proguanilum* sau Mefloquinum* (se va selecta în funcție de sensibilitatea la paraziți, de efectele secundare raportate și de contraindicații) ^a
Tip C Risc de malarie <i>P. falciparum</i>	Prevenirea mușcăturii de țânțar plus chimioprofilaxia cu Atovaquonum*-Proguanilum* sau Doxycyclinum sau Mefloquinum* (se va selecta în funcție de modelul de rezistență la medicamente raportat, de efectele secundare și de contraindicații) ^{a,b}

^aAlternativ, pentru călătoriile în zonele rurale cu risc scăzut de infectare cu malarie, prevenirea mușcăturilor de țânțari poate fi combinată cu SBET (Standby Emergency Treatment for Malaria).

^bÎn anumite zone cu malarie multidrog-rezistentă, chimioprofilaxia cu Mefloquinum* nu mai este recomandată. În prezent, aceste zone includ Cambodgia, sud-estul Myanmar și Thailanda.

ANEXĂ

Aspectul microscopic al diferitor specii și stadii evolutive ale plasmodiului malaric

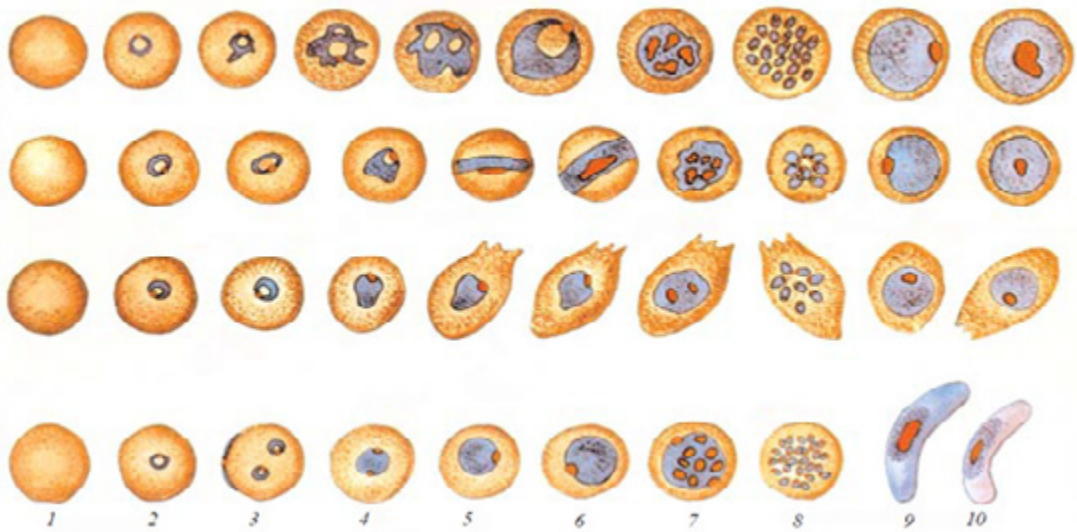


Figura 1. Evoluția formelor eritrocitare ale plasmodiului malaric: 1 - eritrocit sănătos; 2 - merozoit; 3-5 trofozoit în creștere; 6 - trofozoit matur; 7 - scizont; 8 - morulă; 9 - gametocit feminin; 10 - gametocit masculin. I rând - *P. vivax*; II rând - *P. malariae*; III rând - *P. ovale*; IV rând - *P. falciparum* (sursa: Ю. И. Бажора, 2001)

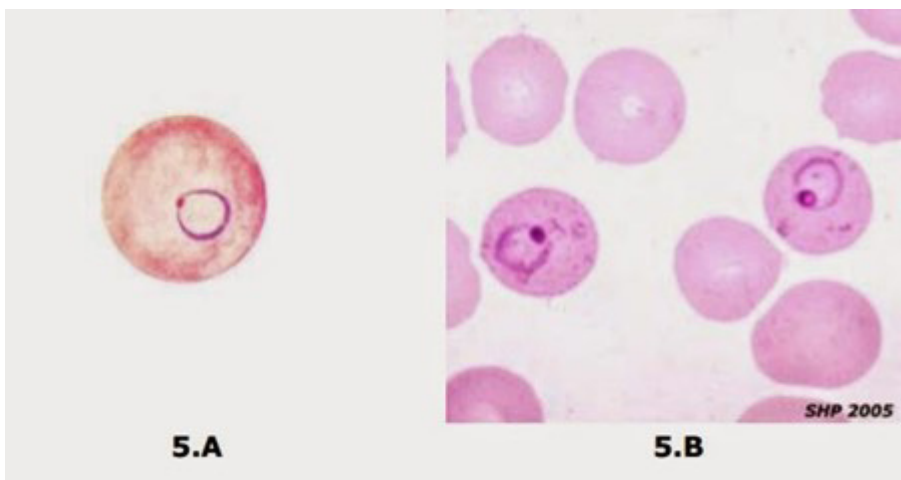


Figura 2. *P. vivax* în frotiul subțire: 5.A - desen schematic al formei inelare; 5.B - inele în frotiu (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

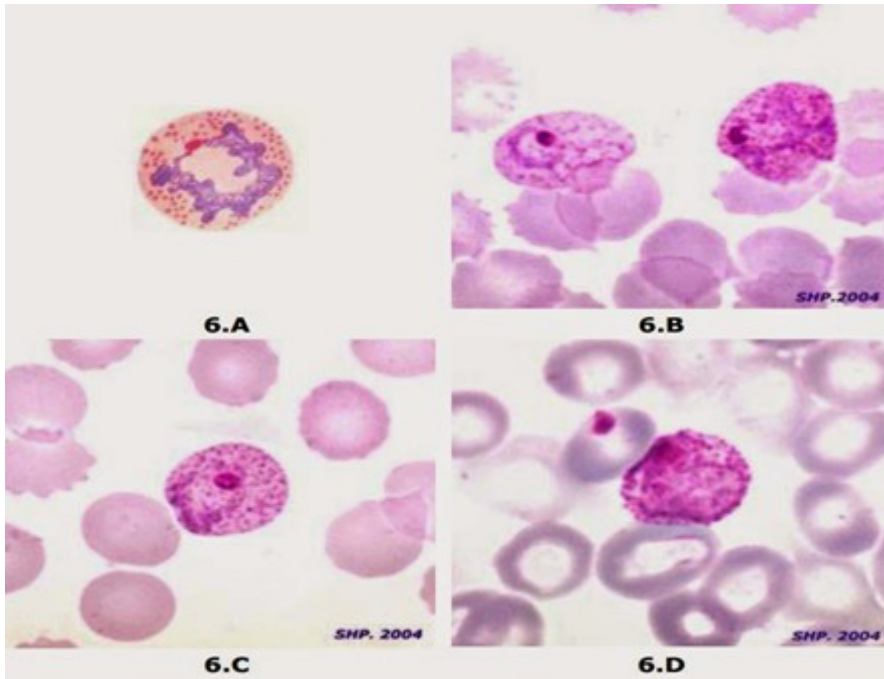


Figura 3. *P. vivax* în frotiul subțire: 6.A - desen schematic al trofozoitului, citoplasma parazitului ameboid cu pigmenția Maurer; 6.B, C, D - stadii de trofozoizi în frotiuri subțiri de sânge (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

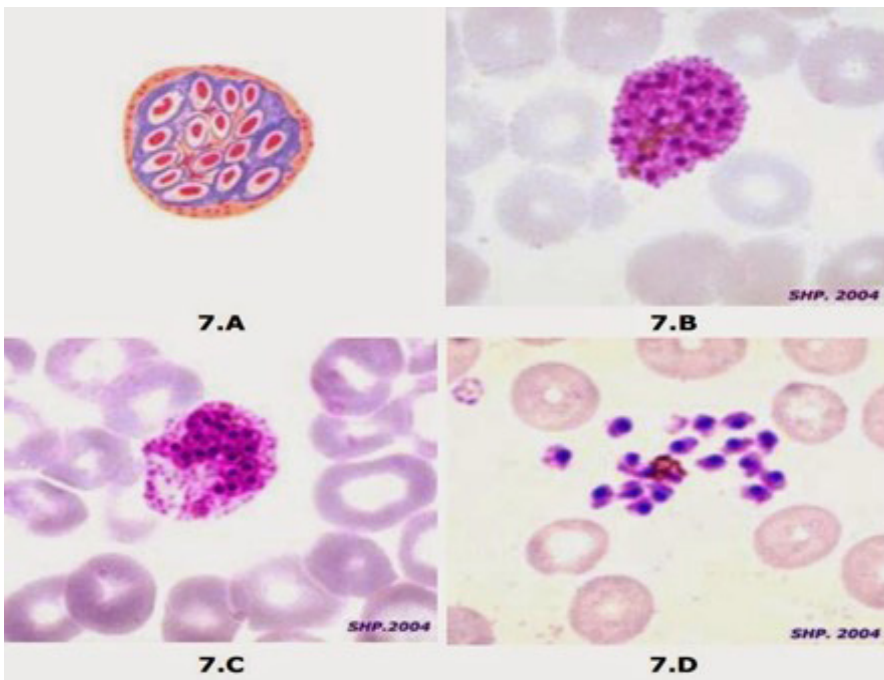


Figura 4. *P. vivax* în frotiul subțire: 7.A - desen schematic al schizontului matur (morolet); 7.B, C - stadii de schizonti maturi; 7. D – merozoizi eliberați care vor infecta noi eritrocite (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

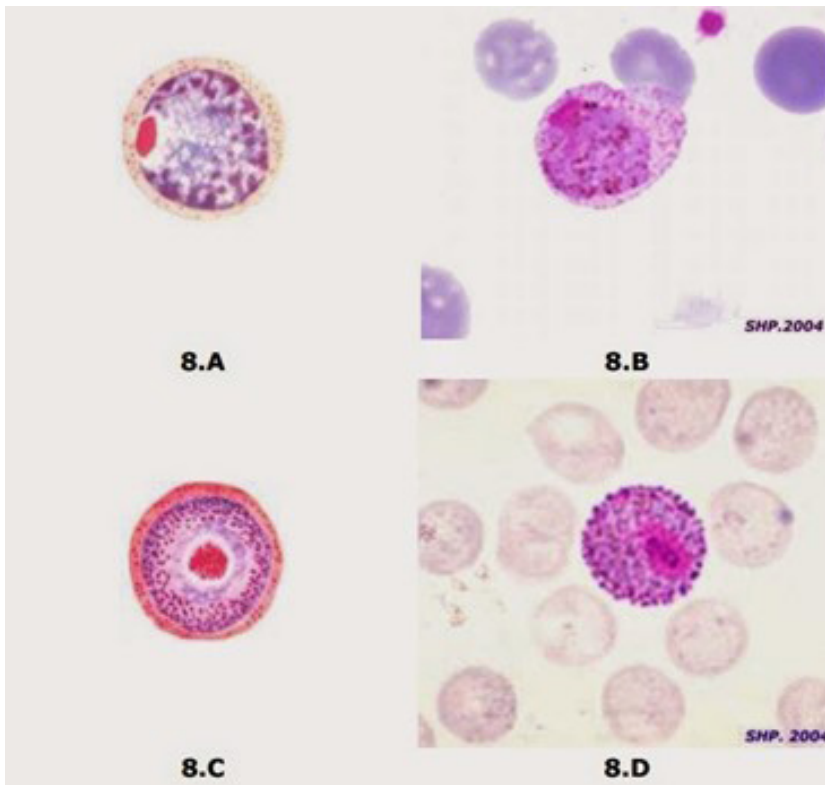


Figura 5. *P. vivax* în frotiul subțire: 8.A- desen schematic al unui macrogametocit; 8.B - stadiul de macrogametocit (gametocit feminin) în frotiu; 8.C - desen schematic al unui microgametocit; 8.D - stadiul de microgametocit (game- tocit masculin) în frotiu. (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

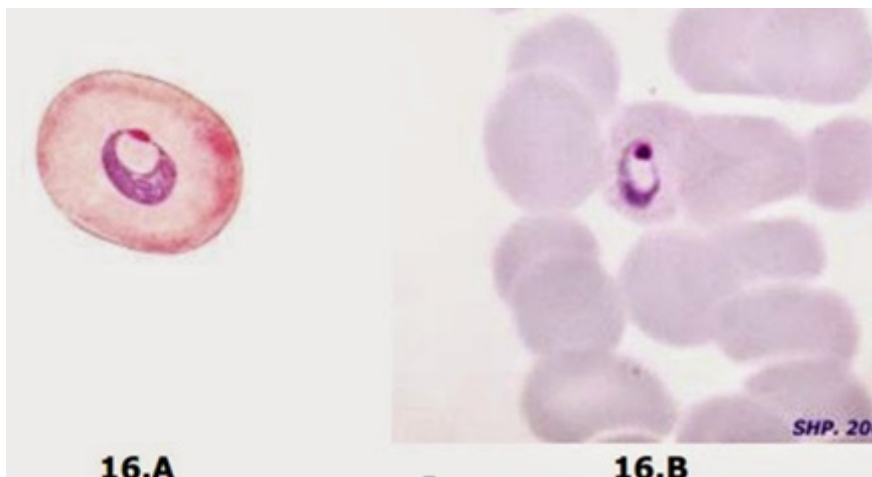


Figura 6. *P. ovale* în frotiul subțire: 16.A - desen schematic al formei inelare; 16.B - inel în frotiul subțire de sânge. (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

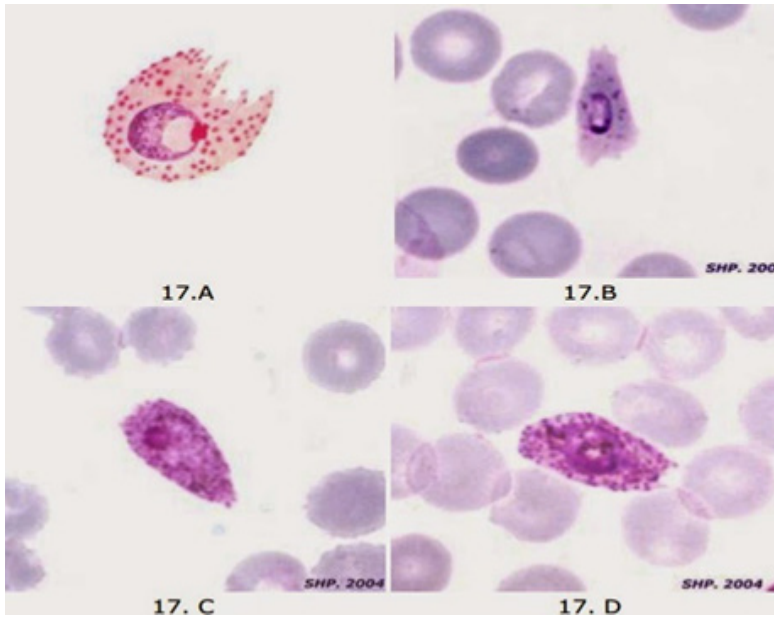


Figura 7. *P. ovale* în frotiul subțire: 17.A - desen schematic al trofozoitului ;17.B, C,D - stadiul de trofozoit în eritrocite alungite sub formă de cometă (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

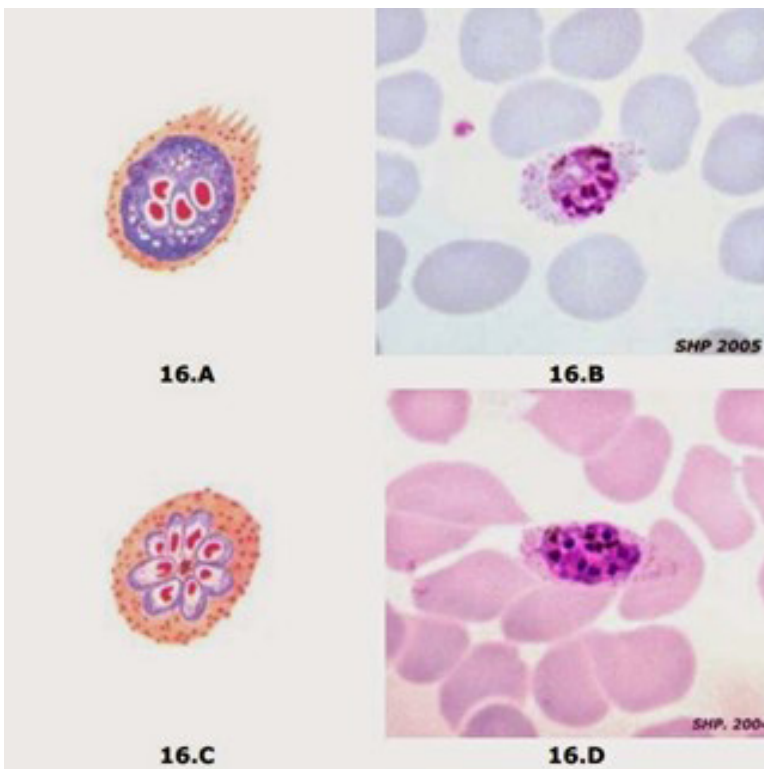


Figura 8. *P. ovale* în frotiul subțire: 6.A - desen schematic al schizontului;16.B - stadiul de schizont în frotiu subțire 16.C - desen schematic al schizontului matur(morula);16.D - stadiul morula în frotiu subțire (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

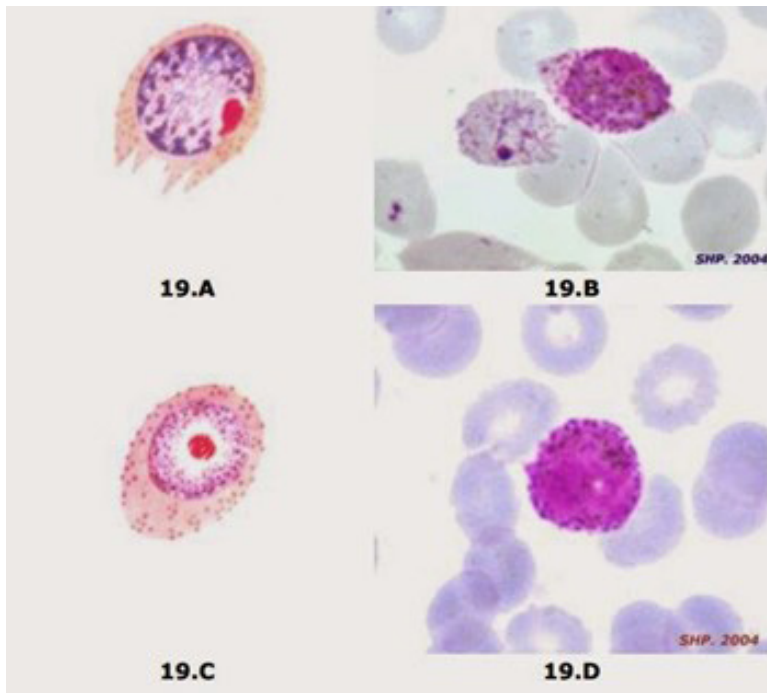


Figura 9. *P. ovale* în frotiu subțire: 19.A - desen schematic macrogametocit; 19.B - stadiul macrogametocit în frotiu subțire; 19.C - desen schematic microgametoci; 19.D - stadiul microgametocit în frotiu subțire
(sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

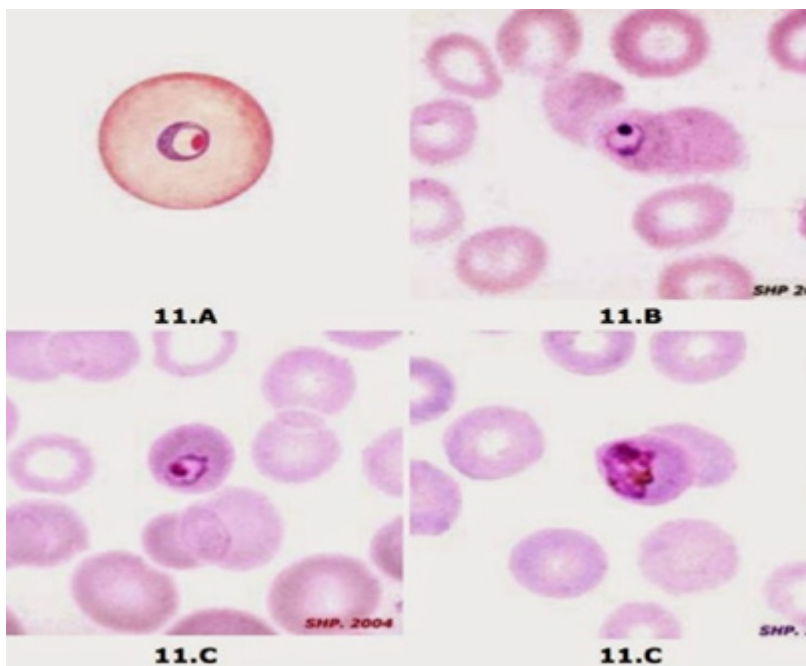


Figura 10. *P. malariae* în frotiu subțire: 11.A - desen schematic cu formă inelară; 11.B, C - forme inelare; 11.D - trofozoit
(sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

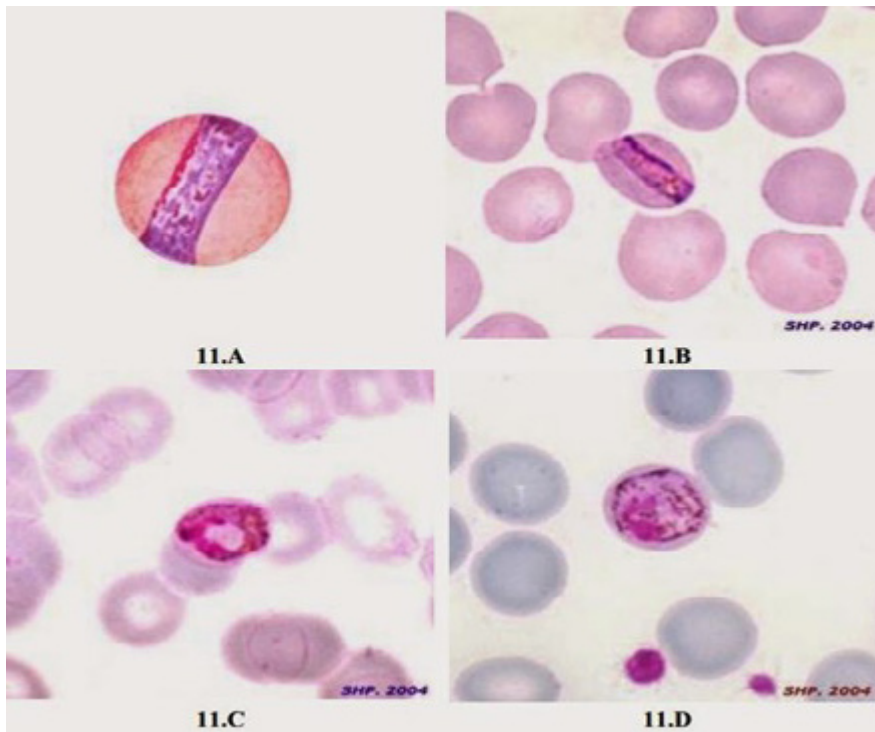


Figura 11. *P. malariae* în frotiul subțire: 11.A - desen schematic al formelor de bandă; 11.B - trofozoit sub formă de bandă; 11.C - trofozoit (formă de coș); 11.D - trofozoit matur, până să se dividă (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

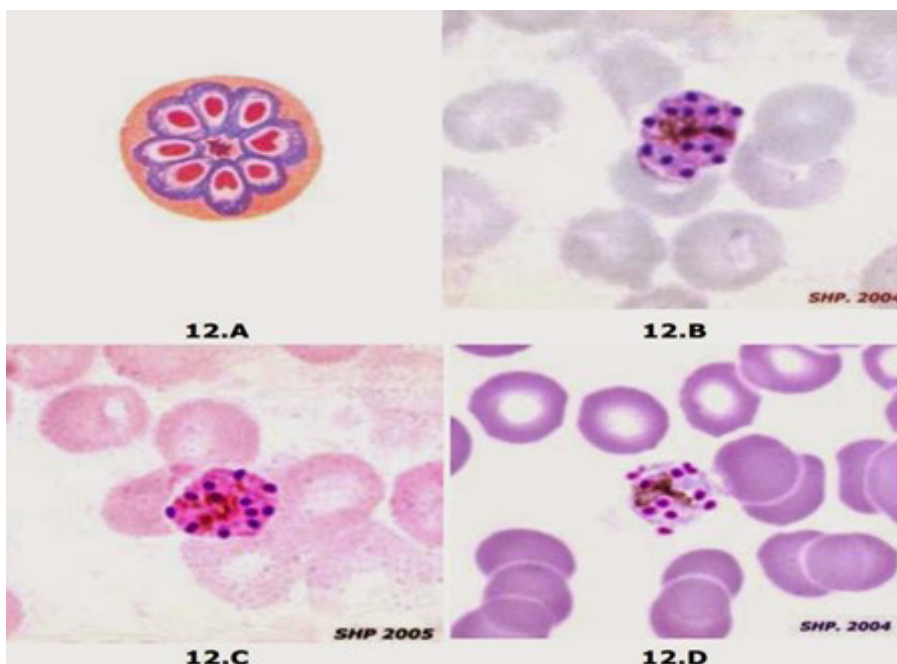


Figura 12. *P. malariae* în frotiul subțire: 12.A - desen schematic a stadiului de schizont matur (morulă); 12.B, C și D - stadiul de scizant (6-12 merozoizi, în medie 8, dispuși simetric (rozetă), pigment brun-gălbui (sursa: <http://teknolabmedik.blogspot.com/2014/10/plasmodium>)

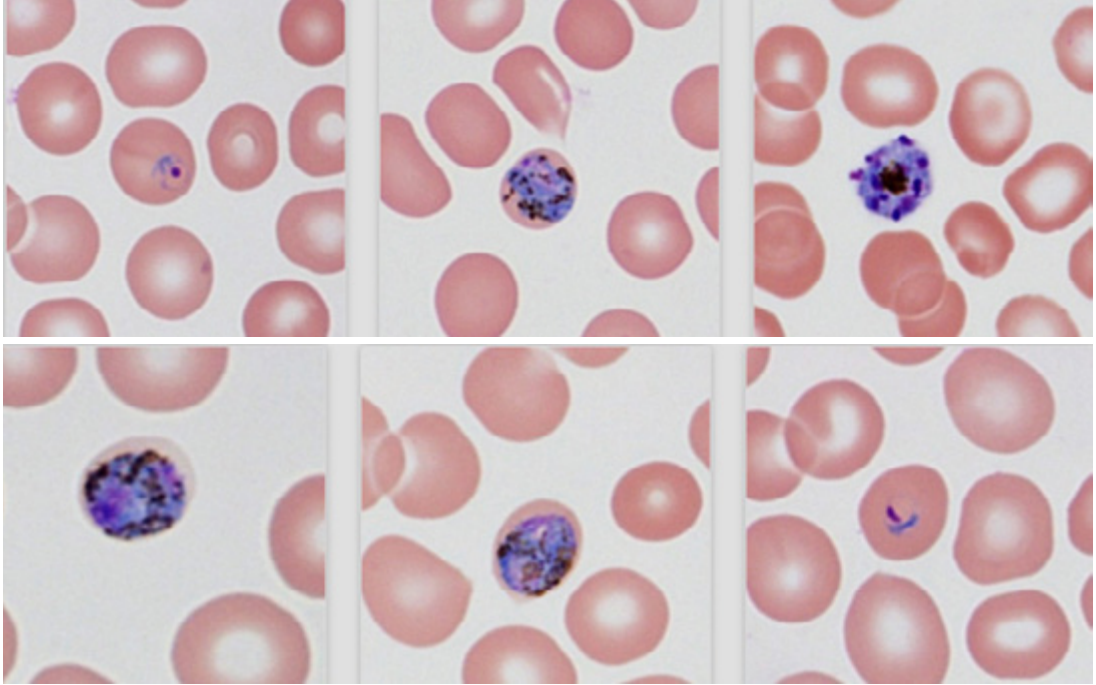


Figura 13. Forme eritrocitare ale *P.malariae*

(Sursa: <https://www.cdc.gov/dpdx/monthlycasestudies/2019/case485.html>)

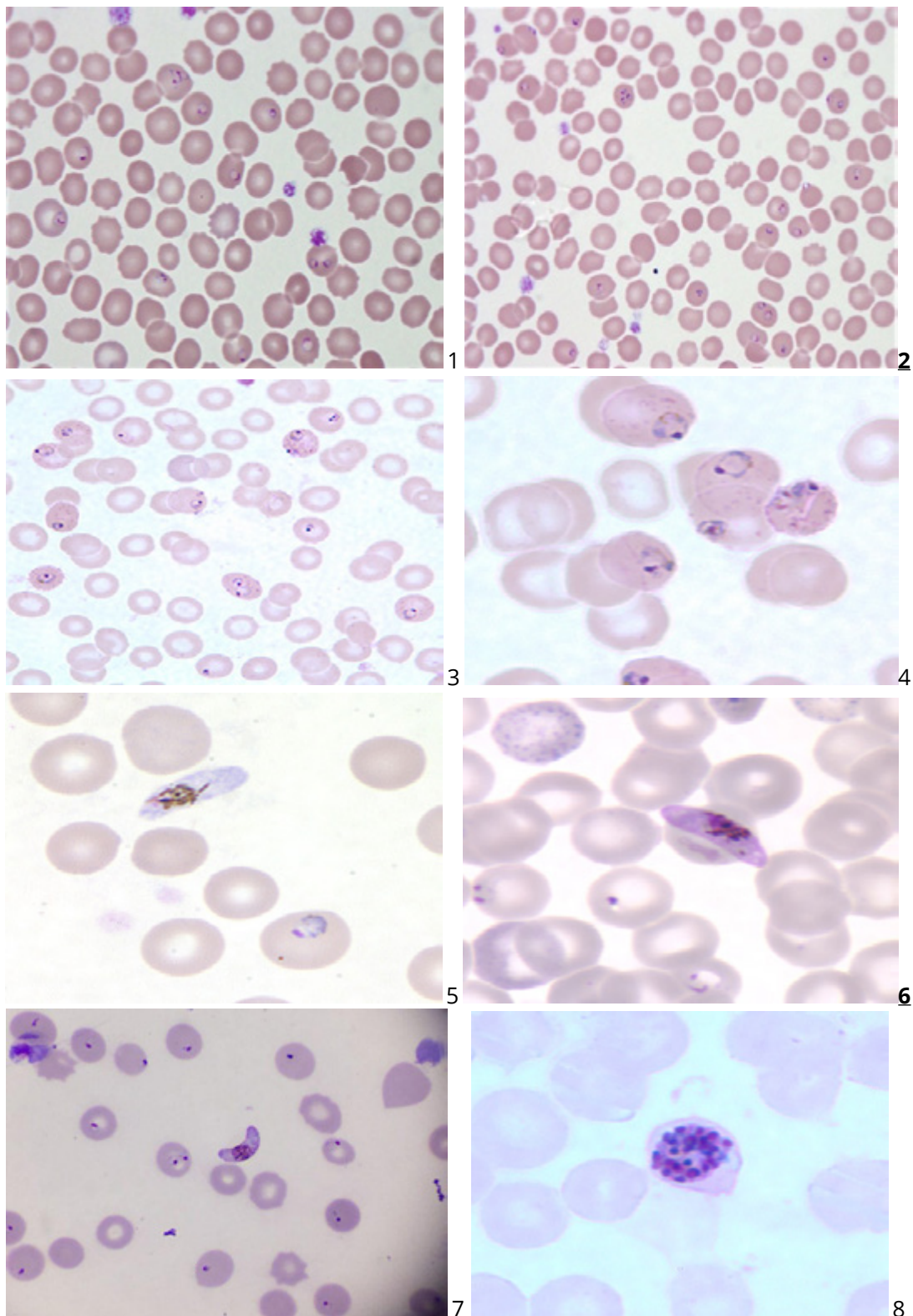


Figura 14. *P. falciparum* în frotiul subțire:1,2,3 – inele; 4 - petele Maurer în eritrocitul afectat; 5,6,7 - trofozoiti și gametociți; 8 - schizont
 (Sursa: Haind Fadel, 2022)

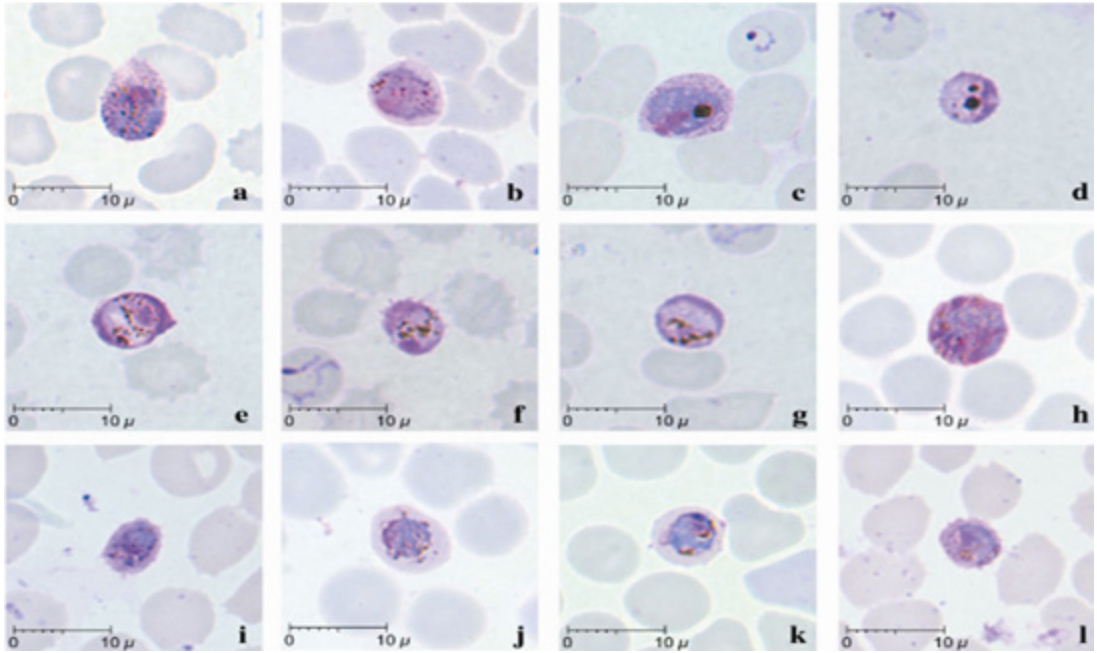


Figura 15. Gametociți de *P. knowlesi* în frotiuri subțiri, colorația Giemsa
(Sursa: Kim-Sung Lee, 2009)

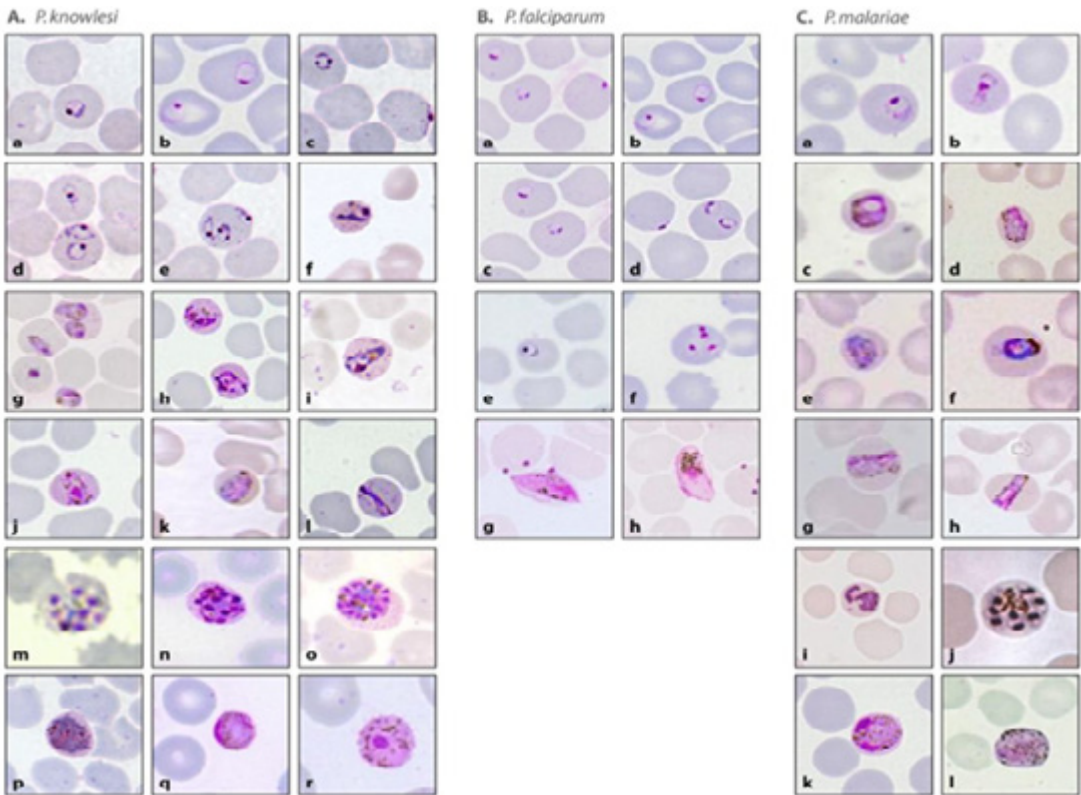


Figura 16. Aspectul diferitelor stadii ale *P. knowlesi* (a-r) în comparație cu *P. falciparum* (a-h) și *P. malariae* (a-i) în frotiul subțire de sânge, colorate după Giemsa
(Sursa: Balbir Singh, 2013)

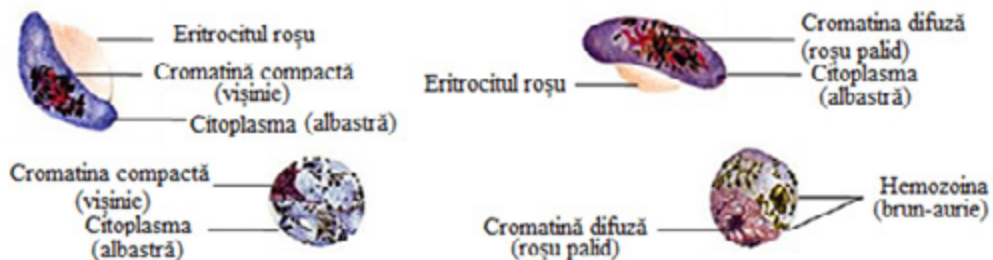


Figura 17. Gametocitele de *Plasmodium falciparum* și *Plasmodium malariae*
(sursa: *Manual for the laboratory diagnosis of malaria*, 2020)

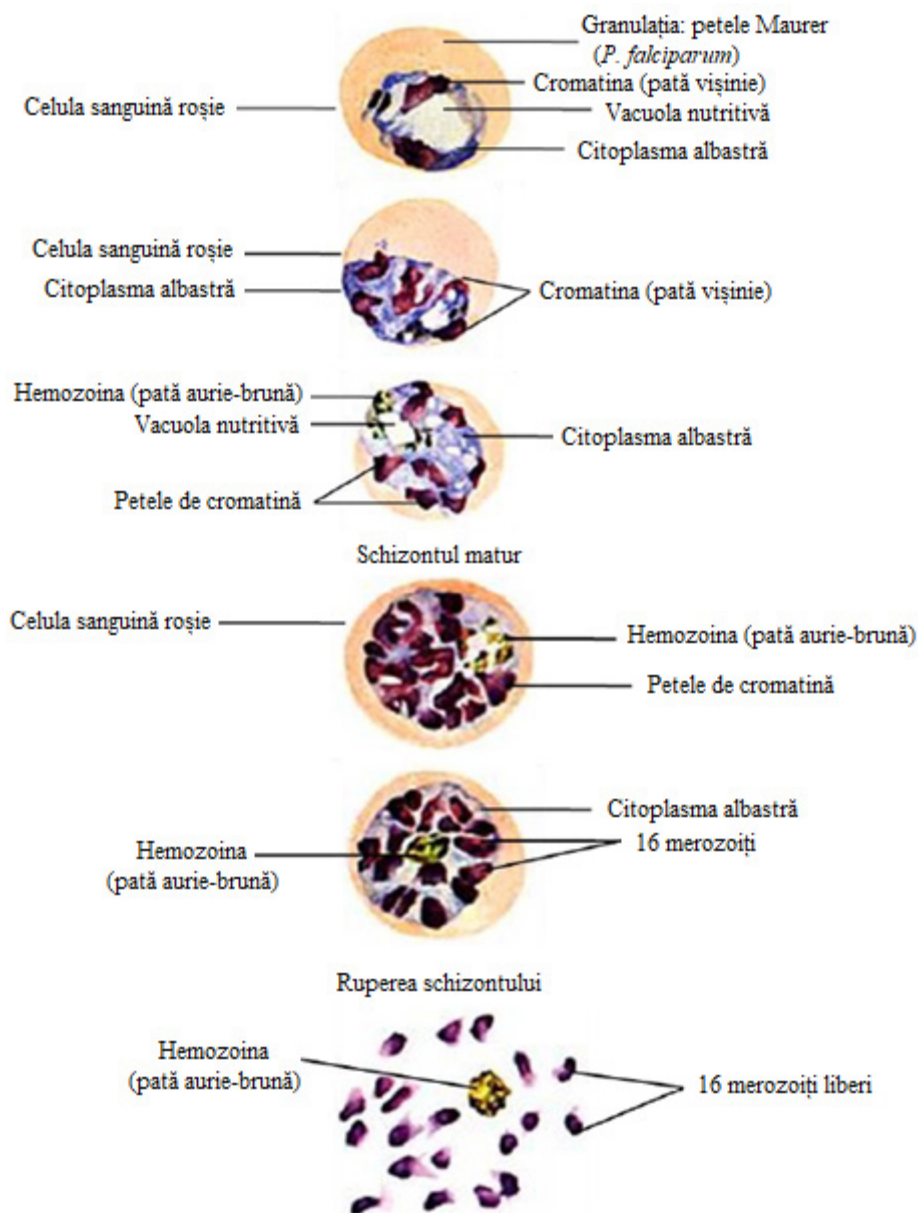


Figura 18. Etapele de creștere a schizontilor
(sursa: *Manual for the laboratory diagnosis of malaria*, 2020)

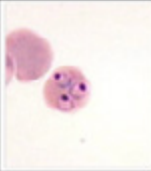

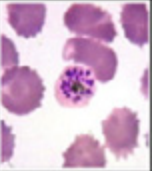
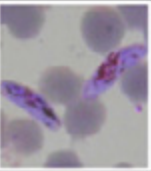
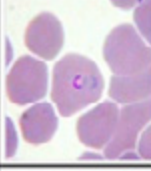
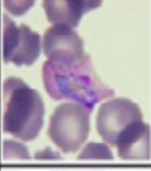
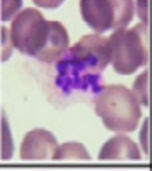
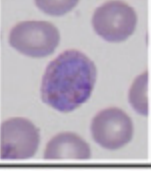
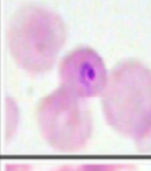
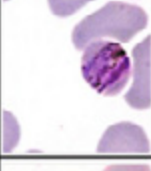
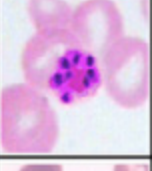
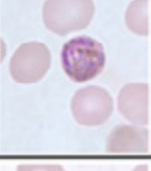

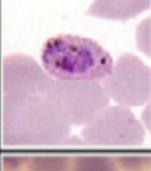
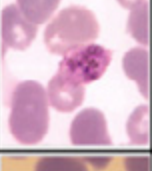
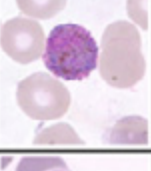

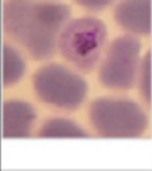
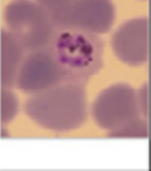
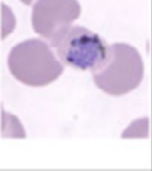
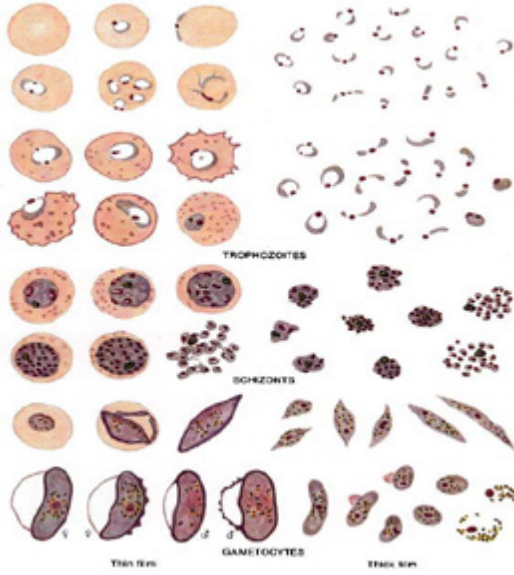
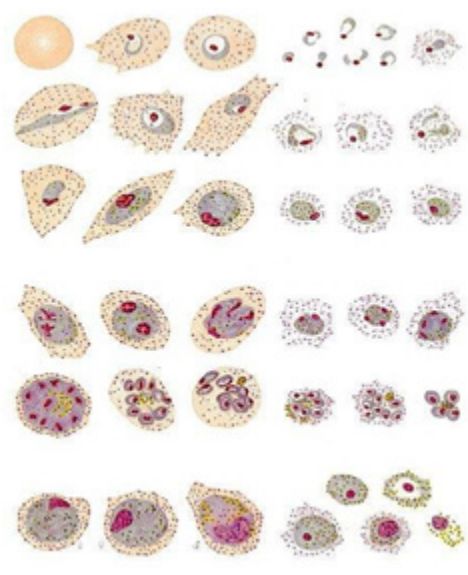
Malaria umană					
Stadii Speciile	Inel	Trofozoit	Schizont	Gametocit	
<i>P. falciparum</i>					<ul style="list-style-type: none"> - Eritrocitul parazitat neschimbat; - Paraziții maturi sunt sechestrați în vasele profunde; - Nr. total al paraziților = paraziții circulanți + paraziții sechestrați.
<i>P. vivax</i>					<ul style="list-style-type: none"> - Paraziții preferă eritrocitele tinere, ele se măresc; - Trofozoizii au forma ameboidală; - În sângele periferic circulă toate stadiile.
<i>P. malariae</i>					<ul style="list-style-type: none"> - Paraziții preferă eritrocitele mature; - Trofozoizii au forma de bandă; - În sângele periferic circulă toate stadiile.
<i>P. ovale</i>					<ul style="list-style-type: none"> - Eritrocitul parazitat mărit și de formă ovală, capătul festonat; - În sângele periferic circulă toate stadiile.
<i>P. knowlesi</i>					<ul style="list-style-type: none"> - Eritrocitul parazitat neschimbat; - Trofozoizii și pigmentul sunt identici cu <i>P. malariae</i>; - Invaziile sunt intense precum la <i>P. falciparum</i>; - În sângele periferic circulă toate stadiile.

Figura 19. Diferențierea stadiilor evolutive a speciilor patogene de *Plasmodium* în frotiul subțire de sânge (sursa: CDC)

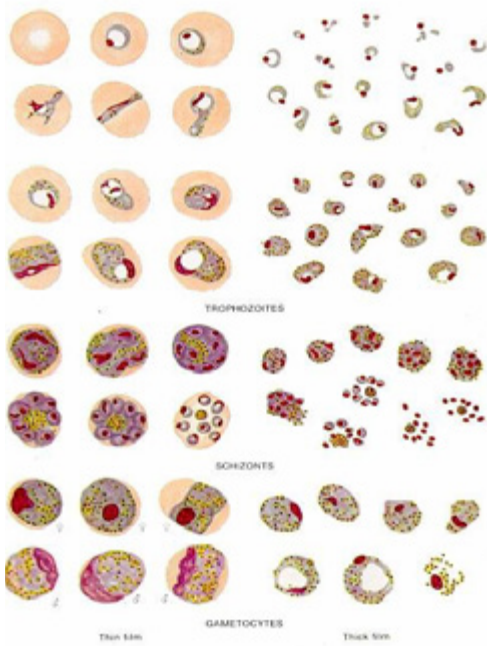
P. falciparum



P. ovale



P. malariae



P. vivax



Figura 20. Stadiile evolutive ale plasmodiului malaric în frotiuri subțiri și picături groase, colorația Giemsa (Sursă: OMS, 1991)

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

1. Acces universel aux tests diagnostiques du paludisme Manuel pratique. Organisation mondiale de la Santé 2012
2. Aldámiz-Echevarría LT, López-Polín A, Norman FF, et al. *Delayed haemolysis secondary to treatment of severe malaria with intravenous artesunate: Report on the experience of a referral centre for tropical infections in Spain.* Travel Med Infect Dis. 2017, p. 52-56
3. Allisson Dantas Oliveira, Clara Prats and Jones Albuquerque *The Malaria System MicroApp: A New, Mobile Device-Based Tool for Malaria Diagnosis.* JMIR Research Protocols, Vol 6, No 4 (2017)
4. Ananias A. Escalante, M. Andreína Pacheco *Malaria Molecular Epidemiology: An Evolutionary Genetics Perspective.* ASM Journals. Microbiology Spectrum Vol. 7, No. 4, 2019
5. Andrew P Norgan, Heather E Arguello, Lynne M Sloan et al., *A method for reducing the sloughing of thick blood films for malaria diagnosis.* Malaria Journal, volume 12, (2013)
6. Andrew Osei-Bimpong John Burthem *Supplementary techniques including blood parasite diagnosis.* Hematology, Oncology and Palliative Medicine, 2015
7. Anthony Kiszewski et al. A global index representing the stability of malaria transmission. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 70(5), 2004, p. 486-498
8. Balbir Singh and Cyrus Daneshvar *Human Infections and Detection of Plasmodium knowlesi.* American Society for Microbiology Clinical Microbiology, 2013, p.165-184
9. Barbara J. Bain . *Blood cells: a practical guide.* 6th ed. Oxford: 2021.
10. Basic malaria microscopy. Geneva: WHO, 2010
11. Barbara J. Bain *Blood cells: a practical guide.* 6th ed. Oxford, 2022
12. Ba H, Ahouidi AD, Duffy CW, et. al., *Evaluation of malaria rapid diagnostic test Optimal-IT® pLDH along the Plasmodium falciparum distribution limit in Mauritania.* Bull Soc Pathol Exot 2017 Feb;110(1):31-37
13. Charieclia V. Loupa et al. *Autochthonous Plasmodium vivax malaria in a Greek schoolgirl of the Attica region.* Malaria Journal, February 2012
14. Dickson D. Despommier, Daniel O. Griffin, Robert W. Gwadz, Peter J. Hotez, Charles A. Knirsch *Parasitic Diseases.* Sixth Edition, 2017
15. Joanny F, Lohr SJ, Engleitner T, Lell B, Mordmuller B. *Limit of blank and limit of detection of plasmodium falciparum thick blood smear microscopy in a routine setting in Central Africa.* Malar J. 2014;13: 234.
16. International Travel and Health - Chapter 7. Malaria. WHO, 2020
17. Laboratory biosafety manual. Third edition, WHO, 2004
18. Laura Barrado, Carmen Ezpeleta, et al. *Source identification of autochthonous-introduced Plasmodium vivax Malaria, Spain.* Infection, volume 45, p.111-114 (2017)

19. Liviu Miron și al., Malaria. 2016, 84 p
20. Lynne Shore Garcia *Diagnostic Medical Parasitology*. 2007, 1225 p.
21. Malaria Microscopy Quality Assurance Manual. Version 1, WHO, 2009, 123p
22. Manual of basic techniques for a health laboratory. Second edition, WHO, 2003
23. Malaria Microscopy Quality Assurance Manual. Version 2, WHO, 2016
24. Sam Thomson et al. *External Quality Assessment in the Examination of Blood Films for Malarial Parasites Within Ontario, Canada*. *Arch Pathol Lab Med*(2000) 124 (1): 57-60.
25. P.L.Ghiodini, A.H.Moody, P.W.Manser Atlas of Medical Helminthology and Protozoology. Fourth edition, 2001, 91 p.
26. Thomson S, Lohmann RC, Crawford L, Dubash R, Richardson H. *External quality assessment in the examination of blood films for malarial parasites within Ontario, Canada*. *Arch Pathol Lab Med* (2000) 124 (1): 57-60
27. WHO Malaria terminology. WHO, 2021
28. WHO Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030
29. WHO Guidelines for malaria, jule, 2021
30. WHO Guidelines for malaria, june 2022
31. WHO Guidelines for malaria, november, 2022
32. WHO Guidelines for malaria, march, 2023
33. WHO Guidelines for malaria, 16 October 2023;
34. WHO Model List of Essential Medicines, 23rd list*.
35. World Health Organization. World Malaria Report 2022
36. Г. И. Мяндина Е. В. Тарасенко Медицинская паразитология. Учебное пособие, 2013, 256 с
37. Ф. Ф. Мусыргалина Медицинская паразитология. Учебное пособие, 2018
38. Практическое руководство по элиминации малярии. ВОЗ, 2010
39. Ю. И. Бажора Атлас Медицинской Паразитологии. 2001, 113 стр.
40. <https://www.cdc.gov/malaria>
41. <https://www.who.int/malaria/publi>.
42. <https://www.cdc.gov/dpdx/malaria/index>
43. [html, https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/](https://www.cdc.gov/dpdx/diagnosticprocedures/)
44. <http://haematologyetc.co.uk/PARASITE>
45. https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/Malaria_Treatment_Guidelines.pdf
46. [ac.uk/ sau http://www.lstmliverpool.ac.uk/ sau http://paras](http://www.lstmliverpool.ac.uk/)
47. https://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/fsp/cdc_malaria_program_2022.pdf/citat_08.11.22
48. [https://www.cdc.gov/malaria/report.html/ citat_08.11.22](https://www.cdc.gov/malaria/report.html/)
49. <https://www.who.int/teams/global-malaria-programme/guidelines-for-malaria>
50. <https://doi.org/10.5858/2000-124-0057-EQAITE>
51. https://www.cdc.gov/dpdx/monthlycasestudies/2019/case485.html///citat_10.08.2022
52. <https://www.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html>

CHIȘINĂU 2024