**Четырехдневная малярия.**

**Грошев С., 5 курс мед.фака Ошского гос. университета.**

План реферата.

1. Определение.
2. Этиология и паразитология.
   1. этиология,
   2. жизненный цикл малярийного плазмодия,
   3. Plasmodium malariae в мазках крови.
3. Эпидемиология.
4. Генетические аспекты.
5. Патогенез.
6. Патологическая анатомия.
7. Иммунитет.
8. Клиническая картина.
9. Лабораторные данные.
10. Диагностика.
11. Дифференциальный диагноз.
12. Лечение.
13. Осложнения.
14. Прогноз.
15. Профилактика.
16. Использованная литература.
17. Приложения.

Малярия – трансмиссивное заболевание человека протозойной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением ретикулогистиоцитарной системы и эритроцитов, лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки.

Этиология и паразитология.

Возбудителем четырехдневной малярии является микроорганизм, относящийся к типу простейших, классу споровиков, отряду гемоспоридий, семейству плазмодиевые, роду плазмодий, вид – Plasmodium malariae.

Жизненный цикл.

1. Преэритроцитарная шизогония. Плазмодий попадает к человеку при укусе зараженным комаром, который вводит со слюной в кровь человека узкие полулунной формы спорозоиты. В периферической крови они циркулируют не дольше 30-60 минут. Проникая в клетки печени, они приобретают круглую форму, растут и превращаются в стадию шизонта. Через некоторое время шизонты начинают размножаться путем множественного деления или шизогонии. Ядро шизонта многократно делится, затем около каждого ядра обособляется участок цитоплазмы и шизонт распадается на большое число одноядерных мерозоитов. Этот процесс называется тканевой шизогонией, которая происходит в I половине инкубационного периода в течение 15 дней.
2. Эндоэритроцитарная шизогония. Мерозоиты, внедрившиеся в эритроциты, превращаются в шизонты. Мерозоит округляется, в его теле появляется вакуоль, заполненная прозрачной жидкостью, которая постепенно увеличивается и через 2-3 часа занимает центральную часть тела, оттесняя цитоплазму и ядро на периферию. Цитоплазма выглядит в виде узкого ободка голубого цвета, вишнево-красное ядро лежит на периферии, в то время как вакуоль не окрашивается, что создает впечатление пустоты. Плазмодий на этой стадии называется шизонтом в стадии кольца. Кольца правильной формы, размером 1/3-1/2 диаметра эритроцита, не более одного в эритроците. В последующем вакуоль постепенно уменьшается, а объем цитоплазмы увеличивается. Шизонт быстро растет за счет поглощения гемоглобина эритроцита. Превращаясь так в амебовидный шизонт, он приобретает округлую или лентовидную форму, размером не превышает нормальный эритроцит. В цитоплазме паразита образуются грубые зернышки пигмента, представляющие собой продукт расщепления заглоченного гемоглобина.

Постепенно шизонт заполняет весь эритроцит, после чего начинает размножаться путем шизогонии (стадия меруляции). Число образовавшихся мерозоитов – 6-12, в среднем – 8-10. К этому времени эритроцит разрушается и мерозоиты выходят в плазму крови. Вышедшие мерозоиты тут же внедряются в новые эритроциты, хотя часть их подвергается фагоцитозу. Период эндоэритроцитарной шизогонии составляет 72 часа. За счет повторных шизогоний количество паразитов в крови быстро увеличивается. Часть мерозоитов, внедрившись в эритроцит, не образуют шизонты, а превращаются в незрелые половые формы – гамонты. Женские гамонты круглой формы крупные с небольшим ядром и интенсивно окрашенной протоплазмой. Мужские гамонты с большим ядром и слабо окрашенной протоплазмой. Размеры не превышают таковых нормального эритроцита.

1. Половое размножение и спорогония. Гаметоциты попадают в организм комара вместе с кровью больного. В желудке комара они начинают развиваться, превращаясь в зрелые половые формы, или гаметы. Мужской гамонт делится, образуя 5-6 нитевидных микрогамет. Женский гамонт увеличивается в размерах и превращается в макрогамету. После оплодотворения образовавшаяся зигота приобретает вытянутую форму, становится подвижной оокинетой, проходит через стенку желудка и останавливается в наружном слое ее. Здесь она покрывается оболочкой и превращается в ооцисту, которая быстро растет. Затем начинается процесс спорогонии, в результате которого при делении ядра и цитоплазмы внутри ооцисты образуется огромное количество спорозоитов (до 1 тыс.). Оболочка созревших ооцист лопается, и спорозоиты выходят в полость тела и гемолимфу, откуда направляются в слюнные железы комара.

Plasmodium malariae в мазках крови.

Все стадии эритроцитарного цикла можно наблюдать в мазках крови. Характерно расположение мерозоитов в моруле. Они чаще всего лежат в виде правильной розетки вокруг кучки зерен пигмента.

Эпидемиология.

Единственным источником возбудителя является человек, зараженный плазмодиями, - больной или паразитоноситель, в периферической крови которого циркулируют наряду с шизонтами и гамонты. При четырехдневной малярии гамонты появляются в крови через 40-45 дней после заражения.

После однократного заражения заболевание или паразитоносительство может длиться от 3-4 до 20-30 лет. Стойкие очаги малярии поддерживаются в тех местах, где заражение людей происходит ежегодно. Прекращение передачи в течение 1 сезона ведет к уменьшению заболеваемости на следующий год в 10-15 раз. Четырехдневная малярия очень уязвима, т.к. продукция гамонтов мала, а синтетические препараты при ней очень эффективны.

Plasmodium malariae чаще обнаруживаются в южных регионах СНГ, в странах с умеренным климатом – реже. Смертельные исходы редки.

Переносчики – комары рода Anopheles. Заболеваемость прямо зависит от размеров популяции комаров и числа больных, служащих резервуаром инфекции. В связи с развитием индустрии туризма заболеваемость выявляют в странах, лежащих за пределами естественного ареала. Передача инфекционного агента в большинстве случаев носит горизонтальный характер.

Генетические аспекты.

Лица, эритроциты которых не несут антиген группы Duffy, обладают естественной резистентностью к возбудителю (многие представители негроидной расы). Естественной резистентностью обладают лица с врожденным дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы, т.к. паразиты не способны использовать глюкозомонофосфатный шунт в качестве источника энергии и в подобных условиях не могут развиваться в эритроцитах. Лица с гемоглобинопатиями также резистентны к заражению, т.к. паразиты не способны размножаться в эритроцитах с измененной морфологией.

Патогенез.

Открытие полного жизненного цикла возбудителей малярии, в частности тканевой и эритроцитарной шизогонии, в значительной мере способствовало познанию патологических процессов при малярийной инфекции. Выяснилось, что тканевая шизогония не проявляется видимыми клиническими симптомами. Основные проявления лихорадочной реакции связаны с эритроцитарной шизогонией. Острое с ознобом повышение температуры тела – это реакция организм на выход в кровь (плазму) малярийных паразитов, продуктов их метаболизма, малярийного пигмента, патологического эритроцитарного белка из разрушенных эритроцитов, что приводит к раздражению терморегуляторного центра, увеличению активности биогенных аминов, каллекреин-кининовой системы.

Приступ малярии начинается лишь при увеличении уровня паразитемии до определенного порога – «пирогенного порога». Порог зависит от того, первичный это приступ малярии или ее рецидив, от изменения в результате повторных антигенных раздражений реактивности организма. Малярийный пароксизм представляет собой неспецифическую ответную реакцию организма на патогенное воздействие комплекса пирогенных факторов: чужеродного белка, образующегося в результате распада мерозоитов, малярийного пигмента, денатурированных собственных белков организма. Типичный малярийный пароксизм состоит из следующих фаз – озноб, жар, пот.

Отмечены гуморальные сдвиги при пароксизме, характерные для анафилактических состояний: гиперадреналинемия, гипергликемия, гиперхолестеринемия, гиперкалиемия. Гиперадреналинемия приводит к тахикардии, изменению артериального давления, сосудистой констрикции, ознобу с мышечными сокращениями. Выраженная астения после приступа объясняется значительным снижением количества калия в сыворотке крови в этот период.

Потрясающий озноб, продолжительностью от нескольких минут до 2-3 часов завершается быстрым, «ракетообразным» подъемом температуры тела. Фаза жара сопровождается выраженными общетоксическими симптомами, температура тела достигает 39-400С. через несколько часов жар сменяется профузным потоотделением, температура критически снижается до нормы или субнормальных цифр. В целом пароксизм длится от 6 до 12 часов. После приступа наступает период апирексии 72 часа.

Известно и «холодное» паразитоносительство, при котором паразитемия протекает без клинических симптомов.

Анемия при малярии развивается в результате разрушения эритроитов паразитами и возникающими аутоантителами, угнетеня физиологической регенерации эритроцитов в костном мозге патологически увеличенной селезенкой. Имеет место снижение белков в плазме крови, диспротеинемия, билирубинемия гемолитического характера. Нарушение осмотической резистентности эритроцитов влечет за собой явления внутрисосудистого гемостаза, усиливающего выраженность анемии.

С развитием анемии связаны дистрофические изменения в миокарде, ЦНС, печени, почках и в других внутренних органах.

Увеличение селезенки при малярии происходит вследствие повышения функциональной нагрузки – интенсивной пролиферации фагоцитарных и других клеток, поглощающих или нейтрализующих антигены паразитарного происхожденияи денатурированные белки собственного организма.

В патогенезе малярии важное значение имеет сенсибилизация организма с последующими проявлениями аллергии. Сочетание аллергии с вегетативно-сосудистыми нарушениями обуславливает геморрагические явления, малярийную бронхиальную астму, малярийные артралгии, артриты, кишечные расстройства, высыпания на коже типа крапивницы.

Патологическая анатомия.

Основные изменения, возникающие в организме при малярии, непосредственно связаны жизнедеятельностью паразитов и зависят от патологических свойств плазмодиев.

При четырехдневной малярии рост и размножение паразитов (эритроцитарная шизогония) происходят в циркулирующей крови. Используя содержимое эритроцита для питания, плазмодии не полностью усваивают гемоглобин, и его остатки, превращаясь в зернышки темно-бурого пигмента, постепенно накапливаются в цитоплазме растущих шизонтов. При делении паразитов пигмент высвобождается, попадает в плазму крови, а затем захватывается макрофагами селезенки, печени и костного мозга. В этих же органах, принадлежащих к ретикуло-эндотелиальной системе, происходит и фагоцитоз шизонтов, ограничивающий возможность их размножения в организме, а также и фагоцитоз гамонтов. После переваривания поглощенных паразитов пигмент, содержавшийся в их цитоплазме, остается в ретикуло-эндотелиальных клетках. Органы, в которых накапливается малярийный пигмент, приобретают характерную коричневато-серую, иногда почти черную окраску. При затянувшейся болезни пигмент отчасти перемещается в межуточную ткань, образуя там массивные скопления. Переработка и выделение малярийного пигмента из организма идет медленно, поэтому ненормальный цвет селезенки, печени и костного мозга сохраняется на достаточно долгий срок, не всегда свидетельствуя о наличии активной инфекции.

Следствием повышенной функциональной нагрузки, а также раздражающего действия продуктов распада и чужеродных веществ является гиперплазия тканевых элементов селезенки и печени с увеличением размеров этих органов. Особенно заметно быстрое увеличение селезенки, обусловленное полнокровием органа, а также набуханием и размножением ретикуло-эндотелиальных клеток. Количество клеток пульпы возрастает, и орган приобретает довольно однородныйвид – «базофилия пульпы». При частых рецидивах и отсутствии лечения наблюдается склероз органа (пульпы) с расширением синусов. В острых стадиях инфекции ткань селезенки очень рыхлая, капсула тонка и напряжена. Случаются разрывы органа при ничтожной травме и даже без явных причин. Позже капсула утолщается, а пульпа грубеет, приобретая плотную мясистую консистенцию, сохраняющуюся и при полном исчезновении пигмента. Вес селезенки в запущенных случаях может превышать 1кг, изредка достигая даже 5-6кг и более.

Менее резко выраженное, но все же отчетливое увеличение печени обусловлено главным образом гиперплазией ретикуло-эндотельальных клеток и полнокровием. В дальнейшем возможно огрубение стромы и диффузное разрастание волокнистой соединительной ткани между дольками и между балками печеночных клеток, однако явлений, характерных для типичного атрофического цирроза печени, при этом не наблюдается.

В костном мозге при малярии, наряду с фагоцитозом паразитов, отложением пигмента и гиперплазией ретикуло-эндотелия, наблюдается усиленное образование клеток крови, главным образом эритроцитов. В отдельных случаях отмечались нарушения кроветворной функции, проявлявшиеся аплазией костного мозга.

Морфологические изменения других органов и тканей при четырехдневной малярии менее постоянны и обусловлены главным образом анемией, нередко достигающей весьма значительной степени. Одним из условий, неблагоприятно влияющих на регенерацию крови, является свойство Pl. malariae поселяться преимущественно в молодых красных кровяных тельцах - ретикулоцитах. Тяжелое малокровие, наряду с часто присоединяющимися вторичными инфекциями, служит и основной причиной смертельных исходов при отсутствии лечения.

Возможность развития при четырехдневной малярии коматозных состояний, допускаемая многими авторами, спорна и до сих пор не подтверждена убедительными морфологическими доказательствами.

Иммунитет.

Малярийная инфекция ведет к развитию в той или иной степени выраженного специфического иммунитета. Иммунитет имеет строго выраженный видовой характер. Так, при четырехдневной малярии он возникает медленнее, чем при трехдневной. Проявления иммунитета четко выявляются в местностях, эндемичных по малярии. Вновь прибывшие в такую местность заболевают чаще, и заболевания нередко приобретают у них более тяжелое течение. У постоянных жителей в отличие от этого, несмотря на наличие паразитемии, часто наблюдаются стертые формы болезни. Развитием иммунитета, в частности, можно объяснить и выздоровление больных, не подвергавшихся лечению.

Относительно механизма иммунитета данные ограничены. Несомненно, что иммунитет связан с фагоцитарной деятельностью клеток ретикуло-эндотелиальной системы. удаление селезенки снижает сопротивляемость организма и утяжеляет течение инфекции.

В целом, иммунитет при малярии нестоек и непродолжителен.

Клиническая картина.

Длительность инкубационного периода колеблется от 15 до 42 дней, в среднем 15-25 дней. Иммунопрофилактика, проводимая в высокоэндемичных зонах, удлиняет инкубационный период.

При шизонтном заражении вследствие случайного переливания крови от донора-носителя инфекции реципиенту, при терапии прогрессивного паралича кровью больных малярией или при заражении новорожденного через поврежденную плаценту больной матери инкубационный период значительно укорачивается.

К концу инкубационного периода часто развиваются продромальные явления: недомогание, головная боль, поясничные и мышечные боли, сухость во рту, болевые ощущения в области селезенки и печени. Через 2-3 дня после продрома, а иногда и через несколько часов возникает приступ малярии. При четырехдневной малярии приступы повторяются через 72 часа, но могут наступать через день или бывают 2 дня подряд с однодневной ремиссией.

Характерен быстрый подъем температуры тела до 40-410С и выше, сопровождающийся ознобом, рвотой, головной болью, иногда бредом, судорогами, потерей сознания, одышкой. Пульс учащается, артериальное давление снижается.

Стадия пота сопровождается слабостью, критическим снижением температуры. Боль исчезает. Больной, обессиленный, засыпает.

После первых 3-4 приступов (а иногда и с первыми же приступами) отмечаются увеличение селезенки и печени, малокровие, желтушный оттенок кожи и слизистых, herpes labialis.

С течением времени даже без лечения приступы становятся менее выраженными и затем прекращаются. Общее число приступов достигает 12 и более. Иногда приступы в ближайшие недели повторяются (ближние рецидивы), после чего наступает полное, казалось бы, выздоровление с исчезновением плазмодиев из крови, сокращением селезенки. Однако спустя месяцы вновь наступают рецидивы (отдаленные рецидивы). Течение их сходно с проявлением первичной малярии. Тем не менее, тяжелые осложнения, особенно малярийная кома, во время рецидивов наблюдаются редко, приступы лихорадки отличаются большей регулярностью. Рецидивы повторно сменяются межприступным латентом и закачиваются либо полным выздоровлением, либо исчезновением паразитов.

Затяжная малярия встречается в эндемических очагах и проявляется стойким увеличением печени и селезенки, анемией, исхуданием, периодическими лихорадочными подъемами, понижением работоспособности.

У иммунных лиц заражение может ограничиваться стертым течением или паразитоносительством. Равным образом, рано начатое правильно проводимое лечение позволяет быстро оборвать малярийную инфекцию и предупредить изменения органов.

Изменения со стороны отдельных органов.

Селезенка: степень увеличения при первых приступах зависит от степени ее кровенаполнения. Может наблюдаться разрыв, требующий срочного оперативного вмешательства. В эндемичных очагах увеличенная и уплотненная селезенка служит одним из показателей распространенности малярийной инфекции.

Печень: диффузные гепатиты с явной желтухой, повышением прямого билирубина в крови встречается редко. Дисхолия и дискинезия желчных путей и усиленное выведение пигментов.

Кровь: анемия гемолитического типа до 2\*1012/л и значительным снижением гемоглобина. Умеренная лейкопения, нейтропения, относительный лимфоцитоз. При тяжелой малярии – анэозинофилия и моноцитоз. СОЭ повышается до 30-50 мм/ч. Тромбоцитопения. В сыворотке крови нарастают глобулины. Снижение альбуминов и общего белка ведет к безбелковым отекам. Гиперкалиемия, билирубинемия, снижение в сыворотке содержания аскорбиновой кислоты.

Почки: при хроническом заболевании может развиться прогрессирующая почечная недостаточность. Во время приступов нередко отмечается протеинурия без заметного нарушения выделительной функции.

Сердечно-сосудистая система: снижение ОЦК и артериального давления при лихорадке. Последующий спазм сосудов, повышение вязкости крови, закупорка капилляров остатками эритроцитов приводят к ишемии органов и тканей.

Легкие: возможны склеротические процессы, очаговая, геморрагически-некротическая пневмония.

ЖКТ: диспепсия, вегетативно-сосудистые симптомы со стороны кишечника.

Нервная система: головная боль, лихорадочный бред, судороги, невралгии тройничного нерва, вегетативные нарушения, энцефаломенингиты, психозы.

Глаза: конъюнктивиты, кератит, помутнение стекловидного тела, иридоциклит, ретинит, офтальмоплегия.

Кожа: бледно-желтая окраска, на губах и крыльях носа – herpes labialis, гемомеланиновая пигментация (facies malarica).

Лабораторные данные.

Анализ крови – анемия, лейкопения, тромбоцитопения, увеличение концентраций АЛТ и АСТ, увеличение содержания непрямого и прямого билирубина, снижение концентрации альбумина.

Микроскопия мазков на наличие паразитов: для приготовления мазков используют капиллярную и венозную кровь. Мазки окрашивают по Райту или Романовскому-Гимзе. Характерная картина описана выше.

Диагностика.

Диагноз малярии основывается на клинической картине, исследовании периферической крови, тщательном эпидемиологическом исследовании.

Для клиники малярии характерна триада: поражение печени, селезенки и крови.

Проводят исследование крови в виде мазков и толстых капель. При первых приступах требуется тщательная микроскопия. Рекомендуется исследовать каждые 6 часов в течение 2-3 суток кровь, взятую при повышенной температуре и во время апирексии.

Дифференциальный диагноз.

Висцеральный лейшманиоз: лихорадка с двухдневными подъемами или неправильного типа, гиперпротеинемия, лейшмании в пунктате костного мозга.

Трансмиссивные спирохетозы (клещевой и эпидемический): затяжные превые приступы лихорадки до 1-4 дней; в крови – спирохеты.

Безжелтушный лептоспироз: лептоспиры в моче, крови; иммунологические реакции с лептоспирами.

Бруцеллез: положительные реакции агглютинации и внутрикожная проба Бюрне.

Лихорадка паппатачи (москитная лихорадка): лихорадочный период – 3-5 дней, инъекция склер в углах глаз, болевые ощущения в веках, анемии нет.

Лихорадка денге: лихорадочный период – 5-7 дней, резкая болезненность мышц и суставов, появление на коже сыпи.

Желтая лихорадка: одутловатость и покраснение лица, гиперемия склер, желтуха, поражение почек, кровоточивость.

Лечение.

Больным в острой стадии рекомендована госпитализация.

Лекарственная терапия.

Хлорохина фосфат (хлорохин, хингамин) перорально на I прием 1г (600мг основания), затем через 6 часов – 500мг (300мг основания), во II и III дни – по 500мг 1 раз в сутки.

При осложненном течении малярии (паразитемия более 5%, неврологические нарушения, неспособность перорального приема) – хинина дигидрохлорид 10мг/кг веса в/в капельно в течение 1-2 часов, затем или постоянная перфузия со скоростью 0,02мг/кг/мин, или по 10мг/кг п/к каждые 8 часов до паразитемии менее 1% и/или до появления у больного возможности перорального приема. Пероральный прием в лечебной дозе нужно продолжать в течение не менее 3 суток.

Гамонтотропные средства.

Хлорохин или препараты для лечения острого приступа.

Радикальное излечение достигается за 13-17 дней.

Осложнения.

У пациентов с хронической инфекцией может развиться нефротический синдром.

Прогноз.

Прогноз при своевременной диагностике и адекватной терапии благоприятный.

Профилактика.

1. Ранее выявление и лечение больных малярией и паразитоносителей.
2. Наблюдение за переболевшими и паразитоносителями. В случае рецедивов –повторное лечение.
3. Истребление личинок, куколок и окрыленных малярийных комаров.
4. Защита от укусов комаров.
5. Личная химиопрофилактика: хлорохина фосфат (хлорохин) 300мг основания внутрь 1 раз в неделю. Прием препарата следует начать за 2 недели до прибытия в эндемичную местность и продолжить 4-6 недель после выезда из нее. При непереносимости хлорохина – доксициклин 100 мг в сутки, 1 раз внутрь. Начинают прием за 1-2 дня до прибытия в малярийную местность и продолжают 4 недели после выезда из нее.

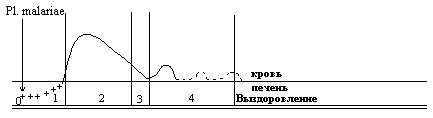
Код по МКБ X – В52.

Использованная литература.

1. Большая медицинская энциклопедия под ред. А.Н. Бакулева в 30 томах. – Москва, «Советская энциклопедия». 1960 г. Том 16.
2. Биология под ред. В.Н. Ярыгина. – Москва, «Медицина». 1985 г.
3. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс. Клинические и патофизиологические аспекты. Учебное пособие. – Санкт-Петербург, «Специальная Литература». 1998 г.
4. Справочник-путеводитель практикующего врача «2000 болезней от А до Я» под ред. И.Н. Денисова, Э.Г. Улумбекова. - Москва, «Гэотар Медицина». 1990 г.
5. Шувалова Е.П. Инфекционные болезни. – Москва, «Медицина». 1976 г.

Приложения.

Приложение 1. Фазы инфекции при четырехдневной малярии (схема).



+ - экзоэритроцитарная шизогония

* паразитемия

0 – инокуляция спорозоитов; 1 – преэритроцитарная шизогония, инкубационный период болезни; 2 – фаза первичных проявлений; 3 – короткий межприступный период; 4 – фаза эритроцитраных рецидивов.

Приложение 2. Жизненный цикл Pl. malariae (упрощенная схема).

Слюнная железа комара

спорозоиты

# Желудок комара

1. мужской гамонт 5-6 нитевидных микрогамет

2. женский гамонт макрогамета

1. оплодотворение
2. зигота оокинета ооциста спорозоиты

Кровь,

лимфа

# Кровь человека

Спорозоиты (30-60 мин.)

# Кровь человека

Мерозоит шизонт в стадии кольца шизонт в

стадии амебы

6-12 мерозоитов

фагоцитоз

Гамонты мужской и женский

Эндоэритроцитарная шизогония – 72 часа.

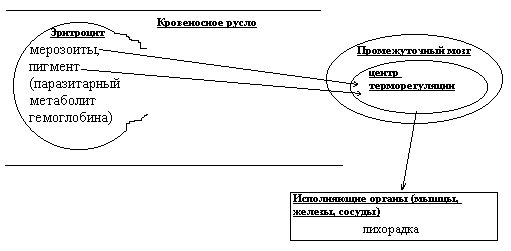
укус комара

# Печень человека

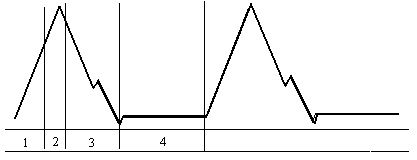
Спорозоиты шизонт мерозоиты

Тканевая шизогония – 15 дней

Приложение 3. Схема развития пароксизма при четырехдневной малярии.



Приложение 4. Патогенез приступа и температурная кривая при четырехдневной малярии (схема).



1 – стадия озноба: выход мерозоитов и продуктов распада гемоглобина и эритроцита в кровь, их воздействие на центр терморегуляции, сужение периферических сосудов, выход биологически активных веществ (серотонин, калликреин, катехоламины и пр.), мышечная дрожь, бледность, цианоз, тахикардия;

2 – стадия жара: расширение периферических сосудов, чувство жара, высокая температура тела, гиперемия; тахикардия, тахипноэ;

3 – стадия пота: расширение периферических сосудов, обильный пот, критическое снижение температуры тела до нормальных или субнормальных цифр;

4 – апирексия (72 часа): слабость, разбитость, в крови – эндоэритроцитарная шизогония.