

Федеральная служба по надзору
в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека

Федеральное казенное учреждение здравоохранения
Иркутский ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский противочумный
институт Сибири и Дальнего Востока

МАЛЯРИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Учебное пособие



Иркутск — 2019

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ
ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**

**ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский противочумный институт
Сибири и Дальнего Востока»**

МАЛЯРИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

Учебное пособие

Под редакцией
доктора медицинских наук
профессора **С.В. Балахонова**

УДК 616.936(075.9)

ББК 55.144

М21

Авторы:

*Т.П. Старовойтова, В.А. Вишняков, В.И. Дубровина,
Ж.А. Коновалова, С.А. Витязева, О.В. Гаврилова, С.В. Балахонов*

Малярия: патогенез, клиника, эпидемиология и профилактика: учебное пособие / Под ред. д.м.н., профессора С.В. Балахонова. – Иркутск: ИНИЦХТ, 2019. – 114 с.

ISBN 978-5-98277-298-5

В учебное пособие включены основные сведения о малярии как наиболее эпидемиологически значимой паразитарной болезни в современном мире. Подробно рассмотрены этиология, патогенез и патологоанатомическая картина инвазии. Приводятся ретроспективные и актуальные данные по распространению малярии в мире и Российской Федерации, клиническая картина и профилактика заболевания в современных условиях с учетом высокого риска завоза из-за рубежа. Дано описание патологоанатомических и гистологических изменений в органах и тканях человека при летальном исходе заболевания. Пособие дополнено информацией из действующих нормативно-методических документов и сведениями, касающимися особенностей проведения лабораторной диагностики малярии.

Издание предназначено для специалистов, обучающихся на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по программам дополнительного профессионального образования и программам послевузовского профессионального образования, а также научных сотрудников, эпидемиологов, инфекционистов и студентов вузов медицинского и биологического профиля.

Илл.: 29. Табл.: 5. Библиогр.: 55 назв.

Издано по решению ученого совета
ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора, протокол № 7 от 08.10.2019 г.

Рецензенты:

руководитель лаборатории ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья и репродукции человека», доктор медицинских наук *И.В. Козлова*
старший научный сотрудник ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, кандидат биологических наук *В.В. Войткова*

ISBN 978-5-98277-298-5



9 785982 772985

© ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 2019 г.
© ФГБНУ «ИНИЦХТ», 2019 г.

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА	10
ГЛАВА 2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МАЛЯРИЕЙ	17
2.1. Заболеваемость в мире	17
2.2. Заболеваемость в России	20
ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЯ	23
3.1. Эволюция возбудителей малярии	23
3.2. Виды плазмодиев	23
3.3. Цикл развития паразита	25
3.3.1. Спорогония	26
3.3.2. Шизогония	29
ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ	37
ГЛАВА 5. ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА	40
ГЛАВА 6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ	45
6.1. Общие особенности. Механизмы передачи	45
6.2. Источник	46
6.3. Переносчики	47
6.4. Восприимчивое население. Иммунный ответ при малярии ..	50
6.4.1. Восприимчивость и особенности иммуногенеза	50
6.4.2. Естественная устойчивость	53
6.5. Лимитирующие факторы эндемии малярии	54
6.6. Очаг малярии	55
6.7. Эпидемический процесс: эндемия и эпидемия	58
6.7.1. Эндемия малярии	58
6.7.2. Эпидемия малярии	60

ГЛАВА 7. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МАЛЯРИИ	62
7.1. Сигнальные признаки малярии. Подозрение, предварительный диагноз	62
7.2. Тропическая малярия	64
7.3. Трехдневная малярия	67
7.4. Овале-малярия	68
7.5. Четырехдневная малярия	68
7.6. Малярия, вызванная <i>P. knowlesi</i> («зоонозная» малярия, «малярия обезьян»)	69
7.7. Осложнения при малярии	70
7.8. Малярия у беременных и детей	72
7.9. Рецидивы	73
7.10. Дифференциальный диагноз	73
ГЛАВА 8. ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ	76
8.1. Общие аспекты терапии	76
8.2. Лекарственная устойчивость	79
ГЛАВА 9. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ	81
9.1. Техника паразитологической (микроскопической) диагностики малярии	81
9.1.1. Толстая капля	81
9.1.2. Тонкий мазок	83
9.1.3. Окраска препаратов крови	83
9.1.4. Алгоритм просмотра препаратов крови на малярию ..	84
9.1.5. Оценка интенсивности паразитемии	85
9.2. Серологические исследования	86
9.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	87
9.4. Иммунохроматография (экспресс-тесты)	87
ГЛАВА 10. ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ	90
10.1. Глобальный уровень	90
10.2. Профилактические и противоэпидемические мероприятия в Российской Федерации	92

10.2.1. Основные направления противомаларийных мероприятий	92
10.2.2. Первичные противоэпидемические мероприятия при выявлении больного с подозрением на малярию	95
10.3. Специфическая профилактика	97
10.4. Химиопрофилактика малярии	100
10.4.1. Химиопрофилактика для населения в случае местной передачи малярии на территории Российской Федерации	100
10.4.2. Химиопрофилактика малярии для граждан Российской Федерации, выезжающих на эндемичные территории за рубежом	101
ГЛАВА 11. ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ	103
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	110

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БДТ	быстрый диагностический тест
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГТС	глобальная техническая стратегия
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ОПН	острая почечная недостаточность
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ЭШ	эритроцитарная шизогония
ЭЭШ	экзоэритроцитарная шизогония

ВВЕДЕНИЕ

Малярия является самым распространенным паразитарным заболеванием на земном шаре, одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности в половине стран мира, причиняющей огромный экономический ущерб. Непосредственно в зоне риска заражения проживает 40 % населения Земли. Ежегодно болезнь уносит сотни тысяч жизней, преимущественно в странах Африки и Юго-Восточной Азии, во многом определяя показатели детской смертности.

В XX–XXI вв. благодаря совместным усилиям международного сообщества под эгидой Всемирной организации здравоохранения достигнуты значительные успехи в борьбе с малярией: снижение интенсивности эпидемического процесса на большинстве эндемичных территорий, показателей заболеваемости и смертности. Однако глобальное изменение климата, влияющее на распространение переносчиков, в т.ч. возвращение их в Европу, рост устойчивости комаров к инсектицидам, формирование резистентности возбудителей к противомаларийным препаратам и другие неблагоприятные факторы значительно замедляют прогресс в области борьбы с малярией.

Ввиду роста темпов и объемов межгосударственной миграции в последние десятилетия значительно увеличились риски завоза малярии в Российскую Федерацию. В связи с этим приобретает особое значение проблема доступности для профессионального сообщества актуальной информации по основным вопросам этиопатогенеза, профилактики, диагностики и лечения малярии. Внести лепту в решение данного вопроса ставили своей целью составители настоящего учебного пособия.

Издание предназначено для специалистов, обучающихся на циклах профессиональной переподготовки и повышения квалификации по программам дополнительного профессионального образования и программам послевузовского профессионального образования, научных сотрудников, эпидемиологов, инфекционистов и студентов вузов медицинского и биологического профилей.

Малярия (син.: болотная лихорадка, перемежающаяся лихорадка, лат. *malaria*, *febris intermittens*, исторически: англ. *intermittens fever*, *marsh fever*, нем. *Wechselfieber*, фр. *paludisme*, порт. *paludismo*) – группа

антропонозных трансмиссивных протозоозов, вызываемых одноклеточными паразитами (протистами) рода *Plasmodium*, передаваемых человеку при укусах самок комаров рода *Anopheles* и сопровождающихся перемежающейся лихорадкой с выраженными стадиями «озноба», «жара» и «пота», увеличением селезенки (спленомегалией), печени (гепатомегалией), гемолитической анемией. Резервуаром (источником) инвазии является человек: больной или паразитоноситель.

В зависимости от вида возбудителя выделяют четыре клинических формы малярии человека: тропическую (*Plasmodium falciparum*), трехдневную (*P. vivax*), четырехдневную (*P. malariae*) и овале-малярию (*P. ovale*). Также патогенным для человека является *P. knowlesi*. В эндемичных странах, где существует передача нескольких видов возбудителя, нередко регистрируется микст-инвазия малярии.

Несмотря на большие успехи в борьбе с малярией, достигнутые международным сообществом под эгидой ВОЗ в XX–XXI вв., малярия продолжает оставаться одной из наиболее значимых причин заболеваемости и смертности в половине стран мира, причиняющей значительный экономический ущерб и тормозящей социально-экономическое развитие государств и сообществ. Малярия все еще угрожает 40 % населения земного шара и регистрируется на всех континентах, кроме Антарктиды. Самое большое бремя тропической малярии лежит на странах Экваториальной Африки, Юго-Восточной Азии, но болезнь поражает и жителей других регионов мира, включая азиатскую часть Европейского региона ВОЗ.

Ежегодно число случаев заражения малярией достигает 500 млн, и, по данным ВОЗ, эта цифра ежегодно возрастает на 16 %. Общее число летальных исходов составляет 1,5–3,0 млн в год. Смертность преимущественно связана с формированием устойчивости плазмодиев к химиопрепаратам, входящим в арсенал средств лечения и профилактики, а также с повышением устойчивости переносчика к инсектицидам.

25 апреля – Всемирный день борьбы с малярией, учрежденный на 60-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2007 г. Он посвящен объединению глобальных усилий для эффективной борьбы против этого заболевания. В настоящее время ВОЗ, учитывая прогноз дальнейшего распространения малярии, наметила четкий план мероприятий по снижению уровня заболеваемости. Вопрос о глобальном искоренении (ликвидации) малярии, провозглашенный в 60-е годы прошлого столетия, уже не актуален: эта цель пока недостижима.

Все вышперечисленное определяет актуальность проблемы малярии, которая в нынешних условиях приобрела новые черты по многим причинам: значительная миграция населения; глобальное изменение

климата, влияющее на распространение переносчиков; устойчивость комаров к инсектицидам; резистентность возбудителей к противо-малярийным препаратам; несоблюдение инструкций по лечению (например, использование монотерапии); самолечение; диагностические ошибки и т.д.

ГЛАВА 1 ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Малярия сопровождает всю историю человеческой цивилизации.

В древности малярию долгое время не выделяли из обширной группы лихорадочных заболеваний, однако первое летописное упоминание болезни с характерной клинической картиной было сделано в Китае примерно в 2700 г. до н.э. (династия Ся), позже – в трактате «Канон медицины» (1700 лет до н.э.). О малярии как о сезонной лихорадке написано в египетских папирусах, в частности «Папирусе Эберса» (около 1570 г. до н.э.). Первое описание малярийного пароксизма («приступа» лихорадки со стадиями «озноба», «жара» и «пота») и предположение о связи употребления болотной воды с увеличением и уплотнением селезенки приведено в «Гиппократовом корпусе» (V–III вв. до н.э.). Гиппократ и его последователи считали причиной малярии «миазмы» – вредные испарения болот, которые при некоторых условиях якобы способны распространяться на определенные расстояния и вызывать эпидемию («поветрие»).

Геродот указывал на высокую смертность среди скифов Северного Причерноморья от перемежающейся лихорадки. Авл Корнелий Цельс (I век н.э.) описал трехдневный цикл лихорадки при малярии. Во II веке н.э. римский врач Гален, указавший на связь болезни с теплым сезоном года, все же отрицал необходимость выделения малярии из группы лихорадочных болезней.

В 340 г. китайский ученый Гэ Хун в своей работе «Чжоухоу бэйцзи-фан» («Предписания для неотложной помощи») указал на эффект от лечения некоторых лихорадочных заболеваний (вероятно, малярии) травой «кингао» – полынью однолетней *Artemisia annua* L. Сегодня известно, что это растение содержит артемизинин.

Малярия оказывала серьезное влияние на исторические события, особенно в период войн. Эпидемии этой болезни подорвали боеспособность армии Наполеона Бонапарта во время кампании в Египте и Сирии, а в Первую мировую войну вывели из строя более половины личного состава армий Франции и Великобритании. В 1881–1888 гг. при строительстве Панамского канала от малярии погибло минимум 20 тысяч чел., места их захоронения до сих пор называют «Долиной смерти».

Основные вехи в истории научного изучения проблемы малярии и борьбы с ней обозначены XVII–XX веками.

1640 г. – испанский врач Хуан Дель Вега впервые с успехом применил настой коры хинного дерева при лечении заболевшей малярией жены вице-консула Перу графини Синхон. С 1648 г. хинная («перуанская») кора получила распространение при лечении малярии в Испании и ряде европейских стран.

1696 г. – женеvский врач Ричард Мортон в своем труде «Pyretologiae orega medica» впервые дал подробное клиническое описание малярии и обосновал терапевтический эффект коры хинного дерева.

1717 г. – итальянский естествоиспытатель и анатом Джованни Мария Ланчизи (1654–1722) в труде «De noxiis paludum effluviis, eorumque remediis» («О вредных испарениях болот и лекарствах против них») высказал предположение, что малярию вызывают болотные испарения, содержащие вредные продукты гниения растений. Во многом с посылы Ланчизи врачи вплоть до конца XIX века ошибочно полагали, что малярией можно заразиться при вдыхании «дурного воздуха» и употреблении некипяченой болотной воды. В то же время Ланчизи не исключал возможности механического переноса «болотных ядов» комарами.

1723 г. – английский врач и один из основоположников эпидемиологии Томас Сиденгам выделил из обширной группы лихорадочных болезней интермиттирующую (перемежающуюся), монотермическую, весеннюю и осеннюю лихорадки и представил материалы по успешному лечению первой (*febris intermittens*) хинной корой.

1743 г. – Франческо Торти (Италия) в трактате о злокачественной малярии дал классическое описание тяжелых форм. Именно Торти приписывают введение термина «малярия»: от итальянского *mala aria* – «дурной воздух», хотя известно об упоминании этого слова в работе итальянца Франческо Сансовино еще в 1540 г.

1816 г. – русский ученый Ф.И. Гизе впервые получил хинин в кристаллическом виде.

1820 г. – французские фармацевты Пеллетье и Кавенту выделили алкалоид хинина в чистом виде. Получение хинина в кристаллической форме способствовало значительному расширению и рационализации лечения малярии. Большая заслуга в популяризации хинина в России и его рациональном применении в первой четверти XIX века принадлежит штаб-доктору отдельного Кавказского корпуса И.С. Минервину и военному врачу А.А. Чаруковскому.

1846 г. – А. Разори (Италия) высказал предположение, что «перемежающаяся лихорадка вызывается паразитами, а течение малярийного

пароксизма связано с жизненным циклом развития этих паразитов соответственно виду каждого».

1847 г. – Г. Меккель (Германия) в работе «Открытие малярийного пигмента» указал на обнаружение в лейкоцитах у больных малярией и во внутренних органах умерших от болезни специфического вещества бурого цвета – продукта жизнедеятельности еще не известного возбудителя этой болезни.

1879 г. – русские химики А.М. Бутлеров и А.Н. Вышнеградский выделили в чистом виде активные алкалоиды хинолин из цинхонина и метоксихинолин из хинина.

1879 г. – В.И. Афанасьев дал описание патологоанатомической картины коматозной малярии, предположив паразитарную природу обнаруженных им пигментных телец.

1880 г. – военный врач Шарль Луи Альфонс Лаверан (Франция), работая в Алжире (г. Константин), при микроскопии нативных (неокрашенных) препаратов крови больных малярией обнаружил в эритроцитах специфические тельца непостоянной формы (во время приступа – округлой, вне приступа – в форме полумесяца). Убедившись, что эти тельца, названные изначально осцилляриями (*Oscillaria malariae*), обнаруживаются в крови каждого больного малярией, Ш. Лаверан опубликовал статью «Паразитарный характер заболевания малярией: описание нового паразита, найденного в крови больных малярией». Так малярия стала первой болезнью с подтвержденной этиологической ролью простейших. Лаверан открыл возбудителя четырехдневной малярии *Plasmodium malariae*.

1884 г. – Ш. Лаверан в монографии «Трактат о болотной лихорадке» приводит результаты изучения жизненного цикла плазмодия в организме человека. Автор констатировал, что ему не удалось обнаружить паразита в почве, воздухе и воде болот.

1884 г. – В.Я. Данилевский (Россия) открыл возбудителя малярии птиц, что в дальнейшем дало широкие возможности для экспериментального изучения новых методов лечения и профилактики болезни у человека.

1884 г. – Г. Герхардт установил возможность гемотрансфузионного заражения малярией.

1887 г. – И.И. Мечников отнес возбудителя малярии к типу простейших (*Protozoa*).

1889 г. – отечественный паразитолог Н.А. Сахаров дал подробное описание возбудителя тропической малярии *P. falciparum* (хотя официально открытие этого вида плазмодия в 1897 г. закреплено за американским патологом Уильямом Уэлчем).

1890 г. – Д.Б. Грасси и Р. Фелетти (Италия) открыли возбудителя трехдневной малярии *P. vivax*.

1891 г. – русский врач Д.Л. Романовский в диссертации «К вопросу о паразитологии и терапии болотной лихорадки» изложил полученные им с помощью оригинального метода окраски препаратов крови (азур В, эозин Y) сведения о тонком строении плазмодия. Огромной заслугой Д.Л. Романовского стало обнаружение губительного действия хинина на бесполое внутриклеточные формы малярийного паразита. Кроме непосредственного практического значения в лечении малярии, это открытие стало теоретическим базисом химиотерапии как системного научного подхода к эффективному лечению инфекционных и онкологических заболеваний в целом.

1893 г. – Н.А. Сахаров описал «жгутиковые тельца» как стадию развития малярийных плазмодиев.

1895 г. – Э. Маркиафава и А. Челли (Италия) предложили термин *Plasmodium* в качестве родового наименования возбудителей малярии.

Итальянский гистолог К. Гольджи (1844–1926), используя методику Д.Л. Романовского, определил возбудителей трехдневной, четырехдневной и тропической малярии в отдельные виды и описал все стадии развития плазмодия в крови человека.

В конце XIX века некоторые ученые и врачи, в частности британский паразитолог П. Мэнсон (1894 г.) и кубинский врач Карлос Х. Финлей (1898 г.) уже придерживались гипотезы о том, что комары являются непосредственными переносчиками малярийного плазмодия от больного человека здоровому. Доказать этот факт смог Р. Росс (1857–1932) – британский военный врач, посвятивший много лет изучению различных инфекционных болезней в Индии. С энтузиазмом восприняв идею П. Мэнсона о передаче возбудителя малярии комарами, Р. Росс провел в Индии огромную работу не только по подтверждению гипотезы переноса возбудителя комарами рода *Anopheles*, но и точному установлению механизма передачи малярии – трансмиссивного (в частности, инокуляционного пути – через кровососание). Р. Росс наряду с этим опроверг возможность заражения человека малярией при употреблении «сырой» болотной воды (эту версию поначалу отстаивал П. Мэнсон), в т.ч. в опытах на себе и добровольцах (ни один выпивший воды из болота не заболел малярией), а также установил, что переносчиком возбудителя птичьей малярии *P. relictum* является комар рода *Culex*. Окончательным доказательством трансмиссивной природы болезни стал опыт Р. Росса и П. Мэнсона по заражению добровольцев на неэндемичной территории Великобритании: врач Т. Мэнсон (сын П. Мэнсона) и ассистент лаборатории Уоррен были подвергнуты трехкратному нападению напившихся

кровью больного малярией комаров *Anopheles*, доставленных из Италии. У обоих добровольцев вскоре проявилась типичная клиника болезни, а в мазках их крови был многократно обнаружен малярийный плазмодий.

1898 г. – итальянские ученые Дж. Грасси, Дж. Бастианелли и А. Биньями независимо от Р. Росса, изучая проявления эндемичной для Италии малярии, установили связь заболевания людей с укусами комара *Anopheles claviger*, которого местные жители называли «занзароне». Итальянцы также провели подробное изучение цикла развития малярийного паразита в желудке самок комара, серию успешных опытов по заражению добровольцев и самозаражению (Дж. Грасси, А. Биньями), а также полевой эпидемиологический эксперимент в высокоэндемичном районе Капаччо: люди, проживавшие в помещениях, окна и двери которых были защищены от проникновения комаров мелкими проволочными сетками, не заболели малярией, а обитавшие в домах без сеток страдали малярией практически тотально.

В этот период опыты по экспериментальному самозаражению были предприняты многими врачами и учеными, среди которых профессор Гамбургского института тропической медицины Э. Мартини, наши соотечественники Н.А. Сахаров и В.В. Фавр.

1900 г. – международный медицинский совет во главе с У. Ридом на основе результатов изысканий Р. Росса и К.Х. Финлея разработал рекомендации по оздоровительным противомаларийным мероприятиям, которые были использованы при строительстве Панамского канала. В 1903 г. бразильский врач К.Ж.Р. Шáгас после защиты докторской диссертации «Гематологические аспекты малярии» внедрил программу опрыскивания инсектицидами районов проживания портовых рабочих вначале города Сантус, а затем и других территорий Бразилии, что значительно снизило заболеваемость малярией. Это стало лучшим доказательством роли комаров как переносчиков болезни и открыло перспективу борьбы с этой угрозой в глобальном масштабе.

1902 г. – Р. Россу присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за работу по малярии, в которой он показал, как возбудитель попадает в организм, и тем самым заложил основу для дальнейших успешных исследований в этой области и разработки методов борьбы с малярией». В 1910 г. Р. Росс обобщает всю проделанную им работу в монографии «Предупреждение малярии», имевшей большую практическую ценность в аспекте организации профилактических и противоэпидемических мероприятий.

1903 г. – Н.А. Сахаров и В.В. Фавр разработали принципы комплексной противомаларийной борьбы, основанной на одновременном воздействии на возбудителя малярии и его переносчика.

1907 г. – Лаверану присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине «за исследование роли простейших в заболеваниях».

1922 г. – Дж. Стивенс описал *P. ovale*.

1924 г. – Е.Н. Павловский и А. Штакельберг организовали постоянную комиссию по изучению малярийных комаров при Зоологическом институте Российской академии наук.

1939 г. – швейцарский химик П.Г. Мюллер обнаружил у 4,4-дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) инсектицидные свойства. Внедрение ДДТ в практику уничтожения комаров на эндемичных по малярии территориях спасло миллионы жизней. В 1948 г. П. Мюллер был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине «за открытие высокой эффективности ДДТ как контактного яда».

1948 г. – Н.Е. Short, P.C.C. Garnham с соавт. открыли феномен экзоэритроцитарной шизогонии.

В 1966 г. – М. Aikawa и др., 1969 г. L. Ladda с соавт. исследовали механизм инвазии эритроцитов мерозоитами.

1976 г. – А.А. Лысенко и др. предложили теорию политипичности спорозоитов *P. vivax*.

В 1920–1950-х гг. разработаны основные противомаларийные препараты: плазмохин (Германия, 1926: Шулеман, Шенхофер и Винглер), плазмоцид (СССР: О.Ю. Магидсон, И.Т. Струков, Г.В. Челинцев, И.Л. Кнунянц), атебрин (Германия, 1930: Мицш, Маус и Гехт), акрихин (СССР, 1933: И.Л. Кнунянц, Г.В. Челинцев, А.М. Григоровский, З.В. Беневоленская), палюдрин (Великобритания, 1947), бигумаль (СССР), хиноцид (СССР, 1952: В.И. Ставровская, М.Б. Брауде), примахин (Эльдерфильд).

В 1930–1958 гг. советские ученые, среди которых П.Г. Сергиев, Л.М. Исаев, Ш.Д. Мошковский, М.Г. Рашина, А.И. Якушева, И.П. Рухадзе, Б.П. Николаев, П.П. Попов, С.Н. Покровский, Е.И. Марциновский и др., добились ликвидации малярии в СССР как массового заболевания.

1952 г. – группой ученых во главе с академиком АМН СССР П.Г. Сергиевым разработан метод авиационного применения ДДТ для борьбы с комарами, который позволил значительно сократить площади эндемичных по малярии территорий в Советском Союзе.

1955 г. – на VIII сессии Всемирной Ассамблеи Здравоохранения принята программа Глобальной ликвидации малярии, в ходе реализации которой заболеваемость в мире значительно снизилась: с 900 млн случаев в год в начале XX в. до 200–250 млн в 60-е годы.

1971 г. – китайский фармаколог Ту Юю в результате длительной работы по изучению народных средств борьбы с малярией обнаружила, что выделенный ею по рецепту из третьей части книги Гэ Хуна

(340 г. н.э.) из полыни однолетней (*Artemisia annua*) артемизинин имеет противомаларийный эффект. В 1973 г. группа Ту Юю синтезировала более фармакологически активные производные артемизинина: артемизонин, артемизинат и дигидроартемизинин. В 2015 г. Ту Юю удостоена Нобелевской премии по медицине и физиологии «за открытия, касающиеся новых методов борьбы с малярией».

ГЛАВА 2 ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МАЛЯРИЕЙ

2.1. Заболеваемость в мире

Мировой ареал малярии расположен между 60° северной широты и 30° южной широты, высота вертикального пояса в горных местностях достигает 3 км. Наиболее широко распространена трехдневная малярия. Ареал тропической и четырехдневной малярии несколько меньше вследствие необходимости в более высокой температуре для эффективной спорогонии, ареал *ovale*-малярии расположен в двух не связанных территориально регионах (рис. 1): тропической Африке и государствах западной части Тихого океана (Индонезия, Вьетнам, Филиппины, Папуа-Новая Гвинея и др.).

Малярия до настоящего времени остается одним из самых распространенных заболеваний на планете. По данным ВОЗ, до 2000 г. более половина стран мира являлись эндемичными по малярии: прежде всего, государства Африки и Юго-Восточной Азии; более 2 млрд чел. подвергались риску заражения, более 250 млн ежегодно заболевали, из них 1,5–3,0 млн умирали.

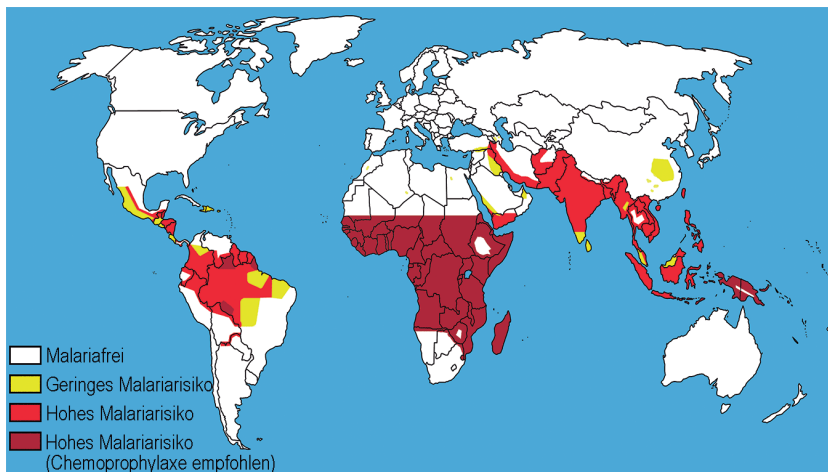


Рис. 1. Глобальный ареал малярии [<http://sivilink.ru/karta-malyarii-stanovitsya>].

Более 90 % летальных исходов наблюдалось среди детей в возрасте до 5 лет в странах Африки. При реализации глобальной программы ВОЗ по малярии были достигнуты хорошие результаты по сокращению смертности. С 2000 по 2013 гг. глобальные показатели смертности от малярии снизились на 47 %, в Африканском регионе ВОЗ на 54 %. Однако, имеются прогнозы, согласно которым смертность может вырасти вдвое на протяжении следующих 20 лет.

По последним оценкам ВОЗ, в мире в год происходит от 124 до 283 млн случаев заражения малярией и от 367 до 755 тысяч смертей от заболевания. 85–90 % случаев заражения приходится на районы Африки южнее Сахары, в подавляющем большинстве инфицируются дети в возрасте до 5 лет. Из остальных 10–15 % случаев около 70 % приходится на Индию, Бразилию, Вьетнам, Колумбию, Папуа-Новую Гвинею и Соломоновы Острова.

В Американском регионе ВОЗ эндемичными по малярии являются 18 стран, риску заражения подвергается 127 млн чел. Следует отметить, что после непродолжительного периода сокращения заболеваемости (2005–2014 гг.), с 2015 г. вновь отмечается увеличение числа новых случаев инвазии. Тем не менее, 12 стран данного региона стремятся достичь сокращения числа заболеваний малярией к 2020 году на 40 % и более.

В Европейском регионе неблагоприятная эпидемиологическая обстановка определяется сохранением местной передачи малярии в Турции, Таджикистане, Азербайджане. В апреле 2016 г. ВОЗ констатировала, что во всех 53 странах региона местная передача малярии не регистрировалась в течение одного года. С 2012 по 2016 гг. в странах Европейского союза диагностировано 31 966 случаев малярии, в среднем ежегодно около 6 400 случаев (с максимумом в 2016 г. – 7 147 подтвержденных). Наибольшее количество завозных случаев отмечается во Франции, Великобритании, Испании, Италии, Германии. В структуре завозов в Европейском регионе преобладают завозы из Африканского континента, преимущественно из Западной Африки (Гана, Кот-д'Ивуар, Камерун и др.). Также регистрируются вторичные случаи: в Греции с 2009 г. практически ежегодно, наибольшее количество в 2011 г. – 42, всего с 2009 по 2017 гг. – 95 случаев. Сообщалось также о вторичных от завозных случаев малярии во Франции (2017 г.), Испании (2010–2014 гг.), Бельгии (2015 г.), Нидерландах (2015 г.), на Кипре (2017 г.). Известно об отдельных случаях «аэропортной малярии», связанной с заносом инвазированных комаров и заболеванием жителей, проживающих недалеко от международных аэропортов. В 2015 г. в Бельгии подтвержден случай «багажной малярии» («малярии чемодана»): живые инвазированные комары перемещаются в багаже и заражают туриста уже после путешествия (иногда человека, вовсе

никуда не выезжавшего). В 2016–2018 гг. в Германии, Греции, Италии и Испании зарегистрировано шесть случаев заболевания среди пациентов медицинских учреждений, где в этот же период находились на лечении больные малярией.

Местная передача малярии отмечена на территории восьми стран Ближнего Востока, однако две из них (Иран и Саудовская Аравия) находятся на стадии ликвидации болезни. Высокие показатели заболеваемости, в т.ч. вспышки в отдельные годы, регистрируют в Афганистане, Джибути, Иране, Ираке, Пакистане. В структуре заболеваемости малярией в регионе наибольшее количество случаев приходится на три страны: Судан (36 %), Пакистан (27 %), Сомали (18 %). В Саудовской Аравии в 2016 г. отмечен рост числа случаев малярии в основном из-за увеличившегося числа мигрантов, в т.ч. в приграничных с Йеменом районах. В самом Йемене в 2016 г. отмечают рост заболеваемости, ситуация усугубляется продолжающейся с 2015 г. гражданской войной.

В Африканском регионе эндемичными по малярии являются 43 страны. Несмотря на снижение темпа роста заболеваемости, количество больных продолжает увеличиваться: большинство случаев заболевания и смерти происходит в странах Африки, расположенных южнее Сахары (90 % всех случаев заболевания и 91 % всех случаев смерти от малярии в мире).

Вторым проблемным регионом после Африки является регион Юго-Восточной Азии, где из 11 стран 9 являются эндемичными. На их долю приходится 70 % случаев малярии в мире за вычетом африканских. В 2016 г. в структуре заболеваемости и смертности наибольшее число случаев приходилось на Индию (80 % заболеваний и 60 % смертей) и Индонезию (16 % зарегистрированных случаев и 30 % смертей). На заболевания, вызываемые *P. falciparum*, и смешанные формы приходилось 63 % случаев, *P. vivax* – 35 % и на другие формы – 2 %. Передача инфекции происходит круглогодично. В Индии ежегодно регистрируют более миллиона местных случаев малярии, около 95 % населения в стране проживает в эндемичных районах. По оценке на 2015 г. в Мьянме отмечено 714 075 случаев заболевания, Таиланде – 1 370 461, Тиморе-Лешти – 121 110, Бангладеш – 84 690, Непале – 83 455.

Малярия в Западно-Тихоокеанском регионе ВОЗ эндемична в 10 странах. Заболеваемость регистрируется ежегодно. На две страны – Папуа-Новую Гвинею и Соломоновы Острова – приходится 92 % всех случаев малярии в регионе. В 2016 г. отмечен рост заболеваемости более чем на 400 % в Папуа-Новой Гвинее и более чем на 40 % на Соломоновых Островах. В остальных странах региона заболеваемость снизилась. Смертность от малярии в регионе в период с 2010 по 2016 гг. снизилась

на 63 %. В 2016 г. общее количество случаев составило 705 215, при этом произошло резкое увеличение числа завозных случаев. Заболевание в основном вызывается *P. falciparum*. Наибольшее количество случаев заболевания регистрируется на территории Камбоджи, Вьетнама и на Соломоновых Островах. В Китае все зарегистрированные случаи – завозные (3 143). В субрегионе Большого Меконга (Камбоджа, Вьетнам, Таиланд, Лаос, Мьянма) существует проблема – быстрое распространение возбудителя малярии *P. falciparum*, у которого в результате мутации развилась устойчивость к противомаларийным препаратам первой линии (артемизинину). В Малайзии расширяется ареал *P. knowlesi* – возбудителя зоонозной малярии, вызывающего заболевания у людей. *P. knowlesi* распространен в большинстве штатов Малайзии, встречается в некоторых районах Вьетнама, Филиппин, Брунея, Сингапура, Таиланда, Мьянмы, Индонезии.

По данным ВОЗ в 2017 г. число случаев малярии в мире выросло на 2 млн: с 217 млн в 2016 г. до 219 млн в 2017 г. Максимальное число случаев приходится на страны Африканского региона ВОЗ (92 %), Юго-Восточной Азии (5 %) и Восточного Средиземноморья (3 %). Почти половина случаев заболевания малярией в мире регистрируется в пяти странах: Нигерии – 25 %, Демократической Республике Конго – 11 %, Мозамбике – 11 %, Уганде и Индии – по 4 %. Отмечается рост заболеваемости в странах Американского региона ВОЗ, в основном Бразилии, Никарагуа и Венесуэле.

На 2019 г. ВОЗ определила 11 стран с самым высоким бременем малярии: Буркина-Фасо, Камерун, Демократическая Республика Конго, Гана, Индия, Мали, Мозамбик, Нигер, Нигерия, Уганда и Танзания.

2.2. Заболеваемость в России

На Руси болезнь с характерной для малярии клинической картиной была известна издревле под названиями «трясуха», «бледнуха», «мертвячка» и широко распространена. По мнению В.В. Фавра, на территорию России малярия могла быть занесена из Персии.

В России до Первой мировой войны ежегодно регистрировалось более 3,5 млн случаев болезни. Планомерная борьба с малярией начата только после 1917 г., когда в нашей стране была создана сеть специализированных противомаларийных станций.

В СССР в 20-30-х гг. заболеваемость достигала 5600 на 100 тыс. чел. (10–12 млн в абсолютных цифрах). Причиной такого массового распространения болезни были социально-экономические факторы: разруха и голод после Гражданской войны; небывалые по масштабам передвижения населения, которые сопровождались заносом малярии

в ранее благополучные местности; заболачивание огромных пространств вследствие разрушения оросительных систем (Средняя Азия, Кавказ) и прекращения обработки почвы во многих местах, а также сокращение поголовья скота, отвлекающего на себя комаров. Вследствие блокады страны была прекращена поставка хинина – единственного в то время эффективного противомаларийного лекарственного препарата. Также эпидемиологическую ситуацию ухудшило потепление в 1921–1922 гг., благоприятствовавшее размножению переносчиков. По постановлению Совнаркома СССР были выделены значительные средства для повсеместной борьбы с малярией, в результате чего заболеваемость начала снижаться и к 1940 г. достигла 171 случая на 10 000 населения, что является самым низким показателем перед Великой Отечественной войной. Значительный подъем заболеваемости отмечался в 1945 г., болело малярией свыше 4 млн чел. В послевоенные годы развернуты масштабные противомаларийные мероприятия, в т.ч. применение препаратов ДДТ, осушение болот, активное выявление и лечение больных, что к 1956 г. привело к ликвидации малярии как массового заболевания во всех союзных республиках. 1960-й считается годом практической ликвидации местной малярии в СССР.

После периода длительного эпидемиологического благополучия в 1990-х гг. в России вновь стала регистрироваться малярия, опять-таки по причинам социально-экономического характера. Удельный вес малярии с местной передачей возбудителя в 2006 г. составил 7 %. В 2009 г. зарегистрировано 105 случаев заболевания и впервые на территории Российской Федерации не отмечено случаев малярии с местной передачей после четырнадцатилетней непрерывной регистрации. В 2000-х гг. в России практически ежегодно регистрировались случаи завоза малярии, в основном из Таджикистана и Азербайджана, а также вторичные от завозных случаев в Нижегородской, Саратовской, Курганской, Московской областях и Краснодарском крае. В этот период отмечались летальные исходы от тропической малярии, связанные с поздним обращением к врачу, ошибками при видовом определении возбудителя и неадекватным лечением.

В настоящее время в России отмечают преимущественно случаи завозной малярии, при этом наметилась выраженная тенденция снижения числа больных с 898 в 2001 г. до 98 в 2017 г. (рис. 2). По данным Роспотребнадзора, в 2018 г. в Российской Федерации зарегистрировано 148 случаев завозной малярии (0,1 на 100 тыс. населения) в 44 субъектах РФ.

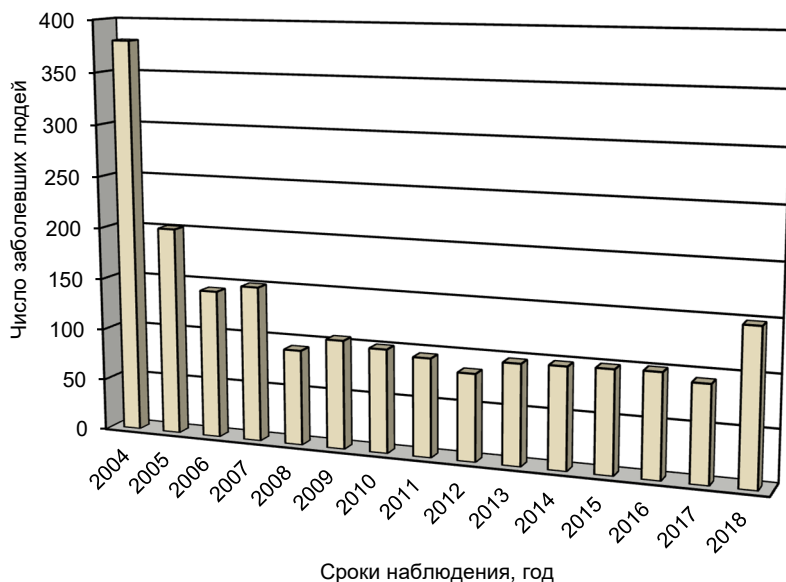


Рис. 2. Динамика заболеваемости малярией на территории Российской Федерации за период 2004–2018 гг.

В 2018 г. завоз тропической малярии зарегистрирован из стран Африки (108 случаев), Индии (3 случая), трехдневной малярии – из Индии, Афганистана, Пакистана, Камбоджи, Индонезии, Перу, Таиланда, овале-малярии – из Гвинеи, Камеруна, Уганды, четырехдневной малярии – из Центральноафриканской Республики, Сьерра-Леоне, Нигерии. Завоз малярии произошел из 20 стран Африки, в т.ч. из Центральноафриканской Республики – 37, Нигерии – 21, Конго и Кот-д’Ивуара – по 7, Сьерра-Леоне – 6, Гвинеи, Судана, Камеруна – по 5, Анголы – 4, Габона и Экваториальной Гвинеи – по 3, Буркина-Фасо, Гамбии, Ганы, Мали, Сенегала, Танзании, Того, Чада, Уганды – по 1–2 случая. Завоз малярии происходит как российскими гражданами, в т.ч. после служебных командировок, туристических поездок, так и коренными жителями эндемичных стран, преимущественно гражданами африканских государств, Индии, Афганистана, Пакистана, Кореи.

В 2018 г. случаев малярии с местной передачей в Российской Федерации не зарегистрировано.

ГЛАВА 3 ЭТИОЛОГИЯ

3.1. Эволюция возбудителей малярии

Сложнейший феномен паразитирования простейших рода *Plasmodium* в организме животных имеет давнее происхождение и характеризуется длительным (миллионы лет) периодом совместной эволюции (коэволюции) паразита, его хозяев и переносчиков.

Согласно данным молекулярно-генетических исследований, общий предок возбудителей малярии был способным к фотосинтезу свободн-живущим простейшим, который на определенном этапе эволюции приспособился к обитанию в кишечнике водных беспозвоночных. Вероятно, около 150–200 млн лет назад плазмодии приобрели способность развиваться в личинках первых кровососущих насекомых отряда двукрылых (*Diptera*), что дало им возможность иметь двух хозяев. Древнейшие окаменелости комаров с сохранившимися остатками малярийных паразитов имеют возраст 30 млн лет.

Современные возбудители малярии человека, скорее всего, возникли около 50 тысяч лет назад на Африканском континенте. «Родиной» возбудителя тропической малярии *P. falciparum* является Западная Африка, а трехдневной – *P. vivax* – Центральная Африка. В регион Средиземноморья и Азию (Индия) малярия проникла гораздо позже – около 6 тысяч лет назад. Распространению малярии способствовали широкое расселение *Homo sapiens* из его прародины (Африка) в Европу, Азию, Америку и хозяйственное освоение человеком заболоченных и озерных ландшафтов, благоприятных для выплода комаров рода *Anopheles*.

3.2. Виды плазмодиев

Возбудители малярии – простейшие (*Protozoa*), относящиеся к типу *Apicomplexa*, классу споровиков *Sporozoa*, отряду *Eucoccidiida*, подотряду гемоспоридий *Haemosporidia*, семейству *Plasmodiae*, роду *Plasmodium* (рис. 3).

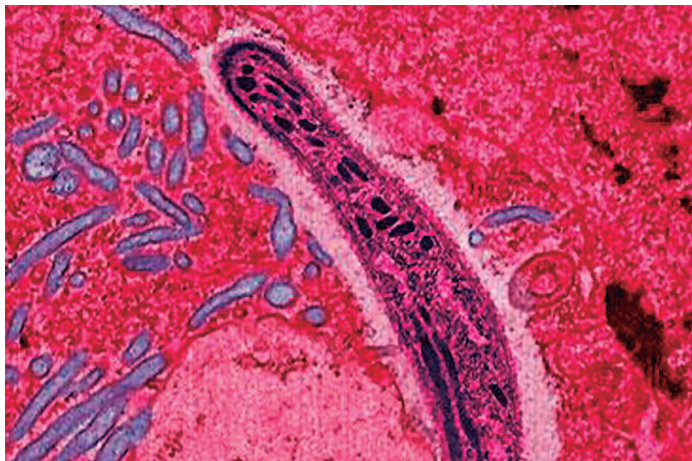


Рис. 3. Возбудитель малярии, спорозоит [https://yandex.ru/images/search?pos=58&p=1&img_url].

Известно более 70 видов возбудителей малярии обезьян, грызунов, птиц, ящериц и др. Общей для всех плазмодиев является схема жизненного цикла, состоящая в последовательной смене двух хозяев: промежуточного (позвоночные: бесполое развитие – шизогония) и основного (двукрылые: половая стадия – спорогония). Шизогония протекает в клетках паренхимы печени (плазмодии приматов и грызунов), ретикулоэндотелиальной системы или клетках кроветворной системы (плазмодии птиц и рептилий). Обязательным является выход паразита в кровь, где в эритроцитах продолжается шизогония и происходит гаметогония. Малярия у животных протекает чаще как хроническая, иногда как острая смертельная инвазия, например, вызываемая *P. knowlesi* у макака. Переносчиками плазмодиев обезьян и грызунов являются комары рода *Anopheles*, плазмодиев птиц – комары родов *Culex*, *Aedes*, реже *Anopheles*. В эксперименте удалось заразить плазмодиями рептилий mosкитов и воспроизвести в них процесс спорогонии.

В ходе эволюции плазмодии постепенно адаптировались к паразитированию на конкретных видах позвоночных, поэтому, как правило, человек невосприимчив к возбудителям малярии других млекопитающих, птиц, пресмыкающихся, и наоборот. Однако еще в начале XX в. было установлено, что некоторые плазмодии обезьян (*P. knowlesi*, *P. shortti*, *P. brasilianum*, *P. schwetzi*, *P. bastianellii*, *P. cynomolgi* и др.) патогенны и для человека: при этом инвазия протекает чаще бессимптомно (возбудитель обнаруживается в крови), но иногда – с характерной для малярии клини-

кой, например, т.н. «зоонозная» малярия (малярия обезьян), вызываемая *P. knowlesi*. Кроме того, плазмодии малярии человека в условиях эксперимента вызывают заболевание у высших (шимпанзе) и низших (род *Aotus*) приматов. Малярия грызунов, обезьян и птиц представляет собой ценную модель для изучения малярии человека, в частности, вопросов биологии и экологии паразита (его взаимоотношение с хозяином, возникновение иммунитета), а также проведения первичного отбора противомаларийных препаратов, разработки методов диагностики и перспективных вакцин.

Малярию у человека вызывают четыре вида возбудителя: *P. vivax* – возбудитель трехдневной малярии; *P. ovale* – возбудитель овале-малярии; *P. falciparum* – возбудитель тропической малярии; *P. malariae* – возбудитель четырехдневной малярии. В Юго-Восточной Азии с 2004 г. среди туристов стали регистрироваться тяжелые случаи пятого вида заболевания, вызываемого *P. knowlesi* – возбудителем малярии обезьян.

3.3. Цикл развития паразита

Развитие возбудителей малярии происходит со сменой хозяев: половой цикл (спорогония) совершается в комаре, бесполой цикл (шизогония) – в организме человека. Комары заражаются от больного человека или паразитоносителя при кровососании (рис. 4).

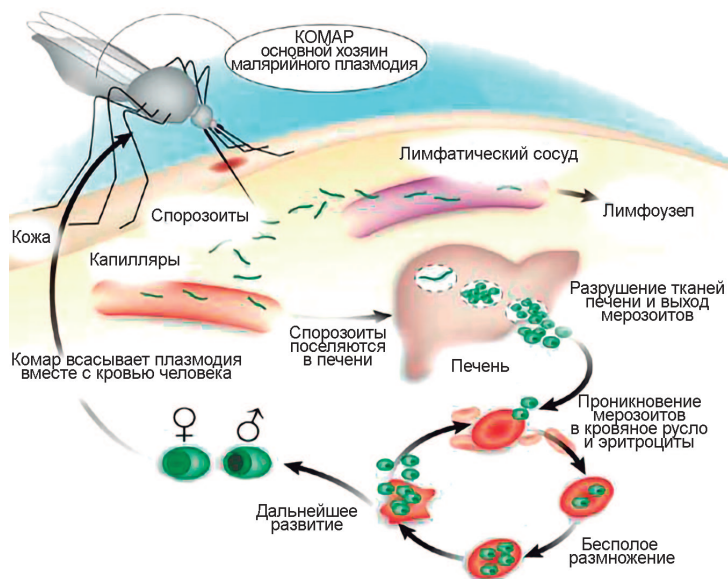


Рис. 4. Жизненный цикл малярийного плазмодия [<http://yandex.ru/clck/jsredir?bu=51sl&from=yandex.ru> %].

3.3.1. Спорогония

В организм комара с кровью попадают малярийные плазмодии, находящиеся на разных стадиях развития, но дальнейшему развитию подвергаются только гаметоциты – незрелые половые клетки. Все остальные плазмодии погибают. В средней части кишки комара (желудке) после непродолжительного времени созревания происходит эксфлагелляция: от мужской клетки отделяются тонкие подвижные жгутиковые формы – зрелые микрогаметы (мужские половые клетки). Причем из каждого гаметоцита (мужской половой клетки) образуется до восьми подвижных змееподобных микрогамет (рис. 5).

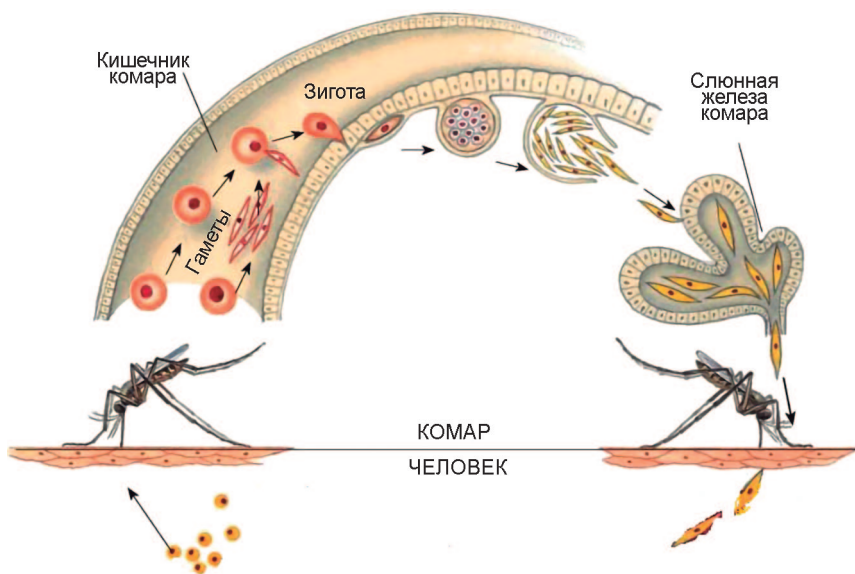


Рис. 5. Половой цикл развития малярийного паразита [<https://yandex.ru/images/search?pos=107&p>].

В течение двух часов в желудке комара происходит оплодотворение: микрогамета проникает в макрогамету (женскую половую клетку). Сливаясь, гаметы образуют зиготу. Тело зиготы вытягивается, она превращается в подвижную оокинету, которая приближается к стенке желудка комара и внедряется в нее (рис. 6 а), затем проходит сквозь слой клеток (рис. 6 б) и под наружной оболочкой желудка прикрепляется к микроворсинкам эпителия, округляется и покрывается плотной оболочкой, образуется ооциста (рис. 6 в).

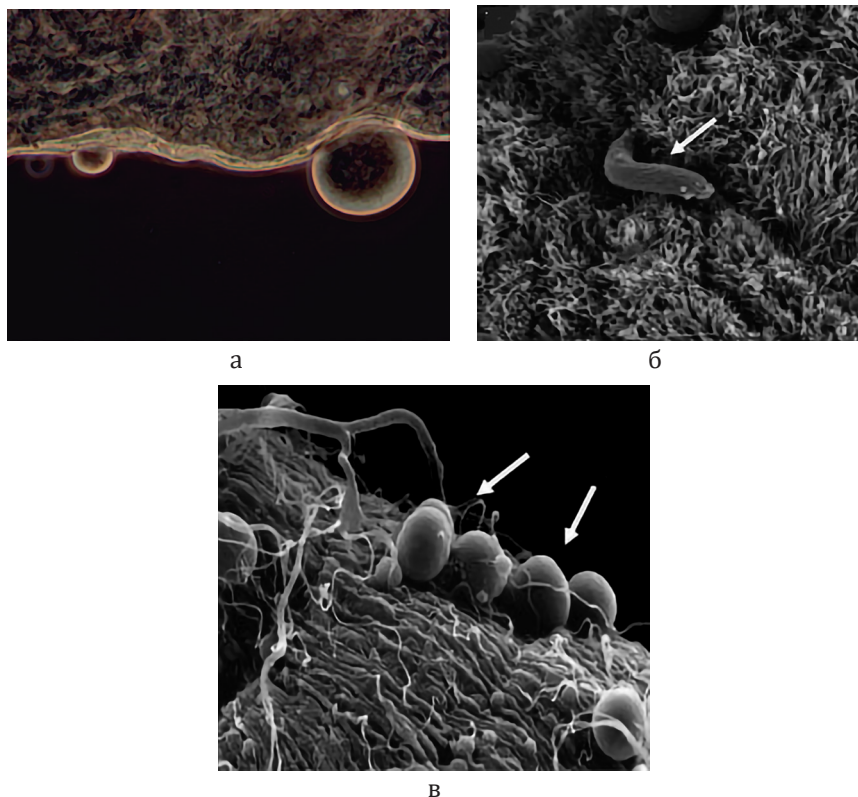


Рис. 6. Электронная микроскопия. а – оокинета, прикрепленная к стенке желудка; б – проникновения паразита между микровилями; в – зрелые ооцисты прикреплены к наружной стенке желудка [(<http://microbak.ru/infekcionnye-zabolevaniya>), (https://youtu.be/t_XfqRg5Al)].

Ооцисты постепенно увеличиваются в диаметре, ядро зиготы делится мейозом. Затем гаплоидные ядра многократно делятся митозом, внутри ооцисты формируется множество ядер, которые впоследствии дают начало примерно 10 тысячам спорозоитов. Оболочка зрелой ооцисты лопается (рис. 7 а), вышедшие из нее спорозоиты попадают в гемолимфу и заносятся в слюнные железы комара (рис. 7 б). Проникнув в слюнные железы, спорозоиты либо находятся в вакуоли, либо, чаще, остаются свободными в цитоплазме или в ацинусах секреторных клеток. Пройдя через слюнные железы, спорозоиты попадают в проток железы. С этого момента комар становится заразным для человека. Как правило, инфекциозность спорозоиты приобретают после пребывания в слюнных железах комара не менее двух недель.

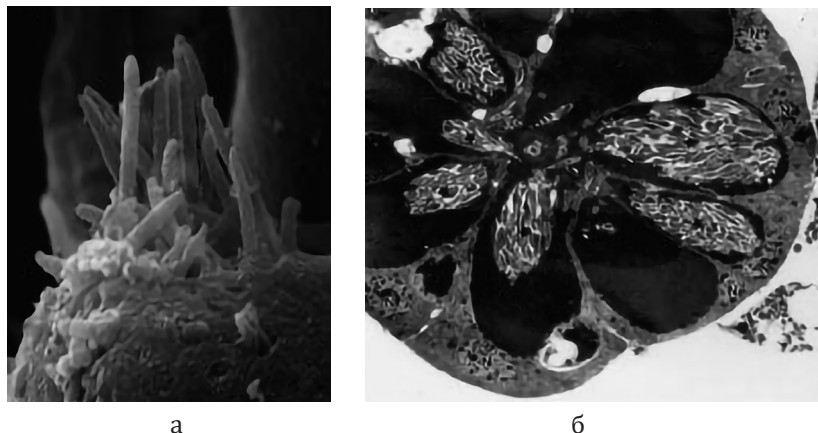


Рис. 7. Электронная микроскопия. а – спорозоиды выходят из зрелой ооцисты в гемозоль; б – поздняя стадия инвазии слюнных желез [https://youtu.be/t_XfqRg5AI].

Продолжительность спорогонии определяется температурой внешней среды, в которой находится комар, и видом возбудителя и составляет от 7 до 45 дней. При температуре 20 °С развитие продолжается 19–36 дней в зависимости от вида возбудителя. При температурах ниже 16 °С развитие паразитов не происходит. Спорогония *P. vivax* происходит при температуре 16 °С в течение 45 суток, при 30 °С – за 6,5 суток; *P. falciparum* – при 19–20 °С за 26 суток, при 30 °С – 8 суток; *P. malariae* и *P. ovale* – при 24–25 °С – 16–18 суток (рис. 8).

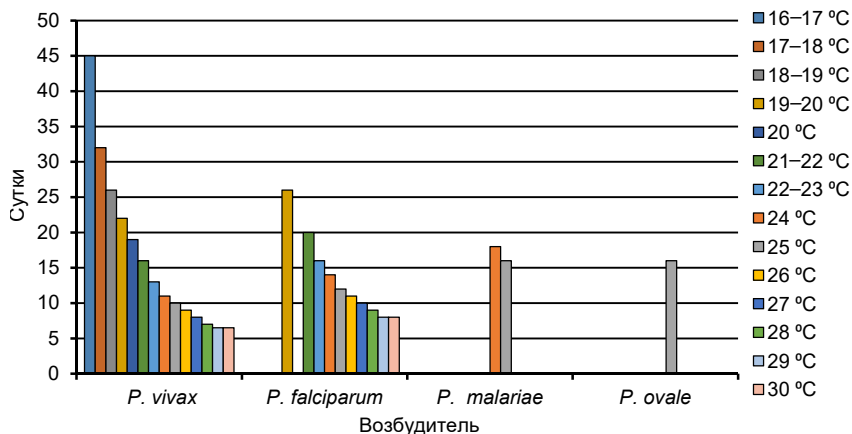


Рис. 8. Зависимость спорогонии от температурного режима.

Инвазированная плазмодием самка малярийного комара остается заразной в течение всей жизни. Гибель комара после заражения возможна в период от нескольких дней до 1–1,5 мес. В комарах, впадающих в диапаузу, спорозоиты постепенно отмирают. Таким образом, вылетевшие с зимовок самки не являются носителями малярийных паразитов.

При спорогонии *P. vivax* и *P. ovale* в теле комара при неустойчивой температуре внешней среды могут образовываться два типа спорозоитов: физиологически зрелые тахиспорозоиты (греч. *tachys* – быстрый), способные вызывать болезнь после короткого инкубационного периода; физиологически незрелые брадиспорозоиты (греч. *bradis* – медленный), которые сначала превращаются в гипнозоиты, на время прекращая свое развитие. Этот процесс «спячки» обычно продолжается от 5 до 11 месяцев, но в редких случаях может затянуться и до трех лет. После этого паразиты активизируются и довершают экзоэритроцитарную шизогонию обычным порядком. В 1973 г. было установлено, что наличие гипнозоитов связано с генетическими особенностями паразита.

3.3.2. Шизогония

В организме человека спорозоиты проходят три бесполого цикла развития: в клетках печени – экзоэритроцитарной (тканевой) шизогонии (ЭЭШ), в эритроцитах – эритроцитарной шизогонии (ЭШ) и гаметогамию (рис. 9).

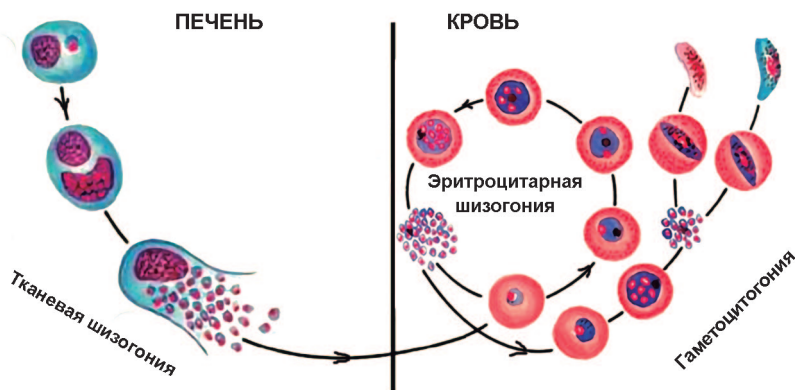


Рис. 9. Развитие паразита в организме человека [https://dgp5.ru/wp-content/uploads/malyariya-cto-eto-takoe_23.jpg].

Человек заражается при укусе инфицированного комара, который инокулирует около 10 % своих спорозоитов со слюной в капилляр или

периваскулярную ткань. Спорозоит обычно имеет длину 12 мкм, 1 мкм в диаметре и одно ядро, к которому впереди прилегают микронемы, а сзади расположена митохондрия и большая часть эндоплазматического ретикулума. Спорозоит обладает комплексом пелликул, внешнюю часть которого составляет циркумспорозоитный белок, под которым находится плазмолемма, окруженная внутренними пелликулярными мембранами. Комплекс пелликулярных структур ответственен за подвижность спорозоитов и за феномен «кеппинга», возникающего в процессе циркумспорозоитной реакции. В передней части клетки цитоскелета локализован апикальный комплекс с апикальными кольцами, через которые проходят протоки микронем, высвобождающие биологически активные вещества, которые взаимодействуют с плазмолеммой клетки хозяина в процессе инвазии. У плотной оболочки циркумспорозоитных белков была выявлена антигенность.

Спорозоиты циркулируют в крови в течение одного часа, часть их фагоцитируется и разрушается макрофагами, а другая с током крови заносится в печень и проникает в гепатоциты. Избирательность и быстрота инвазии в гепатоциты обусловлена наличием на их мембране специфических рецепторов. Происходит первичная экзоэритроцитарная (тканевая) шизогония: в клетках печени из спорозоитов формируются трофозоиты (не имеют апикального комплекса), которые питаются цитоплазмой гепатоцитов путем пиноцитоза. Затем они превращаются в шизонты (криптозоиты). В результате шизогонии – бесполого размножения путем многократного деления ядра исходной клетки – образуется множество мерозоитов. В результате многократного деления из одного спорозоита в печени образуются до 30 тысяч тканевых мерозоитов. Продолжительность тканевой шизогонии *P. falciparum* обычно составляет 6 дней, *P. malariae* – 15 дней, *P. ovale* – 9 дней, *P. vivax* – 8 дней.

В случае *P. falciparum* и *P. malariae* после окончания тканевой шизогонии плазмодиев микроорганизмов в печени не остается. У *P. vivax* и *P. ovale* существуют так называемые тахи- и брадизоиты. Тахизоиты обуславливают клинику заболевания непосредственно после заражения. Брадизоиты (гипнозоиты) сохраняются в печени длительно в «спящем» состоянии и могут привести к поздним рецидивам либо впервые вызвать клинику заболевания через 5–12 и более месяцев после заражения. После завершения тканевой шизогонии мерозоиты поступают в кровь. На этом заканчивается инкубационный период и начинается эритроцитарная шизогония, соответствующая периоду клинических проявлений. Вышедшие в кровь мерозоиты проникают

в эритроциты, в которых протекает эритроцитарная (клиническая) стадия шизогонии.

Мерозоиты – наиболее молодые формы паразита, которые возникают в результате деления (меруляции) взрослого шизонта. Они имеют круглую или овальную форму и небольшой размер (1–2 мкм), состоят из ядра, цитоплазмы и органелл (рис. 10). Мерозоиты – подвижная стадия развития паразита, способная к внедрению в клетку.



Рис. 10. Строение мерозоита [https://yandex.ru/images/search?pos=5&img_url].

Эритроцитарная стадия малярии начинается с прикрепления мерозоитов к специфическим рецепторам на поверхности эритроцитов. После «стыковки» с эритроцитом мерозоит поворачивается таким образом, что его верхушечный полюс соприкасается с мембраной эритроцита. Апикальное прикрепление паразита к эритроциту приводит к деформации последнего. На верхушке мерозоита содержатся органеллы, участвующие в инвазии: роптрии (органеллы у подвижных стадий простейших класса споровиков в виде ультрамикроскопических утолщений на концах тяжей у переднего конца клетки) и микронемы, представляющие собой везикулы, содержащие протеолитические ферменты. Их изливание разрушает строму мембраны эритроцита и открывает путь мерозоиту. В результате инвагинации мембраны эри-

трофозита формируется паразитоформная вакуоль, в которой происходит внутриэритроцитарная шизогония (рис. 11 а).

В эритроците паразит проходит 4 стадии развития: кольца (трофозоида), амёбовидного шизонта, морулы и завершающую – образование гаметоцитов. Паразит, проникший в эритроцит, называется трофозоидом (шизонтом). Он постепенно увеличивается в размерах, около его ядра появляется вакуоль, и трофозоид приобретает вид кольца (перстня) – это кольцевидный шизонт (рис. 11 б).

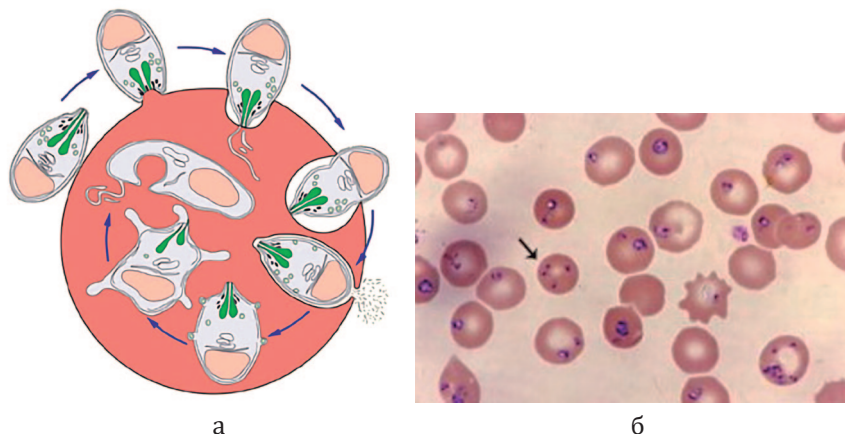


Рис. 11. Эритроцитарная стадия малярии. а – Схема инвазии эритроцита мерозонтами; б – Кольцевидные трофозоиты *P. falciparum* [https://yandex.ru/images/search?pos=5&img_url; microbak.ru].

Затем паразит, увеличиваясь, принимает амёбовидную форму, при этом сохраняется просвет (вакуоль) между ядром паразита и основной частью его цитоплазмы. Амёбовидный шизонт заполняет значительную часть эритроцита, затем начинает округляться, вакуоль исчезает (стадия подготовки к делению), пигмент начинает собираться в отдельные кучки. Для плазмодия малярии шизонты имеют лентовидную форму (рис. 12 а).

Ядро паразита начинает делиться, а затем цитоплазма делится так, что к каждому дочернему ядру прилегает отдельный комочек цитоплазмы (меруляция). В результате получается кучка мерозоитов – морула (рис. 12 б). Пигмент различного цвета (от золотисто-желтого до темно-бурого) на стадии морулы собран компактно. Его появление связано с процессами ассимиляции гемоглобина (рис. 12 в).

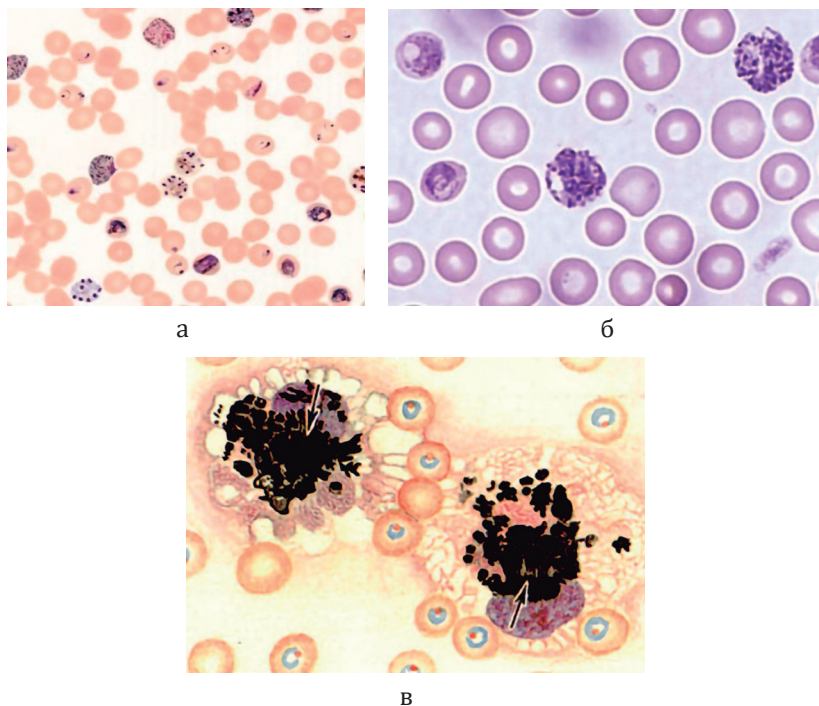


Рис. 12. Эритроцитарный цикл малярии. а – Лентовидная форма *P. malariae*; б – Зрелые шизонты *P. vivax*; в – пигмент в цитоплазме паразита [<https://yandex.ru/images/search>, <http://microbak.ru/infekcionnye-zabolevaniya>].

Выход мерозоитов из эритроцита сопровождается его разрушением (рис. 13). Часть мерозоитов погибает, а часть внедряется в эритроциты: цикл развития повторяется.

Эритроцитарный цикл длится 48 часов для *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* и 72 часа для *P. malariae*. Наряду с бесполовыми формами в эритроцитах образуются половые формы – гаметоциты (процесс носит название гаметоцитогония).

Стадия гаметогонии является своего рода «ответвлением» стадии ЭШ. Часть мерозоитов (генетически детерминированный процесс) вместо того, чтобы после внедрения в эритроцит снова повторить бесполовый цикл развития, превращаются в половые формы – гаметоциты (мужские и женские). Особенности гаметогонии при малярии *P. falciparum* состоят в том, что гаметоциты появляются в периферической крови не ранее 10–12-го дня болезни. Накапливаясь, они могут длительно (до 4–6 недель и более) циркулировать в кровотоке. При

других формах малярии (*vivax*, *ovale*, *malariae*) гаметоциты могут определяться в периферической крови с первых дней болезни, но быстро погибают (в пределах от нескольких часов до нескольких дней).

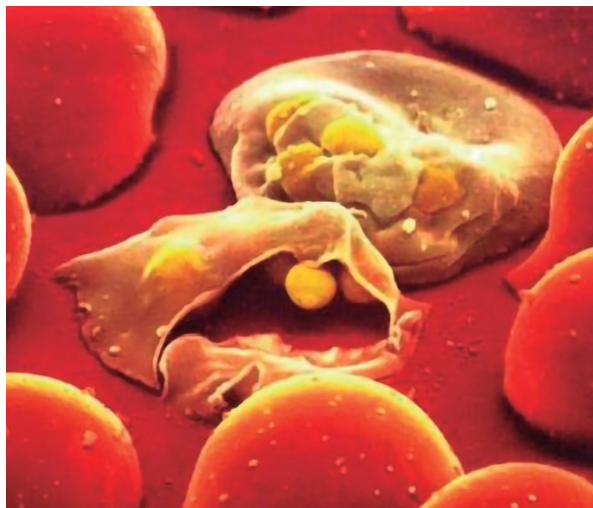


Рис. 13. Разрушение эритроцитов и выход мерозоидов. Электронная микроскопия [<https://yandex.ru/images/search?pos=152&p=3&img>].

Гаметоциты *P. falciparum* развиваются в глубоко расположенных сосудах внутренних органов, а в периферической крови появляются только на 10–12-й день паразитемии. Половые клетки плазмодиев остальных видов развиваются в периферических сосудах. Форма гаметоцитов у всех малярийных паразитов, за исключением тропической малярии, круглая или слегка овальная. При тропической малярии гаметоциты имеет полулунную форму – вытянутую с закругленными концами, отсюда и латинское название *falciparum* (от *falx* – «серп») (рис. 14).

Мужские и женские половые клетки различаются между собой по величине и структуре ядра, интенсивности окраски цитоплазмы. Женские гаметоциты имеют небольшое компактное ядро, цитоплазма красится в интенсивный голубой цвет. У мужских гаметоцитов ядро большое, цитоплазма красится бледно, часто зона вокруг ядра принимает фиолетовый оттенок (рис. 15). С периода появления половых клеток в крови больной становится заразным для комара.

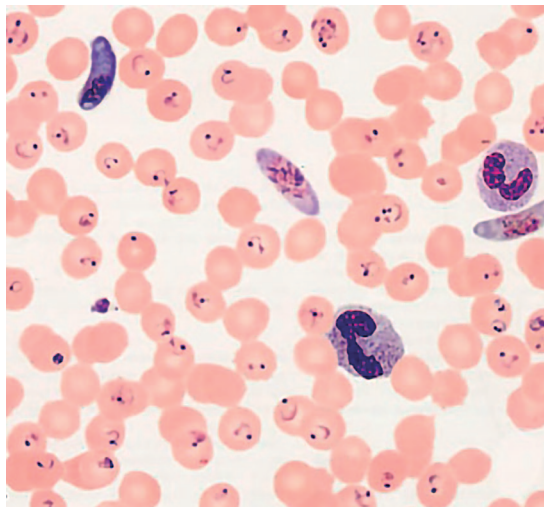


Рис. 14. Половые клетки в крови *P. falciparum* [microbak.ru].

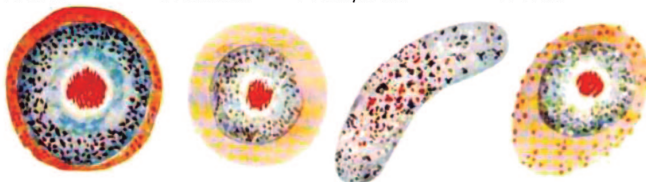
Мужские половые клетки

P. vivax

P. malariae

P. falciparum

P. ovale



Женские половые клетки

P. vivax

P. malariae

P. falciparum

P. ovale

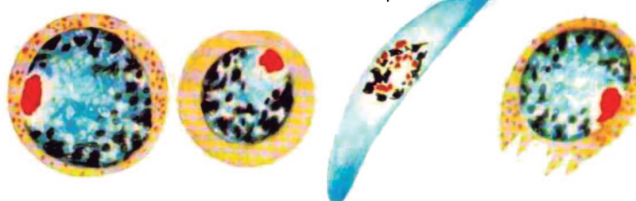


Рис. 15. Половые клетки возбудителя малярии [https://yandex.ru/images/search?pos=781&p=19&img].

Морфологические особенности возбудителей и вызываемые ими изменения в эритроцитах (эритроцитарные формы плазмодиев человека) представлены на рисунке 16.

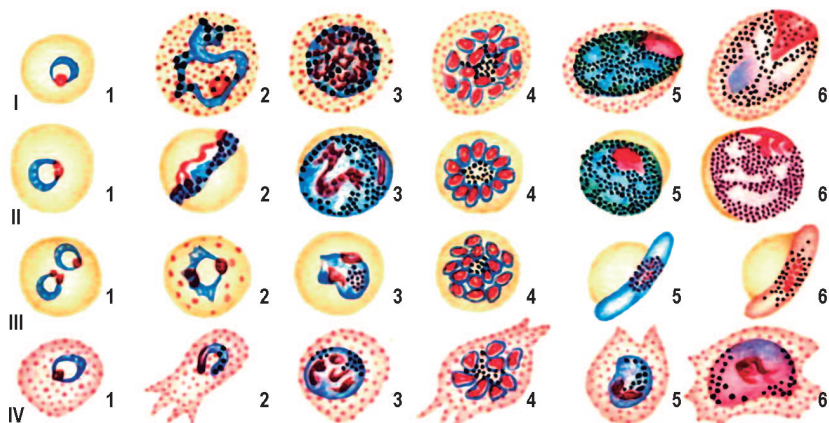


Рис. 16. Эритроцитарные формы плазмодиев человека. I – *Plasmodium vivax*; II – *Plasmodium malariae*; III – *Plasmodium falciparum*; IV – *Plasmodium ovale* (1 – кольцевидные формы; 2 – шизонты; 3 – делящиеся шизонты; 4 – меруляция; 5 – женские гаметоциты; 6 – мужские гаметоциты) [<https://yandex.ru/images/search?pos=161&p=4&img>].

ГЛАВА 4 ПАТОГЕНЕЗ

В зависимости от способа заражения малярия протекает в виде спорозойтной или шизонтной инвазии. При укусе инвазированным комаром спорозойты со слюной попадают в кровь, и развивается спорозойтная форма заболевания. Она начинается с фазы тканевой шизогонии, соответствующей инкубационному периоду болезни без заметных клинических проявлений. В отдельных случаях шизонтной инвазии (например, при гемотрансфузии, родах) в кровь попадают эритроцитарные формы плазмодия. Шизонтная малярия характеризуется сокращенным инкубационным периодом вследствие отсутствия преэритроцитарной стадии развития паразита.

У всех возбудителей малярии человека экзоэритроцитарная фаза развития ограничивается только одной генерацией – преэритроцитарной шизогонией. В конце инкубационного периода образовавшиеся тканевые мерозойты выходят в кровь, проникают в эритроциты и дают начало эритроцитарной шизогонии, которая обуславливает все клинические проявления болезни. Малярийный пароксизм (приступ) представляет собой ответную реакцию предварительно сенсибилизированного организма на действие пирогенных белков, освобождающихся при разрушении инвазированных эритроцитов, т.е. неспецифическую ответную реакцию на патогенное воздействие комплекса пирогенных факторов: чужеродного белка, образующегося в результате распада мерозойтов, малярийного пигмента, денатурированных собственных белков организма, малярийного токсина. Во время приступов происходит выброс биологически активных веществ, способствующих увеличению проницаемости стенок сосудов. Стенка становится порозной, жидкая часть крови выходит в ткань, вызывая ее отек. Сгущение крови способствует развитию тромбов. На фоне выраженных нарушений микроциркуляции развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Плазмодии, паразитируя в эритроцитах, расщепляют гемоглобин с образованием близкого к гематину гемомеланина – темно-бурого аморфного или зернистого малярийного пигмента, который откладывается в органах и тканях человека, изменяя их цвет.

Повторный распад пораженных эритроцитов приводит к прогрессирующей гемолитической анемии и развитию аутоиммунных процессов, что является причиной агглютинации и гемолиза части пораженных плазмодиями эритроцитов, росту количества свободных биогенных аминов (в т.ч. гистамина и серотонина), активизации калликреин-кининовой системы, расстройств микроциркуляции, а в тяжелых случаях тропической малярии – инфекционно-токсического шока.

Степень анемии зависит от интенсивности паразитемии, количества перенесенных пароксизмов. Важную роль в развитии тяжелой анемии играют аутоиммунные процессы (выработка антител к эритроцитам), аутоиммунный гемолиз, особенно при тропической малярии. Наряду с этим наблюдаются нарушение проницаемости клеточных мембран и гормонального баланса, дисфункция печени, почек и ряд других изменений. Вся эта цепь неспецифических патологических реакций достигает наибольшей выраженности при тропической малярии. Наличие в крови продуктов распада эритроцитов приводит к активизации и гиперплазии ретикулоэндотелия селезенки, печени и костного мозга на фоне угнетения лейкопоэза и тромбоцитопоэза. В тяжелых случаях (при тропической малярии) нарушается микроциркуляция в головном мозге, образуются паразитарные тромбы, что приводит к малярийной коме, а массивный гемолиз эритроцитов – к гемоглобинурийной лихорадке. Тропическая малярия нередко протекает с угрожающими жизни осложнениями (малярийная кома, инфекционно-токсический шок, ОПН и др.). Это объясняется некоторыми особенностями *P. falciparum*, в частности, тем, что развитие паразитов происходит в капиллярах внутренних органов, в т.ч. головного мозга, и ведет к скоплению в них пораженных эритроцитов; способностью *P. falciparum* размножаться с исключительной интенсивностью, что в течение короткого времени приводит к высокому уровню паразитемии. Одной из причин такого быстрого размножения является отсутствие избирательности при поражении эритроцитов: *P. falciparum* поражает как ретикулоциты, так и зрелые эритроциты, в то время как *P. vivax* – преимущественно ретикулоциты. При высокой паразитемии и скоплении огромного числа пораженных эритроцитов в капиллярах мозга и других органов, изменениях в свертывающей системе крови возникают комплексы склеенных нитями фибрина эритроцитов, закупоривающих терминальные сосуды. В результате развиваются отек головного мозга, почечная аноксия, некроз эпителия почечных канальцев с последующим развитием ОПН, некроз печеночных клеток, надпочечниковая недостаточность и другие нарушения.

Основным фактором в патогенезе малярии является клеточная адгезия. На мембране паразита расположен мембранный белок-1 (PFEMP-1) (лиганд), закодированный в геномном семействе *var*. Каждый паразит содержит много различных копий гена, и путем переключения экспрессии между копиями он может обеспечивать значительную антигенную изменчивость.

У человека на мембране эндотелия, тромбоцитов, макрофагов, эритроцитов имеются различные молекулы, которые служат связывающими рецепторами для различных форм мембранных белков PFEMP-1 паразита и обеспечивают адгезию пораженных плазмодием клеток хозяина с эндотелием сосудов и между собой. Гены *CD36*, *ICAM-1*, *CR1* отвечают за синтез соответствующих белков-рецепторов – *CD36*, *ICAM-1*, *CR1*. Исследования в Гамбии и Кении показали, что гомозиготы по аллелю с нонсенс-мутацией в гене *CD36* (*CD36+1264 G*) чаще страдают церебральной малярией, а гетерозиготность ассоциируется с защитой от тяжелой малярии. Недостаточность *CD36* довольно распространена в Африке. *ICAM Kilifi*, который является вариантом *ICAM*, чаще обнаруживают у кенийских детей с тяжелой малярией. Полиморфизм по *CR1* и его недостаточность также ассоциируются с устойчивостью к тяжелой малярии.

Присутствие инвазированных *P. falciparum* эритроцитов ведет к локальному скоплению паразитов и высвобождению продуктов их метаболизма, которые стимулируют Т-лимфоциты к синтезу провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-1, IL-6, способствующих иммунной активации. TNF- α усиливает экспрессию молекул адгезии на эндотелии, увеличивая таким образом прилипание инфицированных эритроцитов. Поскольку у больных неинвазированные эритроциты слипаются с инвазированными, значительная агрегация эритроцитов в капиллярах мозга вызывает локальный тромбоз и местное воспаление. По-видимому, продукты, высвобождающиеся из воспалительных инфильтратов, вызывают разрушение эндотелия и просачивание плазмы и эритроцитов в ткани мозга. Такие точечные геморрагии наблюдаются в тканях мозга после смерти от церебральной малярии.

На основании этого гипотетического механизма патогенеза было выбрано несколько кандидатных генов, которые включали гены, кодирующие TNF- α , iNOS и ICAM-1. По этим генам описан полиморфизм, связанный с увеличенной или сниженной чувствительностью к малярии.

ГЛАВА 5

ПАТОЛОГОАНАТОМИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Патологоанатомическая картина при малярии характеризуется выраженной анемией и изменениями в органах и тканях. Отложения пигмента гемомеланина, образующегося при разрушении инвазированных эритроцитов, придает внутренним органам аспидно-серо-дымчатую окраску. Отмечается резкое увеличение селезенки в 2–5 раз, в начале болезни в результате полнокровия, а затем за счет клеточной гиперплазии. Масса селезенки может достигать 2–3 килограммов и больше (малярийная спленомегалия), на разрезе с большим соскобом. Капсула темно-серая, утолщенная. Микроскопически отмечаются гиперплазия фолликулов, разрастание соединительной ткани, пролиферация ретикулярных клеток, множество малярийных паразитов в эритроцитах, ретикулярных и эндотелиальных клетках. Характерна крупнозернистая пигментация гемомеланином, большое количество гемосидерина. При часто повторяющихся реинвазиях наблюдается значительное и стойкое увеличение селезенки, обусловленное гиперплазией и склерозом пульпы с расширением синусов, выражена гиперплазия лимфоидных и плазматических клеток. Нередко отмечаются инфаркты и кровоизлияния под капсулу (рис. 17).

Тяжелым, часто летальным осложнением малярии являются надрывы и разрывы селезенки с кровотечением в брюшную полость.

Печень полнокровна, увеличена, но в меньшей степени, чем селезенка – на 10–15 %, шоколадного, темно-вишневого или серо-аспидного цвета, умеренно плотная. При микроскопии наблюдается гиперемия, пролиферация звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (купферовских клеток) и сосудистого эндотелия, в клетках включения малярийного пигмента. При тяжелой тропической малярии патогистологические изменения в печени характеризуются дискомплектацией эпителиальных балок, перикапиллярным отеком и растяжением пространств Диссе, дегенеративными изменениями эпителиальных клеток центра долек с признаками начинающейся жировой дистрофии (рис. 18). При длительном течении болезни происходит разрастание соединительной ткани, развиваются фиброзные изменения.

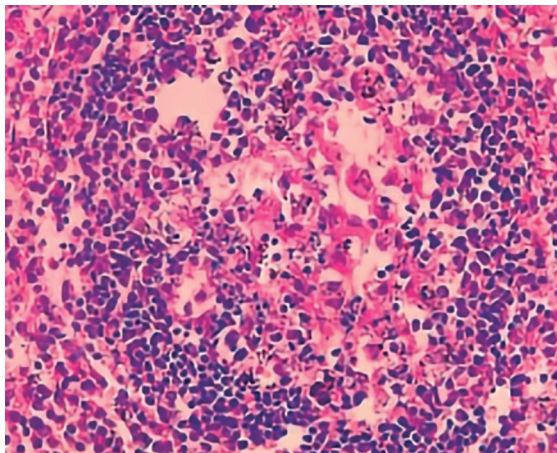


Рис. 17. Селезенка. Гиперплазия фолликулов, инфаркты и кровоизлияния. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 10 [http://protrakt.ru/wp-content/uploads/2014/11/mb4_003.jpeg].

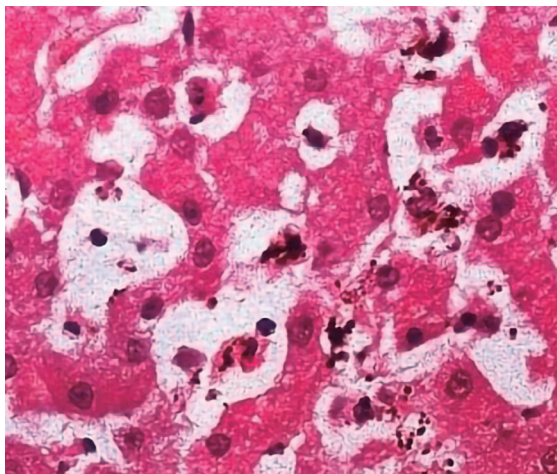


Рис. 18. Печень. Малярийный пигмент в клетках Купфера. Дискомплектация эпителиальных балок. Отложение малярийного пигмента. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 40 [<http://microbak.ru/wp-content/uploads/2017/07/simptom-malyarii-p-23.1.jpg>].

Со стороны органов дыхания при малярии находят небольшие геморрагии, сосуды легких переполнены инвазированными эритроцитами, возможны воспалительные процессы в легких (как сопутствующие). Роль малярийного плазмодия как непосредственного этиологического

Пролиферация глиозных элементов вокруг пораженных участков приводит к образованию специфических малярийных гранул Дюрка, иногда мелких петехий, очагов размягчения, мелких кист. Выявляется периваскулярный отек с геморрагиями и очаговыми некрозами по ходу сосудов (рис. 20). Гранулемы Дюрка образуются в результате пролиферации олигодендроглицитов и глиальных макрофагов вокруг капилляров, заполненных множеством инвазированных эритроцитов (паразитарные тромбы), с очагами отека, некроза и кровоизлияний в вещество мозга и его оболочки.

В тяжелых случаях при тропической малярии развивается острая надпочечниковая недостаточность или аддисонический криз, который характеризуется резким снижением выработки гормонов корой надпочечников. Наблюдаются дегенеративно-деструктивные изменения коры надпочечников, некрозы и кровоизлияния.

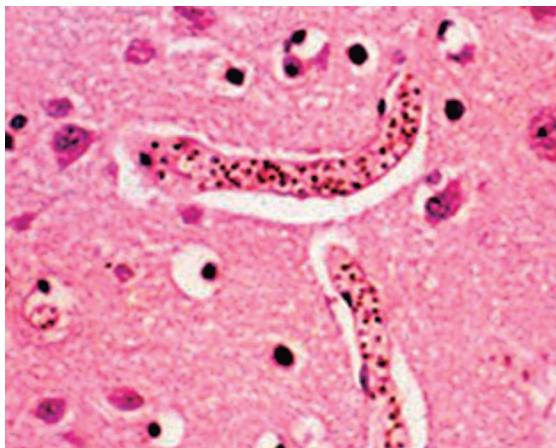


Рис. 20. Головной мозг. Капилляры резко расширены, переполнены эритроцитами, в которых видны возбудитель и пигмент, стаз. Характерны вакуолизация, некроз и атрофия части нейронов. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 10 [<http://microbak.ru/wp-content/uploads/2017/08/plazmodij->].

Поражение почек при осложненном течении малярии характеризуется увеличением и полнокровием органов. Возможно развитие острых диффузных малярийных нефритов. Течение четырехдневной малярии нередко осложняется развитием липидно-нефротического или нефротического синдрома, который сопровождается отложением в клубочках активных иммунных комплексов.

Костный мозг приобретает дымчатый цвет, выявляется увеличение количества ядросодержащих клеток эритроидного ростка без

изменения их качественного состава. Отмечаются явления фагоцитоза паразитов, отложение пигмента. В тяжелых случаях развивается аплазия костного мозга, свидетельствующая о нарушении кроветворной функции.

Оболочки органов желудочно-кишечного тракта с некротическими и язвенными изменениями, локально или диффузно – мелкие кровоизлияния.

Для лабораторного исследования при аутопсии отбирают секционный материал: кровь, кусочки печени, селезенки, головного мозга. Вскрытие проводится с соблюдением общих требований биологической безопасности (текущая, заключительная дезинфекция по общим стандартам), применение противочумного костюма не регламентировано. Захоронение трупов людей, погибших от малярии, проводится по общим правилам.

ГЛАВА 6 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

6.1. Общие особенности. Механизмы передачи

Малярия – группа трансмиссивных протозоозов человека и многих других видов позвоночных. Переносчиками возбудителей являются двукрылые (комары).

Малярия человека – группа трансмиссивных антропонозов, т.е. болезней, которые не могут существовать без участия человека в качестве биологического хозяина и комара рода *Anopheles* как переносчика.

Малярия – эндемичная болезнь, поскольку ее распространение ограничено природными факторами: наличием источника возбудителя, переносчиков – комаров рода *Anopheles* и благоприятных климатических условий. Районы с подходящими условиями для трансмиссивной передачи плазмодиев, обеспечивающей их стойкую циркуляцию и сохранение как биологического вида, называются эндемичными (маляриогенными) территориями. Поскольку выраженность таких условий различна, то и степень интенсивности передачи малярии на разных территориях, а значит и риск заражения, неодинаковы. Условиями, определяющими маляриогенность той или иной территории, являются следующие:

1. Оптимальные значения температур окружающей среды, допускающих завершение процесса спорогонии в переносчике;
2. Наличие на территории устойчивых популяций комаров рода *Anopheles*, восприимчивых к заражению возбудителем малярии;
3. Способность и возможность самок комаров на данной территории доживать до эпидемиологически опасного возраста;
4. Необходимость и возможность для самок комаров нападать на человека;
5. Наличие на территории населения, восприимчивого к заражению возбудителем малярии.

В целом, при прочих равных условиях, чем более благоприятен для завершения спорогонии температурный режим, чем большее число самок комаров рода *Anopheles*, восприимчивых к заражению возбудителем малярии человека, доживает до эпидемиологически опасного возраста, и чем выше степень их контакта с человеком, тем выше уровень маля-

риогенности территории и, следовательно, тем более благоприятны условия для передачи малярии.

Маляриогенность территории формируется только комплексом описанных выше пяти условий, и отсутствие даже одного из них препятствует местной передаче малярии и делает территорию немаляриогенной. С другой стороны, если одно или несколько условий, определяющих маляриогенность, подавляются временно, то территория становится немаляриогенной только на период отсутствия этих условий. Следует особо подчеркнуть, что на два из обязательных условий, определяющих маляриогенность территории, – продолжительность жизни самок переносчиков и степень их контакта с человеком – можно оказывать целенаправленное воздействие в рамках мероприятий по неспецифической профилактике.

Малярия отчасти и социальная болезнь, так как с особой силой поражает беднейшие слои населения и приобретает характер эпидемий в годы конфликтов, войн и экономических потрясений.

Выделяют три механизма передачи малярии:

- 1) трансмиссивный («естественный») – через укус малярийного комара (инокуляционный путь передачи); комар в данном случае является фактором передачи;
- 2) гемоконтактный (артифициальный) – через кровь, содержащую бесполоую стадию паразита, что возможно при переливании крови и ее компонентов, медицинских парентеральных манипуляциях и потреблении инъекционных наркотиков. Факторами передачи в данном случае являются сама кровь и медицинский инструментарий, контаминированный свежей кровью;
- 3) вертикальный: в родах, когда некоторое количество материнской крови попадает в кровь младенца; непосредственно через здоровую плаценту малярийный паразит не проникает.

6.2. Источник

Источником возбудителя выступает больной человек или паразитоноситель, в крови которого содержатся зрелые гаметоциты.

Гаметоциты появляются:

- при трехдневной малярии – с момента начала клинических проявлений (минимально – 10 дней после заражения);
- при тропической малярии – спустя 12 дней от начала заболевания, т.е. не менее 19 дней с момента заражения.

Человек, инвазированный *P. falciparum*, может оставаться заразным для комаров в течение 6 недель после прекращения эритроцитарной шизогонии, поскольку гаметоциты *P. falciparum* живут долго. Пациенты

с другими видами малярийных паразитов становятся незаразными тут же после прекращения эритроцитарной шизогонии, поскольку у них гаметоциты быстро отмирают.

При искусственной передаче продолжительность инкубации зависит от количества крови: если оно мало (например, при передаче через загрязненный инструмент), инкубационный период затягивается до нескольких недель. Наоборот, при большом количестве крови и/или высокой концентрации паразитов инкубационный период может быть даже короче, чем при заражении через укус комара (1–6 дней). Такое чаще наблюдается при гемотрансфузии или умышленном заражении. Больной человек как источник заражения комаров более «эффективен», чем паразитоноситель, т.к. у лихорадящего больного выше паразитемия, он «привлекательней» для комаров в силу повышенной температуры и менее способен защищаться от их нападения. Больные дети более «эффективные» источники малярии по сравнению со взрослыми по тем же причинам.

С другой стороны, паразитоносители возбудителей малярии также могут играть важную роль как источники малярии в силу длительности нераспознанного течения. Паразитоносительство может развиться только после перенесенной клинической малярии. Первичного паразитоносительства не может быть у человека, который никогда не болел малярией.

6.3. Переносчики

Многое в эндемии малярии зависит от характеристики местных переносчиков. Эпидемиологическое значение при малярии имеют около 80 видов комаров рода *Anopheles*. В общей сложности этот космополитный род, чье латинское наименование происходит от греческого слова со значением «никчемный, бесполезный, вредный», включает 483 вида, обитающих на всех континентах, кроме Антарктиды. Наибольшее эпидемиологическое значение имеют тропические виды *An. gambiae*, *An. funestus* (Африка), *An. stephensi* (Азия).

Характерные признаки рода *Anopheles* представлены на рисунке 21.

Отличить имаго комаров *Anopheles* можно по характерной посадке на ровную поверхность: из-за большой длины задней пары конечностей ось тела у них расположена под углом к головному концу, хвостовой конец приподнят. У «настоящих» «немалярийных» комаров (*Aedes* и *Culex*) тело при посадке расположено параллельно поверхности.

Комары *Anopheles* размножаются в малопотоковых, хорошо прогреваемых водоемах. Развитие комаров из яиц через фазы личинки, куколки в имаго (окрыленная форма) происходит за 2–4 недели. При температу-

ре воздуха ниже 10°C развитие личинок прекращается. Период передачи плазмодиев комарами (в зависимости от температуры внешней среды) в зонах умеренного климата длится до 2 месяцев, субтропического – до 6 месяцев, тропического – круглогодично. Соответственно сезонность малярии в регионах умеренного и субтропического климата летне-осенняя, в странах с тропическим климатом случаи малярии регистрируются в течение всего года.

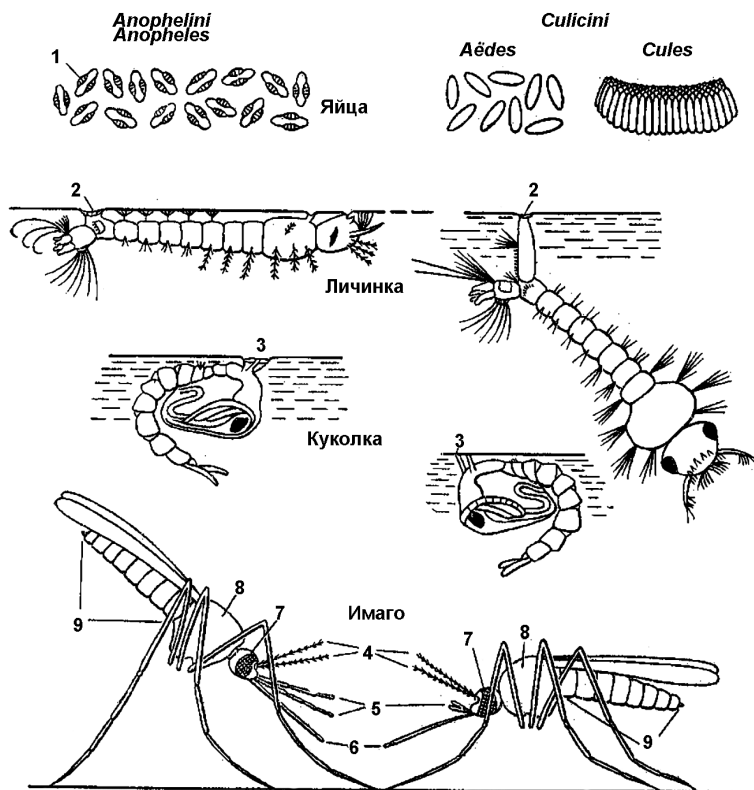


Рис. 21. Отличия комаров рода *Anopheles* от родов *Aedes* и *Culex*. 1 – поплavки яйца анофелес; 2 – дыхальца личинок; 3 – дыхательные трубки куколок; 4 – усики (антенны); 5 – нижние челюстные щупики; 6 – хоботок; 7 – глаза; 8 – грудной отдел; 9 – брюшко взрослого комара [<https://yandex.ru/images/search?text=Характерные+признаки+рода+Anopheles>].

Инфицированный от человека комар становится опасным для человека (при оптимальных температурах воздуха) через определен-

ный промежуток времени: *P. vivax* – 7, *P. falciparum* – 8–10, *P. ovale* – 16, *P. malariae* – 30–35 дней. При температуре воздуха ниже +16 °С (для *P. vivax*) и +18 °С (для остальных видов возбудителя) развитие плазмодиев в переносчике прекращается.

Способность переносчиков разных экосистем поддерживать передачу малярии неодинакова, поэтому распространенность малярии различается даже в случае сходного климата (для сравнения – Африка > Индия > Тропическая Америка).

В зоогеографии выделяется 7 экосистем высшего уровня (зоогеографических областей), которые соответствуют континентам и субконтинентам:

- Афротропическая (Африка к югу от Сахары и юго-западная Аравия) – наилучшие условия для малярии;
- Ориентальная (Южная и Юго-Восточная Азия);
- Австралазийская (Австралия и Океания);
- Неотропическая (Южная Америка, Центральная Америка и Вест-Индия);
- Палеарктическая (Евразия, кроме Южной и Юго-Восточной Азии, Северная Африка) – наихудшие условия для малярии;
- Неарктическая (остальная часть Америки) – наихудшие условия для малярии;
- Антарктическая (Антарктика) – нет условий для малярии.

Каждая из перечисленных областей отличается своеобразной фауной, многие из представителей которой не встречаются за пределами данной области. Например, переносчики малярии, не имеющие соперников по своей эффективности, принадлежащие к комплексу *Anopheles gambiae*, встречаются только в Афротропике. Это же касается и паразитов: так, афротропическая разновидность *P. falciparum* обладает рядом своеобразных черт, в частности, не способна заражать комаров из Палеарктики. Наличие определенных переносчиков обуславливает «физиономию» малярии в данной зоогеографической области и успешность борьбы с ней.

На территории России встречаются до 10 видов комаров рода *Anopheles*, в основном это представители комплекса *An. maculipennis*, на Дальнем Востоке – *An. claviger*. Встретить потенциальных переносчиков малярии можно практически на всей территории нашей страны, за исключением Крайнего Севера и некоторых пустынных областей (рис. 22). *An. maculipennis* теплолюбивы и населяют хорошо освещенные и прогреваемые солнцем водоемы, оптимальная температура для развития личиночной стадии находится в пределах 25–30 °С, но оно возможно в интервале между 10–35 °С. *An. claviger*, напротив, приурочен

к затененным водоемам, температурные пределы развития 7–21 °С, оптимум 14–16 °С.

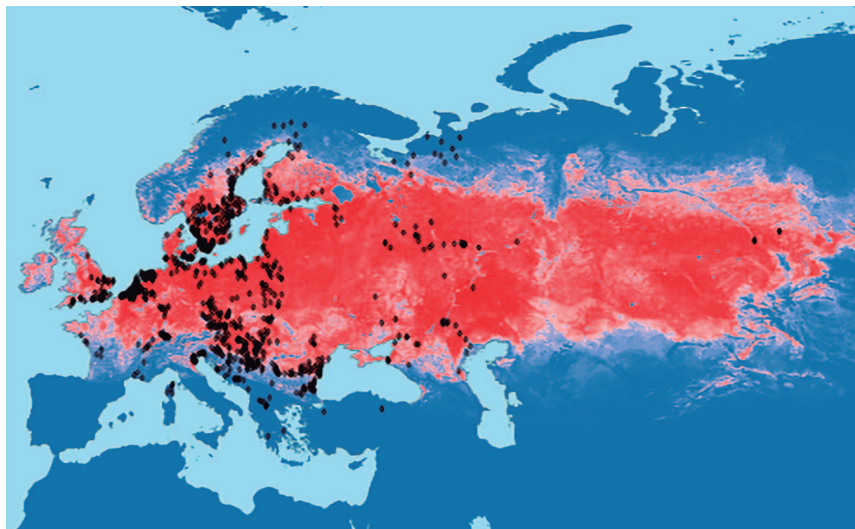


Рис. 22. Ареал комара *Anopheles maculipennis messeae*, одного из потенциальных переносчиков малярии в Европе, в т.ч. европейской части России [<http://sivilink.ru/karta-malyarii-standovitsya>].

6.4. Восприимчивое население. Иммунный ответ при малярии

6.4.1. Восприимчивость и особенности иммуногенеза

Восприимчивость человека к малярии практически всеобщая. Исход инвазии после попадания возбудителя в кровотоки и клиническое течение болезни зависят от индивидуального иммунологического статуса, активности действия факторов неспецифической врожденной резистентности, напряженности постинфекционного иммунитета, а у новорожденных – от уровня специфических антител класса G, полученных от матери.

Иммунитет при малярии нестерильный, видо- и штаммоспецифический, нестойкий и непродолжительный. Специфическим антималярийным иммунитетом обладают лица, постоянно проживающие в малярийных очагах. Для поддержания защитного уровня антител необходима постоянная антигенная стимуляция в виде повторных заражений. Иммунитет к *P. malariae* и *P. vivax* формируется раньше и сохраняется дольше, чем к *P. falciparum*.

Иммунитета ко всем штаммам возбудителя достичь невозможно.

Продолжительность существования плазмодиев в организме человека (без лечения) составляет для *P. falciparum* до 1,5 лет, для *P. vivax* и *P. ovale* – до 4 лет, для *P. malariae* – в отдельных случаях пожизненно.

Противомалярийный иммунитет включает клеточный и гуморальный ответ. Началом иммунных процессов, которые стимулируют синтез антител, является фагоцитоз малярийных паразитов макрофагами, что сопровождается гиперплазией гистиофагоцитарной системы селезенки, печени, костного мозга. Механизмы иммунной защиты от малярии изучены плохо. У иммунных лиц отмечается увеличение в сыворотке уровня поликлональных IgM, IgG и IgA, хотя многие из этих антител не принимают участия в защите от возбудителя.

Развитию клеточного иммунного ответа препятствует ряд факторов. К ним относятся: отсутствие антигенов HLA на поверхности пораженных эритроцитов (что мешает их распознаванию Т-лимфоцитами); многообразие возбудителя; способность паразитов экспрессировать новые, изменяющиеся в ходе инвазии, антигены на поверхности эритроцитов. Многообразием штаммов возбудителя отчасти объясняется и неоднородность гуморального иммунного ответа.

Показано, что иммунный статус (клеточный и гуморальный звенья иммунитета) населения эндемичной по малярии Гвинеи, отличается от иммунитета европейцев, временно проживающих в тропиках. При легком течении малярии отмечается нарастание числа Т-лимфоцитов и количества иммуноглобулинов IgG, тогда как при тяжелых формах малярии отмечено резкое снижение этих показателей. Существенное увеличение числа В-лимфоцитов происходит вне зависимости от лечения малярии и не зависит от тяжести заболевания. Отмечено также, что появление антител LSA1-41 происходило в большей степени у взрослых по сравнению с детьми. У взрослых пациентов и у детей установлена положительная корреляция между иммуноглобулинами IgM и IgG.

У жителей эндемичных очагов тропической малярии относительный иммунитет формируется к 10–15 годам, инвазия ограничивается паразитоносительством, преимущественно гаметоносительством. Клинические проявления возникают только при беременности, стрессовых ситуациях (травма, оперативные вмешательства, интеркуррентные заболевания, лучевая терапия), применении глюкокортикоидов, цитостатиков, а также наркоманиях, алкоголизме, голодании. При отсутствии повторных заражений (выезде из очага) в течение 1–2 лет иммунитет утрачивается.

Беременность снижает напряженность естественного активного иммунитета. Во время беременности могут возобновиться клинические

проявления малярии, которые способны спровоцировать преждевременные роды, но ребенок рождается иммунным.

В очагах с высокой заболеваемостью малярией дети в возрасте до 3 месяцев относительно невосприимчивы благодаря наличию пассивного иммунитета за счет антител класса G, получаемых от гипериммунной матери; поддержанию специфического иммунитета после рождения за счет иммуноглобулинов класса A, получаемых с грудным молоком. Кроме того, специфический иммунитет у ребенка поддерживают некоторые факторы неспецифической резистентности, в частности, фетальный гемоглобин HbF непригоден для питания малярийного плазмодия, а грудное молоко не содержит парааминобензойной кислоты, необходимой для развития паразитов. С переходом ребенка на смешанное питание и заменой к концу 3-го месяца жизни HbF на HbA материнский иммунитет и факторы неспецифического иммунитета перестают действовать. После первых 3–6 месяцев жизни у детей значительно возрастает риск развития тяжелых, злокачественных форм малярии *falciparum*. В возрасте от 3 месяцев до 2 лет дети наименее защищены от малярии, от 2 до 5 лет чаще поражены ею. Именно особенности иммуногенеза определяют наибольшую летальность у детей до 5 лет. В результате постоянного антигенного воздействия эритроцитарных паразитов в организме ребенка постепенно начинает формироваться приобретенный иммунитет, его выраженность зависит от интенсивности паразитемии. Развитие приобретенного иммунитета ограничивает размножение эритроцитарных форм плазмодия и приводит к прекращению приступов. Но с прекращением шизогонии напряженность иммунитета быстро падает и при отсутствии реинвазии восстанавливается исходная восприимчивость. У детей старшего возраста и взрослых вследствие высокой напряженности иммунитета численность паразитов в организме крайне мала, клинические симптомы часто отсутствуют.

Лица, длительно проживающие в эндемичных местностях, в результате повторных заражений приобретают достаточно выраженный постинфекционный иммунитет, защищающий от клинических проявлений малярии. У иммунного населения (в эндемичных районах) малярия протекает обычно в легкой форме или в виде паразитоносительства. Однако вследствие слабой иммуногенности малярийных паразитов, особенно *P. falciparum*, такому населению надо подвергаться постоянной инвазии на протяжении семи лет, чтобы выработался иммунитет достаточной напряженности. Прекращение повторного заражения ведет к постепенному угасанию иммунитета, поэтому у лиц, возвратившихся в эндемический очаг после нескольких лет проживания в свободной от

малярии местности и утративших иммунитет, малярия может протекать тяжело, особенно тропическая.

6.4.2. Естественная устойчивость

Механизмы естественной устойчивости к различным формам малярии во многом еще не ясны, их изучение продолжается. Имеются популяции населения, которые обладают полной или частичной врожденной невосприимчивостью к определенным видам возбудителей. Так, представители негроидной расы – большинство коренного населения Африки к югу от Сахары – невосприимчивы к заражению *P. vivax*, что связано с генетически детерминированным (мутация гена DARC) отсутствием у них эритроцитарных изоантигенов системы Даффи, выполняющих функцию рецепторов для мерозоитов *P. vivax*. В Западной и Центральной Африке частота аномалии составляет 97 %. Соответственно, в указанном регионе значительно реже регистрируется трехдневная малярия. Тем не менее, в последние годы в Эфиопии, Судане и на Мадагаскаре отмечается рост пораженности трехдневной малярией даже среди носителей мутантного гена DARC.

Мутация гена DARC является единственной аномалией, защищающей от малярии и не вызывающей патологию. В большинстве же случаев относительная невосприимчивость к инвазии ассоциирована с мутациями, вызывающими различные генетические заболевания.

Гетерогенность популяций эритроцитов человека по таким признакам, как вариант гемоглобина и изоантигены, представленные в гомозиготной или гетерозиготной формах, влияют в различной степени на восприимчивость к малярии. Относительной устойчивостью к заражению всеми видами плазмодиев обладают лица, являющиеся носителями аномального гемоглобина (при талассемии, серповидноклеточной анемии, носительстве гемоглобинов E и C и др.), имеющие нарушения строения цитоскелета эритроцитов (при наследственном сфероцитозе, юго-восточном овалоцитозе, наследственном эллиптоцитозе, генетически обусловленной недостаточности мембранных эритроцитарных белков – гликофооринов A, B, C) или дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов. При заражении малярией носители указанных признаков болеют легко, численность паразитов в крови сохраняется на сравнительно низком уровне, случаи злокачественного течения (в т.ч. церебральной формы тропической малярии) практически отсутствуют. Вместе с тем, у лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возникает риск острого гемолиза при использовании ряда противомалярийных препаратов: примахина, хинина и др.

Наиболее изученным является вопрос о влиянии гемоглобина S на течение малярии. У гомозигот HbS наблюдается серповидноклеточная анемия, которая приводит к смерти в детском или подростковом возрасте. У гетерозигот HbS отмечаются относительно доброкачественное течение тропической малярии, умеренная паразитемия, низкая смертность, что, по-видимому, объясняется удалением из кровотока пораженных эритроцитов до завершения в них шизогонии. Выявлено совпадение ареалов тропической малярии и группы населения с высокой частотой HbS. Аналогичные данные получены в отношении носительства HbC, HbE, а также HbF – фетального гемоглобина, который обеспечивает определенную степень защиты новорожденных от тропической малярии, однако механизмы невосприимчивости остаются невыясненными. Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы – одного из ферментов эритроцита, распространенный в странах Средиземноморья, а также Азербайджане, способствует смягчению клинических проявлений болезни, в частности, вызванных *P. vivax*, и более длительному паразитоносительству, что имеет существенное эпидемиологическое значение.

6.5. Лимитирующие факторы эндемии малярии

Распространение малярии лимитируется прежде всего температурой: устойчивая ее передача возможна лишь в районах, где среднемесячная температура превышает 16 °С в течение хотя бы одного месяца. Поскольку с высотой температура воздуха снижается приблизительно на 0,5 °С на каждые 100 метров, высота над уровнем моря также является лимитирующим фактором, то выше определенной отметки тепла уже бывает недостаточно для завершения развития паразита в комаре. Кроме того, на больших высотах отсутствует и переносчик. Ближе к экватору малярия «поднимается» на большую высоту, т.к. исходная средняя температура на уровне моря там выше. Так, в Африке примерные высотные границы малярии до начала глобального потепления составляли 2500 м над уровнем моря на экваторе (Танзания) и всего 400 м над уровнем моря под 29° ю.ш. (ЮАР). Поскольку высота над уровнем моря является прекрасным индикатором малярии, гипсометрическая карта (отображающая высоты) должна быть непременно инструментом для эпидемиологического анализа, особенно в горных областях. Эпидемиолог обязан знать, где проходит высотная граница малярии в его стране. Большое значение имеет и режим осадков, однако он не лимитирует распространение малярии, т.к. места выплода могут образовываться всюду, где живет человек, за счет подземных источников и т.д. Наконец, лимитирующим фактором служит отсутствие

переносчиков, впрочем, они распространены в районах с подходящим для передачи малярии климатом почти повсеместно, за исключением ряда островов Океании.

6.6. Очаг малярии

Очаг малярии – совокупность популяции малярийного паразита и поддерживающих ее существование человеческой популяции и популяций комаров. С практической точки зрения очагом считают населенный пункт вместе с тяготеющими к нему анофелогенными водоемами и местами, посещаемыми его жителями, особенно в темное время суток, где регистрируются заболевания малярией в течение последних 3 лет (рис. 23).



Рис. 23. Типичный ландшафт очага малярии.

Территориальные границы очагов не вполне определены в силу вероятностного поведения людей и переносчиков, однако, в них всегда можно выделить ядро, где находится большая часть наличного населения и переносчиков. Как большинство экосистем, очаги редко бывают изолированными, а чаще сопряжены с соседними. Такие очаги называются сопряженными. В функциональном отношении выделяют очаги независимые, которые могут существовать неограниченно долго за счет самовоспроизводства случаев малярии (устойчивая циркуляция

возбудителя), и зависимые, где малярия передается, но условия для ее воспроизводства малоблагоприятны. Зависимые очаги поддерживаются только за счет заноса инфекции из других очагов. Крайняя степень зависимости представлена псевдоочагом, т.е. экосистемой, где нет условий для передачи инвазии и малярия существует только за счет заноса извне.

Структурно очаги могут быть простыми, если они образованы одной видовой формой малярии, или сложными, образованными несколькими видовыми формами. Простые очаги чаще всего формируются трехдневной малярией, сложные – трехдневной и тропической, реже другими ее формами.

Внутри очага могут быть выделены субъединицы, или микроочаги, обычно соответствующие одному домовладению вместе с анофелогенным водоемом. Это бывает практически важно в засушливых районах, где население вынуждено запасать воду в копанках и хаузах непосредственно на приусадебном участке. В таких случаях комарам нет нужды летать на далекое расстояние, и они повторно питаются на членах одной и той же семьи. Результатом является концентрация (кластеризация) случаев в определенных домовладениях. Однако в целом микроочаговость нехарактерна для малярии.

Судить об активности очага следует на основе эпидемиологической классификации возникающих в нем случаев. По функциональному статусу очаг может быть активным или неактивным.

В соответствии с оперативной классификацией очагов, т.е. классификацией, определяющей выбор профилактических и противоэпидемических мероприятий, выделяют семь следующих категорий.

1. Псевдоочаги – населенные пункты, в которых передача невозможна из-за недостатка тепла или отсутствия переносчика.

2. Оздоровленный очаг – населенный пункт, в котором передача возможна, но отсутствует в течение по крайней мере двух эпидсезонов, не считая текущего (могут быть приняты и более длительные сроки). Случаи отсутствуют.

3. Новый потенциальный очаг – населенный пункт, где в течение сезона эффективной заражаемости комаров появляются завозные случаи, но доказательства, что происходит передача, нет.

4. Новый активный очаг – очаг, где происходит передача после длительного перерыва, что доказывается наличием вторичных от завозных случаев, а также местных. В условиях начала восстановления передачи малярии полезно различать новые активные очаги двух степеней: новый активный 1-й степени: имеются только случаи, вторичные от завозных, а собственно местных случаев еще нет, иными

словами, имеет место самая первая фаза восстановления активности очага. Новый активный 2-й степени: имеются не только вторичные от завозных, но и собственно местные случаи, т.е. местная передача уже установилась.

5. Остаточный активный очаг – очаг, где передача происходит или происходила в прошлом эпидсезоне.

6. Остаточный неактивный очаг – очаг, где передача прекратилась, есть только рецидивные случаи.

7. Восстановившийся очаг. Если проводимые противомалярийные мероприятия недостаточны, то очаг может перейти в состояние более или менее близкое к тому, что имело место до начала мероприятий (рис. 24).

Статус очага может пересматриваться: при ухудшении ситуации – по мере поступления информации, при улучшении ситуации – в сезон перерыва передачи, по окончании сезонной (чаще осенней) волны случаев. Также имеет место переход очага из одного состояния в другое (рис. 25).

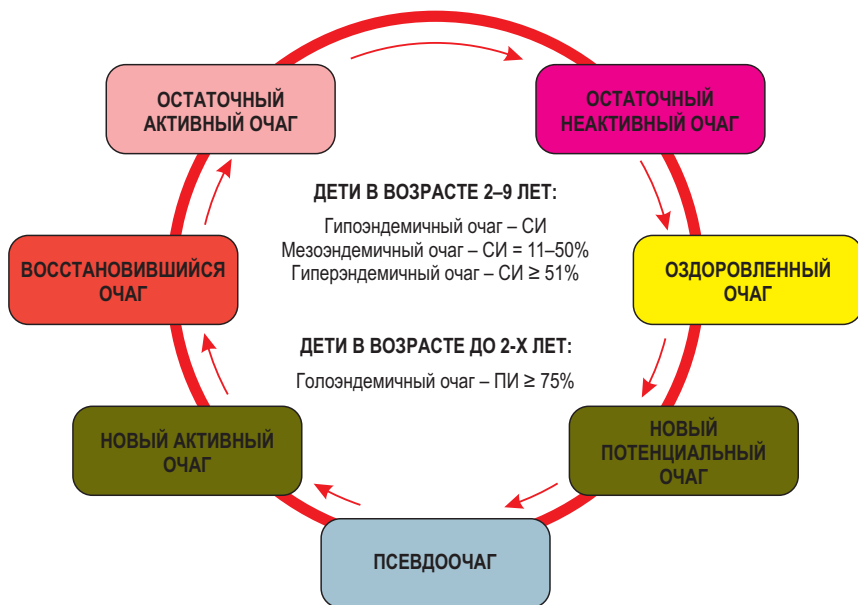


Рис. 24. Типы малярийных очагов.

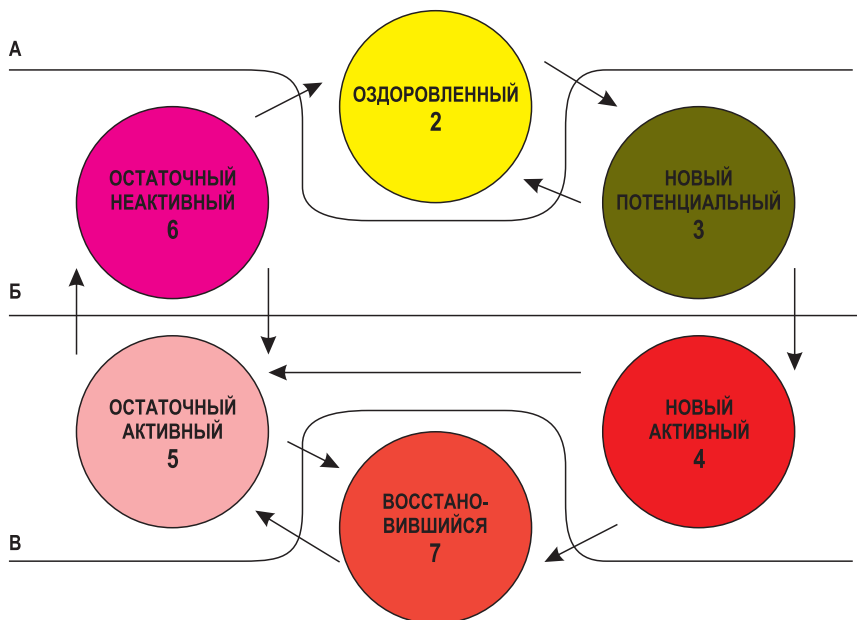


Рис. 25. Переходы очага из одного состояния в другое. Выше линии А — оздоровленные очаги, случаев малярии нет. В трех категориях выше линии Б передачи нет, в трех категориях ниже линии передача есть. Стрелки вниз означают ухудшение ситуации, вверх — улучшение. [<https://medvestnik.ru/content/news/VOZ-obnovilo-rukovodstvo-po-eliminacii>].

6.7. Эпидемический процесс: эндемия и эпидемия

6.7.1. Эндемия малярии

При наступлении равновесия между числом новых случаев малярии и убылью случаев за счет выздоровления и смертности формируется эндемичный уровень малярии.

ВОЗ рекомендует различать четыре уровня (степени) эндемии малярии, которые характеризуются определенным уровнем селезеночного индекса (процент лиц с пальпируемой селезенкой) в группе детей 2–9 лет:

1. Гипоэндемия – индекс до 10 % (низкий или умеренный риск заражения);
2. Мезоэндемия – индекс 11–50 % (умеренный или высокий риск);
3. Гиперэндемия – индекс выше 50 % (высокий риск);
4. Голоэндемия – индекс выше 75 % (очень высокий риск).

Гипер- и голоэндемия формируются в основном за счет тропической малярии. На территориях с наиболее высокими уровнями эндемии вос-

производство новых случаев происходит интенсивно на протяжении практически круглого года, и эпидемический процесс характеризуется как стабильный.

Интенсивность воспроизводства новых случаев на территории с меньшим уровнем эндемии может быть достаточно высокой в определенные сезоны и/или годы, но в другие периоды интенсивность передачи падает, что обозначается как нестабильная – эндемо-эпидемическая – малярия. При крайне нестабильном эпидемическом процессе имеет место эпидемическая малярия.

Для суждения об интенсивности эпидемического процесса недостаточно располагать только данными о числе заболеваний даже при самой хорошей постановке выявления, диагностики и лечения больных. Необходимо определять и изучать пораженность населения малярией. В этой величине учитывается как доля лиц, лихорадящих в момент обследования, так и доля лиц, имеющих паразитов в крови при отсутствии лихорадочных явлений (носители). Пораженность населения малярией, т.е. доля лиц, зараженных малярией в определенный момент, устанавливается путем обследований населения на малярию. При массовых обследованиях населения выявляются лица с острыми симптомами малярии, носители малярийных паразитов (бессимптомные) и лица с увеличенной селезенкой.

Показателями пораженности населения малярией служат малярийные индексы: паразитарный, селезеночный, эндемический, анамнестический.

Паразитарный индекс (P) – процент лиц из числа обследованных, у которых при исследовании крови (толстая капля) обнаружены малярийные паразиты. Величина данного индекса колеблется в зависимости от сезона обследования, обследованных групп населения и применения противомаларийных препаратов.

Селезеночный индекс (L) – процент лиц, у которых обнаружено увеличение селезенки, по отношению к числу лиц, у которых при обследовании проводилась пальпация селезенки. Величина селезеночного индекса зависит от обследованной категории населения, видов малярийных паразитов, применения противомаларийных препаратов и других факторов.

Эндемический индекс (E) – процент лиц с наличием какого-либо одного из признаков малярии (увеличенной селезенки или малярийных паразитов) и лиц с обоими признаками. Эндемический индекс показывает наличие на данный момент как активно больных и носителей, так и переболевших, у которых сохраняется увеличение селезенки.

Анамнестический индекс (А) – процент лиц из числа обследованных, которые сообщили о заболевании малярией в прошлом за определенный период. Обязательно указывается период, за который вычисляется данный индекс (например, 1, 2, 3 года). Если один и тот же человек болел 2–3 года, его включают в число больных один раз. Величина данного индекса зависит от групп обследованных и зоны, где проводится обследование. В тропических странах у взрослого населения, зараженного малярией, вырабатывается иммунитет к малярии, и клинические проявления малярии наблюдаются редко.

6.7.2. Эпидемия малярии

Эпидемией малярии следует считать любое внезапное повышение заболеваемости сверх уровня, признанного нормальным для данной территории с учетом степени эндемичности.

Различают два основных типа эпидемий малярии: обычные и постликвидационные.

Обычные эпидемии возникают в зонах эндемо-эпидемической или эпидемической малярии в отсутствие или при ограниченных противомалярийных мероприятиях. К этой категории относятся также участвовавшие эпидемии на ранее неэндемичных территориях.

Постликвидационные эпидемии развиваются после завершения программы элиминации в странах, в условиях реального или кажущегося исчерпания резервуара источников инвазии. Речь идет, как правило, о трехдневной малярии.

Факторами, определяющими риск возникновения эпидемий, являются:

1) неожиданное увеличение числа неиммунных индивидов, подвергающихся риску заражения: прибытие большой группы неиммунных лиц в малярийную зону; прибытие инфицированных индивидов на ранее свободную от малярии территорию; смешение иммунных и неиммунных индивидов, проживающих в примитивных условиях, что бывает, например, на крупных стройках;

2) неожиданное усиление активности переносчиков: необычное увеличение численности комаров (например, в силу необычно дождливой погоды, разлива рек и пр.); проникновение на слабоэндемичную территорию высокоэффективного переносчика;

3) модификация окружающей среды: осуществление проектов орошения; массовое строительство, сопровождающееся земляными работами с образованием постоянных или временных анофелогенных водоемов;

4) упущения в осуществлении противомаларийных мероприятий: прекращение или резкое ослабление эффективности противокомаринных мероприятий; ухудшение качества выявления и лечения случаев, например, связанное с недостатком химиопрепаратов.

ГЛАВА 7

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА. КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ МАЛЯРИИ

7.1. Сигнальные признаки малярии. Подозрение, предварительный диагноз

Заподозрить малярию должен уметь врач и средний медработник любого профиля. Подозрение формируется по характерным клиническим признакам, которые с высокой частотой встречаются у большинства больных этой инвазией.

Сигнальные клинические признаки малярии

- Основной симптомокомплекс: сочетание интоксикации и острой гемолитической анемии. Показательна триада симптомов: лихорадка, анемия, спленомегалия.

- Высокая (до 40–41 °С) приступообразная (пароксизмальная) лихорадка с фазами «озноба», «жара» и «пота». Продолжительность приступа 8–12 часов. Временной промежуток между пароксизмами часто постоянный: 2–3 суток. Тахикардия.

- Раннее увеличение печени и особенно селезенки. Селезенка при пальпации плотная, болезненная.

- Желтушность (субиктеричность) склер и/или кожных покровов. Одутловатость лица.

- Не обнаруживаются очаги локального воспаления, способные вызывать высокую лихорадку (воспалительные поражения органов дыхания, мочевыделительной системы, очаги гнойного воспаления и т.п.).

- Обычные жаропонижающие лекарственные препараты малоэффективны. Эффект от антибактериальной и противовирусной терапии отсутствует.

При возникновении подозрения на малярию обязательно учитывают эпидемиологический анамнез. Сопоставляют условия заражения (укусы комаров) с инкубационным периодом (чаще 7–30 дней, иногда при трехдневной малярии до 6–9 месяцев, редко до полутора-трех лет). При сборе эпидемиологического анамнеза необходимо установить факт пребывания заболевшего в странах, где имеется риск заражения малярией.

- Африка: практически все страны южнее Сахары (90 % от мировой заболеваемости).

- Азия: Индия, Индонезия – наибольшее число случаев в регионе, высокая заболеваемость: Таиланд, Мьянма, Бангладеш, Непал. Высокий риск заражения: Камбоджа, Вьетнам, Филиппины, Лаос. Риск заражения на отдельных территориях стран: Китай (только Юньнань и остров Хайнань), Корейская Народно-Демократическая Республика (юг страны), Республика Корея (север страны), Бутан, Малайзия, Тимор-Лешти, также Ближний Восток, Аравийский полуостров. Сохраняется местная передача возбудителя в Турции, Азербайджане, Таджикистане.

- Океания: Папуа-Новая Гвинея, Соломоновы Острова, Вануату.

- Америка: Мексика, вся Центральная Америка, северная половина Латинской Америки.

В медицинской документации фиксируется предварительный диагноз «Малярия?» или «Малярия клинически» с указанием кода 1F9Z «Малярия неуточненная» по МКБ-11 (вступает в силу с 1 января 2022 г.; до этого действует код B54 по МКБ-10) и тяжести клинического течения.

Окончательный диагноз малярии устанавливается врачом-инфекционистом и подтверждается результатами лабораторного обследования. Формулировка окончательного диагноза включает форму малярии с указанием вида плазмодия, клиническую тяжесть, осложнения (при наличии таковых), а также код в соответствии с МКБ-11.

1F90 Малярия из-за *Plasmodium falciparum*.

1F91 Малярия из-за *Plasmodium vivax*.

1F92 Малярия из-за *Plasmodium malariae*.

1F93 Малярия из-за *Plasmodium ovale*.

1F94 Другая паразитологически подтвержденная малярия.

1G18 Малярия без паразитологического подтверждения.

1F9Z Малярия, неуточненная.

KA74.1 Врожденная малярия *Plasmodium falciparum*.

В зависимости от наличия или отсутствия осложнений код должен быть уточнен.

1F90.0 Малярия *Plasmodium falciparum* с церебральными осложнениями.

1F90.Y Другая тяжелая и осложненная малярия *Plasmodium falciparum*.

1F90.Z Малярия, вызванная *Plasmodium falciparum*, неуточненная.

1F91.0 Малярия *Plasmodium vivax* с разрывом селезенки.

1F91.Y Малярия из-за *Plasmodium vivax* с другими осложнениями.

1F91.Z Малярия *Plasmodium vivax* без осложнений.

1F92.0 Малярия из-за *Plasmodium malariae* с нефропатией.

1F92.Y Малярия из-за *Plasmodium malariae* с другими осложнениями.

1F92.Z Малярия из-за *Plasmodium malariae* без осложнений.

Клиническая картина, вероятность осложнений и прогноз имеют особенности, зависящие от вида возбудителя. Различается и инкубационный период: при тропической малярии – 7–14 суток; четырехдневной – 20–35 суток; овале-малярии – 7–20 суток; трехдневной – 10–16 суток, при заражении некоторыми штаммами *P. vivax* в северном полушарии инкубационный период может быть гораздо более продолжительным (6–9 месяцев, очень редко до 1,5–3 лет). При этом заражение подвидом с длительной инкубацией (*P. vivax hibernans*) происходит в предыдущий малярийный сезон (июнь–сентябрь), а заболевания у человека начинаются с апреля–июля следующего года.

При расчете элементов малярийного сезона за минимальную продолжительность инкубации при тропической малярии принимают 7 дней, при трехдневной 10 дней.

7.2. Тропическая малярия

Малярия, вызываемая *P. falciparum*, является наиболее тяжелой в клиническом отношении формой. Для нее характерно быстрое нарастание паразитемии, поражение большого количества эритроцитов, появление признаков полиорганной недостаточности и высокая летальность при отсутствии своевременного адекватного лечения.

По причине отсутствия патогномичных симптомов постановка диагноза в первые дни болезни часто затруднена. Больной предъявляет жалобы на головную боль, миалгии, артралгии, слабость, тошноту, рвоту, диарею, повышение температуры. Характерными признаками тропической малярии являются: тенденция к гипотонии, тахикардия соответственно температуре (по правилу Либермейстера: повышение температуры тела на 1 °С сопровождается увеличением частоты сердечных сокращений на 10–12 ударов в минуту), увеличение печени с первых дней заболевания, спленомегалия со второй недели болезни, анемия, лейкопения, повышенная СОЭ.

Существенно, что в начале заболевания лихорадка не имеет трехдневной цикличности, классические стадии пароксизма («озноб, жар, пот») смазаны, его продолжительность переменна. Обычно начинаясь утром, пароксизм продолжается в течение нескольких часов, сразу же сменяясь новым приступом. Иногда лихорадочный период продолжается более 36 часов и не сопровождается нормализацией температуры. Ее снижение может быть зафиксировано только при регистрации результатов трехчасовых измерений. Трехдневный характер лихорадки приобретает лишь на второй неделе за счет оставшейся наиболее стойкой

и многочисленной генерации плазмодия. В ряде случаев классических пароксизмов вообще не отмечается. У неиммунных и ослабленных лиц даже во время первого приступа малярии может наступить летальный исход.

При тропической малярии часто наблюдаются рецидивы заболевания, обусловленные главным образом недостаточно интенсивным лечением, тяжелой сопутствующей патологией, приемом иммунодепрессантов.

При поздней диагностике и неадекватном лечении тропическая малярия может принять злокачественный характер. К неблагоприятным прогностическим признакам, указывающим на развитие тяжелой (злокачественной) малярии, относятся: поражение ЦНС (острый менингоэнцефалит с расстройством сознания от заторможенности до глубокой комы) при исключении других причин; генерализованные судороги; тяжелая нормоцитарная анемия; гипогликемия; метаболический ацидоз с респираторными нарушениями; водно-электролитные нарушения; острая почечная недостаточность; отек легких или респираторный дистресс-синдром взрослых; сосудистый коллапс, шок, картина септицемии («алгидная» малярия); патологическая кровоточивость, ДВС-синдром; тяжелая желтуха; гемоглинурия; высокая лихорадка, гиперпирексия; паразитемия с поражением более 5 % эритроцитов.

В ряде случаев клиническое течение *falciparum*-малярии трудно разграничить с ее осложнениями: церебральной малярией, острой почечной недостаточностью, острым гемолизом, отеком легких, гемоглинурийной лихорадкой, гипогликемией.

Основную летальность при тропической малярии определяет ее осложнение: т.н. церебральная форма, чаще отмечающаяся у лиц, переносивших малярию впервые. Ранними жалобами являются головная боль, вялость, фотофобия и гиперестезия. Больной адинамичен, сонлив, иногда наблюдаются эйфория или раздражительность, также судорожные подергивания отдельных групп мышц. В течении заболевания выделяют сомнолентную, сопорозную и коматозную стадии. Неврологическая симптоматика представлена картиной раздражения мозговых оболочек (симптом Кернига, ригидность затылочных мышц), угасанием сухожильных рефлексов вплоть до полной арефлексии, возможно появление децеребрационной или декортикационной ригидности. Малярийная кома обычно скоротечна, без лечения она оканчивается летально. Наиболее труден дифференциальный диагноз с менингококковым менингитом. В большинстве случаев ключевой диагностической процедурой является люмбальная пункция. Для малярии нехарактерен высокий цитоз, ликвор истекает под небольшим давлением, прозрачен.

Температурная кривая в период сомноленции интермиттирующая, при сопоре и коме – неправильного типа или постоянная. В крови помимо большого количества кольцевидных форм малярийного плазмодия могут быть обнаружены паразиты и на других стадиях развития, что характерно для синдрома злокачественной малярии. На высоте комы резко повышена СОЭ, отмечается нейтрофильный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом, выраженная анемия. Иногда церебральной малярии может сопутствовать ОПН. В этих случаях ее часто принимают за химическую интоксикацию, иногда за отравление алкоголем и его суррогатами. ОПН является самостоятельным осложнением или сопутствует церебральной малярии, проявляется нарастанием явлений интоксикации, олигоанурией, повышением в крови уровней мочевины и креатинина. Значительное повышение уровня мочевины (более 33 ммоль/л), уменьшение диуреза (ниже 400 мл в сутки), выраженная гиперкалиемия требуют экстракорпоральных методов детоксикации (гемодиализ) и снижения дозы специфических препаратов на 25 %. Причиной ОПН является острый тубулярный некроз, механизм развития которого при малярии до конца не ясен.

Острый гемолиз часто сочетается с церебральными расстройствами и возникает до начала химиотерапии. В основе этого явления лежит высокая ломкость эритроцитов, активация ретикулоэндотелиальной системы, отложение циркулирующих иммунных комплексов на эритроцитах и макрофагах. В первую очередь гемолизируются пораженные эритроциты, однако нормальные также подвергаются гемолизу. В некоторых случаях нарастающие явления гемолиза и ОПН требуют гемодиализа.

Отек легких является тяжелым осложнением тропической малярии, летальность при котором достигает 80 %. Он может развиваться спустя несколько дней после адекватного лечения, что отличает это осложнение от других тяжелых проявлений злокачественной малярии. Чаще данный процесс является следствием секвестрации лейкоцитов в легочных капиллярах и повышения проницаемости последних за счет выделения медиаторов воспаления. Причиной отека легких также может быть введение больному избыточного количества жидкости. Иногда оба патогенетических процесса определяют клинику отека легких у одного пациента.

Гемоглобинурийная лихорадка часто возникает при приеме хинина и пириметамина, реже мефлохина, хлорохина и примахина. В ее основе лежит внутрисосудистый гемолиз эритроцитов при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Образовавшийся в клетках ретикулоэндотелиальной системы билирубин обуславливает быстро нарастающую

желтуху. Моча темная из-за содержания дериватов гемоглобина: оксиметгемоглобина, гематина, в дальнейшем уробилина. После отстаивания моча разделяется на два слоя: верхний (прозрачный, но темный) и нижний (рыхлый, крошкообразный). Все это наблюдается на фоне выраженной интоксикации, лихорадки, миалгий, рвоты темной желчью, анемии. Количество эритроцитов и гемоглобина резко снижается. В периферической крови отмечается лейкоцитоз, нейтрофилез. Характерно, что в этих случаях паразитемия может быть незначительной. Причиной смерти чаще всего являются нарушения почечного кровотока и ОПН. По течению гемоглинурийная лихорадка может быть легкой, средне-тяжелой и тяжелой. При легкой форме наблюдается субфебрилитет и гемоглинурия. Для среднетяжелой формы свойственна вся развернутая клиническая картина с характерной симптоматикой. В тяжелых случаях выражен геморрагический синдром, часто коллапс и судороги, прогрессирующая анурия. Обычно время приступа составляет 5–7 дней, однако в редких случаях наблюдаются еще два-три рецидива. Не следует забывать, что причиной гемолиза в Африке могут быть гельминтозы, чаще всего анкилостомидоз.

Гипогликемия является важным компонентом патофизиологии злокачественной малярии. При тропической малярии она развивается вследствие снижения глюкогенеза в печени, увеличения потребления глюкозы паразитами и стимуляции секреции инсулина. Гипогликемия также может быть следствием гиперинсулинемии после назначения хинина, который замедляет разрушение инсулина в печени. Обычно она сопровождается ацидозом с накоплением молочной кислоты в тканях и является одним из факторов, способствующих летальному исходу. Особенно опасно при тропической малярии развитие гипогликемии у беременных.

7.3. Трехдневная малярия

Возбудитель – *P. vivax*. По мировому распространению трехдневная малярия занимает второе место после тропической.

Для трехдневной малярии характерна инициальная лихорадка, которая в начале второй недели заболевания сменяется правильными трехдневными циклами. Пароксизм обычно начинается в первой половине дня с потрясающего озноба, продолжающегося 1–3 часа. Наступающий затем период жара тяжело переносится больным и тянется до 4–6 часов. После этого начинается выраженное потоотделение, заканчивающееся падением температуры до нормальных и субнормальных значений. Для трехдневной малярии характерно ослабление каждого последующего пароксизма: приступы становятся более ко-

роткими, клинические проявления ослабевают и постепенно, по мере нарастания специфического иммунитета, наступает выздоровление.

Такое в целом доброкачественное течение заболевания обусловлено, прежде всего, тем, что при данном виде малярии поражаются только юные эритроциты, и, соответственно, паразитемия не превышает 2 % от общего числа эритроцитов. Рецидивы заболевания в сроки до 5 лет обусловлены пребыванием гипнозоитов в печени при некомпетентном или недостаточном лечении гистошизотропными препаратами.

7.4. Овале-малярия

Возбудитель – *P. ovale*. Особенностью овале-малярии является четкая привязанность к переносчику, обуславливающему строгий географический ареал к югу от Сахары, в основном в Западной Африке и тропической зоне Северного полушария. Овале-малярия встречается также в Индокитае и на некоторых островах Индонезии.

Клиническими особенностями являются более легкое, чем при других формах малярии, течение заболевания (поражение юных эритроцитов) и возникновение приступов в вечернее и ночное время. Инициальной лихорадки в большинстве случаев не наблюдается. Приступы повторяются через день (на 3-й день).

Уровень паразитемии невысок. Продолжительность болезни без лечения обычно 1–2 года. Возможно спонтанное выздоровление после 3–5-го приступа лихорадки. Летальные исходы наблюдаются редко.

Ранние и поздние рецидивы имеют доброкачественное течение, как и при трехдневной малярии, обусловлены тканевыми формами паразита и отмечаются в сроки до 3 лет.

7.5. Четырехдневная малярия

Возбудитель – *P. malariae*. Начало болезни острое, с первого приступа устанавливается строгая периодичность приступов: через 2 дня на 3-й. Пароксизмы обычно начинаются в полдень. Они характеризуются наиболее длительным ознобом по сравнению с другими формами малярии. Длительность самого пароксизма также значительная и в среднем составляет 13 часов. Иногда наблюдаются «сдвоенные» приступы – пароксизм длится два дня подряд с последующей апирексией в течение одного дня. Анемия, сплено- и гепатомегалия развиваются медленно и выявляются не ранее чем через две недели от начала заболевания.

Клинические проявления четырехдневной малярии при отсутствии лечения купируются самостоятельно после 8–14 приступов. Обычно бывает 1–3 рецидива, которые возникают после коротких (14–53 дня) ремиссий. Однако эритроцитарная шизогония на очень низком уровне

может продолжаться многие годы. Вследствие возможности длительного сохранения в крови возбудителей четырехдневной малярии при отсутствии клинических проявлений болезни передача *P. malariae* может произойти при переливании свежей или кратковременно (около недели) консервированной крови, а также использовании контаминированных игл и шприцев. Описано заражение реципиента четырехдневной малярией от донора, который болел этой формой малярии 52 года назад.

P. malariae поражает только старые формы эритроцитов. Это определяет, как правило, низкую паразитемию, что затрудняет лабораторную диагностику.

Четырехдневная малярия обычно протекает доброкачественно, однако в эндемичных зонах Африки отмечается корреляция между этой формой малярии и нефротическим синдромом. На базальной мембране клубочков больных с нефротическим синдромом в эндемичных зонах обнаруживаются иммунные комплексы, в состав которых входит антиген *P. malariae*. Прогноз при этом поражении, как правило, плохой.

У больных, обладающих частичным иммунитетом (взрослые коренные жители эндемичных зон), инвазия может протекать как паразитоз без клинических проявлений. Однако у таких людей возможно обострение течения малярии, обуславливающее развитие клинических проявлений болезни, при состояниях, ведущих к снижению иммунитета (беременность, присоединение тяжелой органной патологии, сопутствующие бактериальные и вирусные инфекции, хирургические вмешательства), а также при выезде из эндемичной зоны и длительном пребывании вне ее (вследствие утраты иммунитета).

7.6. Малярия, вызванная *P. knowlesi* («зоонозная» малярия, «малярия обезьян»)

P. knowlesi обычно поражает животных, но иногда может передаваться и людям. До сих пор не описано случаев передачи таких «зоонозных» форм малярии от человека человеку через укус комара. Малярия, вызываемая *P. knowlesi*, представляет проблему для общественного здравоохранения главным образом в Юго-Восточной Азии, где население живет и работает в лесных районах. В последние годы поступали сообщения о спорадических случаях заболевания малярией, вызванной *P. knowlesi*, среди путешественников. Человек может быть инфицирован во время пребывания в тропических лесах или рядом с ними в пределах досягаемости естественного резервуара возбудителя – обезьян – и переносчика – комаров: на части Брунея-Даруссалама, Вьетнама, Индонезии, Камбоджи, Китая, Лаоса, Малайзии, Мьянмы, Сингапура, Таиланда и Филиппин.

Проявления болезни могут быть нетипичными для малярии. Возможно тяжелое течение с развитием органной недостаточности; описаны единичные случаи с летальным исходом. У *P. knowlesi* отсутствуют формы, персистирующие в печени, поэтому рецидивы болезни не возникают. Путешественники, посещающие лесные районы Юго-Восточной Азии, где описаны случаи малярии, вызванной *P. knowlesi* у человека, для профилактики заражения должны защищать себя от укусов комаров, особенно в ночное время, и при наличии показаний проводить химиопрофилактику.

При микроскопическом исследовании зрелые шизонты *P. knowlesi* можно перепутать с *P. malariae*, а кольцевидные могут напоминать *P. falciparum*.

При малярии, вызванной *P. knowlesi*, можно назначать стандартную схему лечения хлорохином или противомалярийными средствами, рекомендуемыми для лечения неосложненной тропической малярии.

Клиническое состояние больных малярией, вызванной *P. knowlesi*, может быстро ухудшаться. Возможно тяжелое течение этой разновидности малярии с развитием органной недостаточности; эти случаи следует лечить как тяжелую тропическую малярию.

Всегда следует подозревать малярию, вызванную *P. knowlesi*, у пациентов, у которых при микроскопическом исследовании выявлен *P. malariae*, а в анамнезе имеется указание на путешествие в лесные районы Юго-Восточной Азии, в т.ч. районы, где малярия обычно отсутствует.

7.7. Осложнения при малярии

Тяжелыми, порой жизнеугрожающими осложнениями малярии могут служить малярийная кома, малярийный алгид, разрыв селезенки, отек мозга, ДВС-синдром, гемолитическая анемия, психические нарушения (нарушение ориентировки, делирий, симптомы острого энцефалита), нефротический синдром, острая почечная недостаточность, отек легких (респираторный дистресс-синдром) и другие.

Осложнение малярийной комой чаще всего происходит при тропической малярии. Развитие комы связано с нарушениями микроциркуляции головного мозга в результате образования паразитарных тромбов, состоящих из эритроцитов, зараженных шизонтами. В течении малярийной комы выделяют периоды сомноленции (сонливость, адинамия), сопора (резкая заторможенность, снижение рефлексов) и глубокой комы (отсутствие сознания и рефлексов). Летальный исход при возникновении данного осложнения наступает в 96–98 % случаев.

Малярийный алгид характеризуется клиническими проявлениями, свойственными инфекционно-токсическому шоку: нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, системы гемостаза, полиорганной недостаточностью – на фоне нормальной или пониженной температуры тела. В отличие от церебральной малярии сознание сохранено, хотя в дальнейшем возможно развитие комы. Алгид может развиваться на фоне отека легких, метаболического ацидоза и резкого обезвоживания. Отмечают высокий уровень паразитемии. Прогноз во многом зависит от своевременного и правильного лечения.

Инфекционно-токсический шок с развитием ДВС-синдрома – осложнение тропической малярии, протекающей с высокой паразитемией. Характерно развитие острой надпочечниковой недостаточности. Течение инфекционно-токсического шока в условиях жаркого климата сопровождается обезвоживанием и гиповолемией.

Острая почечная недостаточность обычно наблюдается при злокачественном, осложненном течении тропической малярии. Часто развиваются олигурия и анурия с нарастанием в крови креатинина, мочевины. Анализ мочи показывает выраженную протеинурию, цилиндрурию, пиурию, микрогематурию.

Нефротический синдром – характерное осложнение малярии – отличается медленным, неуклонно прогрессирующим течением, сопровождается отеками, артериальной гипертензией, протеинурией, развитием почечной недостаточности.

Гемоглинурийная лихорадка (острый гемолиз до 20–50 % всех эритроцитов) при тропической малярии обычно наблюдается у коренных жителей эндемичных регионов, часто при дефиците в эритроцитах глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. В последние годы обсуждается аутоиммунный характер развития острого гемолиза, связанный с длительным и частым приемом хинина и примахина. Отмечается высокая лихорадка (при незначительной паразитемии), моча приобретает черный цвет, при анализе крови обнаруживают анемию, лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Быстро прогрессирует почечная недостаточность, что при отсутствии адекватной терапии приводит к летальному исходу.

При тяжелом течении тропической малярии наиболее распространенное осложнение болезни – так называемая церебральная малярия. Она развивается в 10 % всех случаев тропической малярии в мире, и 60–80 % всех летальных исходов болезни связано именно с данным осложнением. Церебральная форма может развиваться в первые дни заболевания, но чаще регистрируется на второй неделе при отсутствии или неадекватном проведении специфической терапии. Летальный исход может наступить в пределах одних-двух суток.

Отек легких у больных тропической малярией часто приводит к летальному исходу.

7.8. Малярия у беременных и детей

Малярия у беременных протекает тяжело, с частым развитием анемии, желтухи, отеков, различных осложнений. Очень высока летальность, особенно при первой и второй беременности. Малярия отягощает течение беременности, при тропической форме часто развивается эклампсия, гибель плода. Паразиты забивают ворсинки плаценты, приводя к гипоксии плода. В очагах малярии паразитемия у беременных определяется в 4–10 раз чаще, ее интенсивность в 10 раз выше. Дети у таких матерей рождаются с более низким весом (на 100–300 г). При ранней диагностике и адекватном лечении исход благоприятный.

Малярия у детей. Наиболее уязвимой группой в отношении малярии являются дети в возрасте до 5 лет: в 2017 г. на их долю приходился 61 % (266 000) всех случаев смерти от малярии в мире. Внутриутробное (через поврежденную плаценту) заражение плода в первой половине беременности может привести к выкидышу. В других случаях и при внутриутробном заражении во второй половине беременности дети часто рождаются недоношенными, с выраженной гипотрофией, анемией, гепатолиенальным синдромом, иногда желтухой. При врожденной малярии приступы часто протекают без лихорадки, характеризуются цианозом, судорогами, беспокойством, поносом, икотой. Если заражение происходит во время родов, болезнь начинается после инкубационного периода, течение ее такое же, как у детей до года.

У грудных детей отсутствует типичный малярийный пароксизм, клиническая картина складывается из выраженного судорожного синдрома, болей в животе, быстрого ухудшения состояния. Наиболее высокая летальность наблюдается в возрасте 6–12 месяцев.

У детей раннего возраста течение болезни тяжелое, типичные приступы наблюдаются редко, озноба нет. Чаще болезнь проявляется побледнением, общим цианозом, похолоданием конечностей, при высокой температуре тела возможны судороги, рвота. Температура тела чаще держится на высоких цифрах только в начале болезни, а потом становится субфебрильной. Потливость нехарактерна, при снижении температуры умеренно потеют голова и шея. Часто наблюдаются диарея, боль в животе, быстро развивается анемия, увеличиваются, становятся болезненными печень и особенно селезенка.

У детей старшего возраста малярия протекает как у взрослых.

7.9. Рецидивы

Рецидивы малярии делятся на ранние (до 3 месяцев) и поздние (после 3 месяцев). Различают рецидивы клинические, сопровождающиеся подъемом температуры и соответствующей клинической картиной, и паразитарные, в основе которых лежит появление возбудителя в крови на фоне полного здоровья. По происхождению рецидивы бывают эритроцитарные (сохранение возбудителя в периферической крови после лечения с последующим рецидивом) и экзоэритроцитарные (появление в крови возбудителя вследствие сохранения в печени). Эритроцитарный тип рецидива характерен для *P. malariae*, экзоэритроцитарный – для *P. ovale* и *P. vivax*. Описаны случаи рецидивов четырехдневной малярии через 30–40 лет после заражения. К причинам рецидивов при тропической малярии относятся: неадекватно проведенная терапия, лекарственная устойчивость возбудителя, сочетание противомалярийных препаратов с глюкокортикостероидами, тяжелый соматический фон.

7.10. Дифференциальный диагноз

Инкубационный период при малярии длится минимум 7 суток (тропическая малярия). Поэтому проявление заболевания с повышением температуры тела у человека в эндемичной по малярии зоне до 6 суток свидетельствует против диагноза малярии. Однако следует помнить, что при заражении через кровь (особенно при переливании большого количества крови от больного малярией донора) инкубационный период может сокращаться до 1–6 суток.

Для диагностики малярии большое значение имеет не только клинический, но и эпидемиологический анамнез и лабораторная диагностика. Клиническое течение малярии часто может напоминать другие инфекционные и неинфекционные болезни, поэтому дифференцировать ее следует с сепсисом, гриппом, гепатитами, лептоспирозом, висцеральным лейшманиозом, брюшным тифом, бруцеллезом, менингитом, холангитом, крупозной пневмонией, комами различного происхождения, арбовирусными инфекциями, возвратным тифом, геморрагическими лихорадками, вирусными энцефалитами, кишечными инфекциями, трипаносомозом.

Острый сепсис нередко проявляется пароксизмами лихорадки, напоминающими малярию, бледностью и субиктеричностью кожи, гепатолиенальным синдромом, анемией. Но при этом не наблюдается выраженных периодов апирексии. Сепсис характеризуется прежде всего наличием ворот инфекции и септических очагов патологического процесса, что отсутствует при малярии. Лабораторное исследование решает диагноз: выделение возбудителя из крови, характерная гемограмма,

нейтрофильный лейкоцитоз при сепсисе, обнаружение плазмодия в мазке или толстой капле крови при малярии.

Значительная лихорадка с ознобом, признаками интоксикации, ломота в суставах имеют место и при гриппе, но катаральные изменения верхних дыхательных путей, сухой кашель не наблюдается при малярии. При гриппе не наблюдается спленогепатомегалия, анемия.

Иногда лептоспироз, чаще безжелтушный, начинающийся гипертермией, принимают за малярию. Решающее значение приобретают эпидемиологический анамнез (пребывание в природном или антропургическом очаге лептоспироза, контакт с животными-носителями, контаминированными ими объектами и т.д.), обнаружение лептоспир в крови в первые дни болезни, позже в моче, реакция агглютинации с культурами лептоспир.

Клиника висцерального лейшманиоза во многом напоминает малярию (лихорадка, заметное увеличение печени и селезенки, значительная анемия, лимфоцитопения), но начало болезни постепенное, лихорадка продолжительная, неправильного волнообразного типа, характерна кахекия. На коже иногда обнаруживают лейшманоиды – депигментированные пятна.

У больных брюшным тифом возможны высокая температура тела, увеличение печени и селезенки, лимфопения, но, в отличие от малярии, начало болезни постепенное, лихорадка чаще постоянного характера, наблюдаются относительная брадикардия, брюшнотифозный язык, розеолезная сыпь на коже живота, феномен пальпаторной крепитации, метеоризм и часто задержка стула. Больной психически неактивен, эмоционально подавлен.

В ряде случаев трудно дифференцировать малярию с бруцеллезом, при котором часто наблюдается ремиттирующая и интермиттирующая лихорадка с профузным потом, увеличение печени и селезенки, лейкопения, но для бруцеллеза характерно отсутствие значительной интоксикации на высоте температуры, постоянная потливость, болевой синдром, относительно частое поражение опорно-двигательного аппарата, половой системы. Решающее значение имеют эпидемиологический анамнез и лабораторное обследование.

Для острого менингита характерны внезапное начало, озноб, резкое повышение температуры тела, но, в отличие от малярии, типичными является многократная рвота, положительные менингеальные симптомы, соответствующие изменения цереброспинальной жидкости (люмбальная пункция).

Холангит в острый период имеет сходные с малярией черты: характер температурной кривой, ознобы, проливной пот, гепатолиенальный синдром. Необходимо учитывать анамнез, наличие характерных

болевых точек, результаты исследования дуоденального содержимого. Паразитоскопия крови позволяет избежать диагностической ошибки.

При остром пиелонефрите характер температурной кривой, озноб, пот и увеличение размеров левой почки, симулирующей увеличенную селезенку, иногда дают повод думать о малярии. С учетом эпидемиологического анамнеза решающее значение в дифференциальной диагностике имеет исследование мочи и крови (лейкоцитоз при пиелонефрите, лейкопения при малярии), в т.ч. паразитоскопия.

Дифференцировать крупозную пневмонию, которая, как и малярия, начинается с озноба и высокой лихорадки, необходимо с учетом эпидемиологических данных и характерных для пневмонии симптомов: кашель с мокротой, боль в груди. Рентгенологические исследования и паразитоскопия крови помогают определить окончательный диагноз.

Важно дифференцировать комы различного происхождения с малярийной комой. Решает вопрос полноценное клиническое и лабораторное исследование с целью установления этиологии комы. Основные симптомы уремической комы – упорная рвота, шумное дыхание, артериальная гипертензия, уринозный запах, анурия, азотемия и указание на заболевание почек. Печеночная кома чаще развивается при вирусном гепатите и характеризуется нарастанием желтухи с увеличением в крови прямого и непрямого билирубина, уменьшением размеров печени, патологическими показателями ее функциональных проб. Для диабетической комы характерны субнормальная температура, полиурия, запах ацетона, гипергликемия, наличие сахара и ацетона в моче. Очень трудно дифференцировать менингоэнцефалитическую и малярийную комы. Однако увеличение размеров печени и селезенки, желтушность позволяют заподозрить кому малярийной этиологии, а характер спинномозговой жидкости и лабораторные исследования крови решают диагностическую задачу.

ГЛАВА 8 ЛЕЧЕНИЕ МАЛЯРИИ

8.1. Общие аспекты терапии

В большинстве эндемичных стран больные малярией госпитализируются только при тяжелом клиническом течении или угрозе осложнений, реже по эпидемиологическим показаниям. В Российской Федерации любой больной с симптомами, не исключающими малярию, должен быть незамедлительно госпитализирован в инфекционный стационар.

В период лечения больного трехдневной малярией в стационаре препараты крови необходимо исследовать трехкратно в 1-ый, 4-ый и последний дни, а тропической – ежедневно с 1-го по 7-й день от начала специфического лечения.

Пациент выписывается из стационара после купирования симптоматики, окончания курса этиотропного лечения при условии трехкратного отрицательного результата паразитоскопического исследования толстой капли и тонкого мазка крови. При исчезновении паразитов из крови в период лечения контрольные паразитологические исследования проводят на протяжении 1 месяца с интервалом в 7–10 дней.

Терапия малярии комплексная и включает этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение.

По действию на различные стадии развития малярийного плазмодия противомаларийные препараты делятся на четыре группы.

1. Кровяные шизонтоциды (уничтожают плазмодии в эритроцитах, предупреждая или обрывая клинику): хлорохин, хинин, хинидин, мефлохин, галофантрин, сульфаниламиды, тетрациклины, атоваквон, артемизинин и его дериваты.

2. Тканевые шизонтоциды (уничтожают экзоэритроцитарные формы плазмодиев в печени): примахин, прогуанил, пириметамин.

3. Гаметоциды (уничтожают половые формы плазмодиев в эритроцитах): примахин.

4. Гипнозоитоциды (уничтожают гипнозоиты *P. vivax* и *P. ovale* в гепатоцитах): примахин.

Согласно Резолюции WHA60.18 (ВОЗ, май 2007 г.), наиболее эффективными лекарственными средствами для лечения малярии яв-

ляются комбинированные с артемизинином лекарственные средства, а стандартом лечения тропической формы – основанная на артемизинине комбинированная терапия (АКТ). Проблема состоит в том, что в Российской Федерации препараты на основе артемизинина не имеют официальной государственной регистрации и потому не могут применяться. Экстракты полыни однолетней *Artemisia annua*, которые содержат артемизинин, и его синтетические аналоги, имеют высокую эффективность, но их производство дорого. Изучаются возможности производства новых препаратов на основе артемизинина.

Терапия всех видов малярии (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*), кроме тропической, идентична: хлорохин Chloroquine phosphate в начальной дозе 1000 мг соли (600 мг основания), далее по 500 мг соли (300 мг основания) через 6, 24 и 48 часов, курсовая доза 2,5 г. При трехдневной и овале-малярии с целью эрадикации тканевых форм паразита необходимо провести курс лечения примахином (Primaquine) в дозе 0,3 мг/кг в сутки в течение 14 суток после окончания терапии хлорохином. Важно при этом убедиться (при возможности) в отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы: при недостаточности фермента примахин противопоказан.

Современные подходы к лечению неосложненной тропической малярии определены ВОЗ и направлены на использование комбинированных препаратов: Artemether-lumefantrine (курс 3 дня, всего 6 доз в 0, 8, 24, 36, 48 и 60 часов от первой, одна доза 4 таблетки); Atovaquone-proguanil (курс 3 дня, по 4 таблетки ежедневно); Dihydroartemisinin-piperaquine (курс 3 дня, по 3 таблетки ежедневно); Artesunate (4 мг/кг в день в течение 3 дней) плюс Mefloquine (25 мг/кг, дозу разделить и принять через 12 часов); Quinine (8 мг/кг по основанию 3 раза в день в течение 7 дней) плюс Doxycycline (800 мг за 7 дней) или Clindamycin (300 мг 4 раза в день в течение 5 дней).

Так как *P. falciparum* проявляет все большую устойчивость к различным противомаларийным препаратам, хлорохин больше не может использоваться для профилактики и лечения тропической малярии. Если имеются эпидемиологические сомнения по поводу пациента с тяжелой малярией, то такую малярию необходимо расценивать как хлорохинрезистентную и лечить соответственно приведенным выше схемам.

Четырехдневную малярию можно лечить с помощью стандартной схемы (хлорохин), лечение примахином не требуется, поскольку *P. malariae* не образует гипнозоитов.

При микст-инвазии, вызванной *P. falciparum*, *vivax* или *ovale*, лечение тропической малярии обычно излечивает и трехдневную. Для радикального лечения и предупреждения рецидивов после исключения

недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы следует назначить примахин.

Если пациент принимал противомалярийные препараты для профилактики, то их не следует использовать для лечения во избежание токсического эффекта накопления и формирования лекарственной устойчивости.

Клинический статус пациента и уровень паразитемии необходимо контролировать до появления положительной клинической и паразитологической динамики.

У большинства пациентов возможно применение пероральной терапии. Парентеральное введение лекарственных препаратов необходимо зарезервировать для тяжелых пациентов или пациентов с тошнотой и рвотой. Первая доза противомалярийных препаратов вводится сразу после постановки диагноза, затем в течение часа осуществляется наблюдение. Если рвота у пациента появляется в течение 30 минут наблюдения, то повторяется прием полной начальной дозы (обычно после применения метоклопрамида 10 мг внутрь, внутримышечно или внутривенно). При возникновении рвоты между 30–60 минутами наблюдения повторно вводится половина начальной дозы. При использовании парентеральной терапии необходимо переходить на пероральную, как только пациент сможет глотать.

При тяжелой осложненной малярии лечение пациента проводится в отделении интенсивной терапии. Внутривенное введение противомалярийных препаратов при тяжелой малярии необходимо начинать незамедлительно. Этиотропная терапия основана на использовании артезуната (Artesunate) и хинина (Quinine) в расчете на килограмм массы тела парентерально, при невозможности – внутривенно, внутримышечно или ректально (суппозитории артемизинина и его дериватов); однако, как только пациент сможет глотать, необходимо переходить на пероральную терапию. Artesunate вводится в дозе 2,4 мг/кг в вену или в мышцу в момент поступления пациента, затем через 12 и 24 часа, далее один раз в день. Quinine вводится в дозе 20 мг/кг в вену (капельно в течение 4 часов) или в мышцу в момент поступления пациента, затем 10 мг/кг каждые 8 часов. Хинин назначается внутримышечно в переднебоковую область бедра (не в ягодицу!), доза при этом делится пополам и вводится в симметричные области. Ударную стартовую дозу хинина не следует применять у пациентов, получавших хинин, хинидин или мефлохин в течение предшествующих 12 часов (опасность токсического эффекта). Если указанные препараты для парентерального введения отсутствуют, следует применять хинидин для парентерального введения под тщательным клиническим контролем и с мониторингом

ЭКГ. Необходим мониторинг функций всех систем организма (водно-электролитный баланс, гликемия, газовый состав крови, гемодинамика, диурез, частота и глубина дыхания) в связи с риском развития полиорганной недостаточности, гипогликемии, гипер- и дегидратации, отека мозга. При гипертермии (более 39 °С) используют физические методы охлаждения (обдувание вентилятором, обтирание влажной губкой), при необходимости парацетамол. Необходимо избегать назначения препаратов, увеличивающих риск гастроинтестинальных кровотечений (аспирин, кортикостероиды).

При развитии осложнений лечение пациента проводится по стандартам интенсивной терапии. Важно обеспечить адекватный сестринский уход, особенно при нарушениях сознания и коме. Судороги купируют медленной внутривенной инфузией диазепама (0,15 мг/кг, максимально до 10 мг у взрослых) или внутримышечным введением паральдегида (0,1 мл/кг). При снижении гематокрита ниже 20 % или гемоглобина ниже 70 г/л показано переливание цельной крови или эритроцитарной массы (возможно использование консервированной крови), желательно после начала противомаларийной терапии. При явлениях острой почечной недостаточности необходимо исключить гиповолемию, провести инфузию изотонических солевых растворов, по показаниям – перитонеальный диализ. При гипогликемии необходимо внутривенно медленно (в течение 5 минут) ввести 50 мл 40%-ного раствора глюкозы (декстрозы), предварительно разведенного в любом растворе для инфузии в соотношении 1 : 2 и далее продолжить внутривенное введение 5–10%-ного раствора глюкозы под контролем гликемии. При наличии признаков дегидратации следует вводить внутривенно только изотонические солевые растворы, избегать перегрузки жидкостью, чтобы не возник отек легких. Терапия отека легких стандартная.

Прогноз при своевременном адекватном лечении малярии благоприятный. Общая летальность составляет около 1 % за счет тяжелых осложненных форм тропической малярии.

8.2. Лекарственная устойчивость

Устойчивость плазмодиев к химиотерапевтическим средствам является одной из основных проблем лечения тропической малярии. Устойчивость *P. falciparum* к хлорохину и сульфадоксин-пириметамину широко распространилась в 1950–1960-х гг., подрывая усилия по борьбе с малярией и сводя на нет завоевания в области выживания детей. В настоящее время отмечается устойчивость *P. falciparum* не только к хлорохину, но и мефлохину, галофантрину и другим противомаларийным препаратам.

Устойчивость *P. vivax* к хлорохину все еще отмечается редко, но частота ее растет. Очаги трехдневной малярии, устойчивой к хлорохину, наблюдаются в 23 странах: Афганистане, Боливии, Бразилии, Вануату, Вьетнаме, Гайане, Индии, Индонезии, Камбодже, Китае, Колумбии, Мадагаскаре, Малайзии (Борнео), Мьянме, Пакистане, Папуа-Новой Гвинее, Перу, Республике Корея, на Соломоновых Островах, в Таиланде, Турции, Шри-Ланке и Эфиопии.

Сообщения о *P. malariae*, устойчивом к хлорохину, поступали из Индонезии.

Устойчивость к мефлохину влияет на выбор препаратов для медикаментозной профилактики и в настоящее время описана в Таиланде, Камбодже, на юго-востоке Мьянмы. В этих регионах выбор медикаментозной профилактики ограничен доксициклином и атоваквоном/прогуанилом.

Устойчивость к производным артемизинина не влияет на выбор препаратов для медикаментозной профилактики, но важна с точки зрения лечения. Такая устойчивость зарегистрирована в Камбодже, Мьянме, Таиланде, Вьетнаме, Лаосе. Чтобы снизить риск распространения плазмодиев, устойчивых к производным артемизинина, в другие части мира, эндемичные по малярии, необходимы своевременная диагностика и неотложное лечение всех случаев малярии у людей, посещавших эти районы. Однократное назначение примахина в дозе 0,25 мг (в пересчете на основание) на 1 кг массы тела внутрь в дополнение к проводимому лечению ускоряет удаление гаметоцитов *P. falciparum* и вследствие этого снижает риск продолжающейся передачи в других эндемичных зонах.

ГЛАВА 9 МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ МАЛЯРИИ

Возбудители малярии относятся к микроорганизмам третьей группы патогенности, что определяет режим работы лабораторий, выполняющих паразитологические исследования на малярию в соответствии с СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней».

9.1. Техника паразитологической (микроскопической) диагностики малярии

Лабораторная диагностика малярии основана на обнаружении кровяных форм паразитов (трофозоиты, шизонты и гаметоциты) в крови больного. Основным методом диагностики малярии является микроскопическое исследование препаратов крови. Для обнаружения и определения вида плазмодиев используют препараты крови, приготовленные методом тонкого мазка и толстой капли, окрашенных по методу Романовского – Гимзы. Оба метода взаимодополняющие, каждый имеет свои преимущества и недостатки.

Препараты крови на малярию окрашивают и исследуют немедленно после взятия в режиме «СІТО». Кровь для паразитологического исследования берут вне зависимости от температуры тела и клинических проявлений из пальца руки: у взрослых – обычно безымянного, у детей – из большого, у новорожденных детей – из большого пальца ноги. Техника забора крови стандартная. От одного пациента готовят не менее трех стекол с толстыми каплями и трех тонких мазков крови. До настоящего времени нет ни одного способа обнаружения гипнозоитов.

9.1.1. Толстая капля

В толстой капле форменные элементы располагаются многослойно. В результате за один и тот же промежуток времени рассматривается количество крови в 30–40 раз больше, чем в тонком мазке.

Чувствительность метода такова, что при просмотре 100 полей зрения можно обнаружить паразитов при их численности около 8 в 1 мкл крови.

Препарат толстая капля готовится следующим образом: на стекло наносят 2 капли крови диаметром 5 мм, кровь распределяют в диске диаметром 1,0–1,5 см или на предметном стекле готовят более толстый мазок крови, пока он не высох. Капля крови распределяется по влажному мазку. Толщина капли должна быть такой, чтобы через нее после высыхания просматривался газетный текст (рис. 26). Показателем достаточного содержания крови в препарате является обнаружение в одном поле зрения микроскопа в среднем 10–20 лейкоцитов (увеличение: объектив $\times 90$; $\times 100$, окуляр $\times 7$; $\times 8$; $\times 10$). Мазки высушивают на воздухе. Препараты толстой капли не фиксируются.

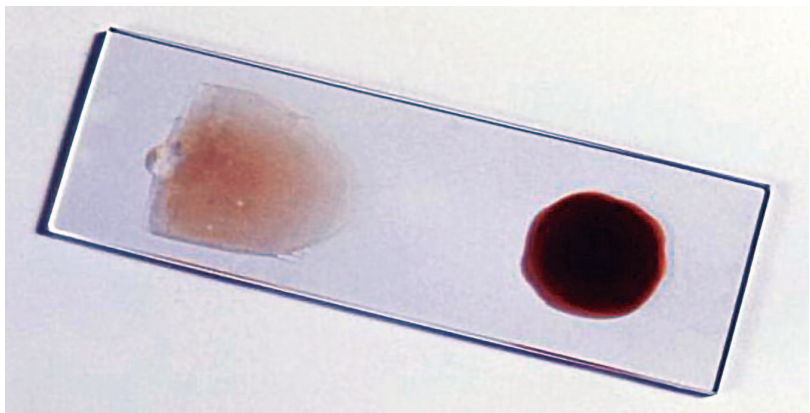


Рис. 26. Толстая капля [[https://yandex.ru/images/search?pos=318&p=7&img_url=https %3A](https://yandex.ru/images/search?pos=318&p=7&img_url=https%3A)].

Чтобы исключить спонтанную фиксацию (при длительном хранении или высокой температуре), препараты до окраски следует обработать забуференным раствором метиленового синего. Качественная окраска препаратов является основным условием правильной паразитологической диагностики малярии. Поэтому рекомендуется первоначально окрасить по одному стеклу, чтобы иметь возможность исправить дефекты окраски. Правильно приготовленная и окрашенная толстая капля должна иметь светлый фон без нитей фибрина и осадка краски. Просмотр начинают с краевой зоны. Если вероятность малярии у пациента велика, а паразиты не выявляются, необходимо просмотреть вторую каплю. Препарат считается отрицательным, если паразиты не обнаружены после просмотра 100 полей зрения толстой капли (в нескольких препаратах). При отрицательном первичном результате, но

высокой вероятности наличия малярии у пациента, кровь исследуют повторно через 6–12–24 часа. При плохом качестве препарата исследования крови повторяют немедленно.

9.1.2. Тонкий мазок

Отступив от края предметного стекла 0,5–1,0 см, наносят небольшую каплю крови. Кладут его на горизонтальную поверхность стола, край шлифованного стекла ставят под углом 45° к предметному стеклу и им прикасаются к капле крови. После того, как кровь растечется по линии касания, быстрым движением шлифованное стекло продвигают вправо к противоположному краю предметного стекла, постепенно ослабляя давление на стекло, что позволяет закончить тонкий мазок бахромчатой частью. Мазок крови должен быть тонким, равномерным, не доходить на 1/3 стекла до конца и краев предметного стекла (рис. 27).

Высохшие препараты крови маркируют простым карандашом или маркером, устойчивым к спирту. Фиксацию мазков проводят путем погружения мазков в 96 % этиловый спирт на 10 минут, либо смесью Никифорова в течение 20 минут.

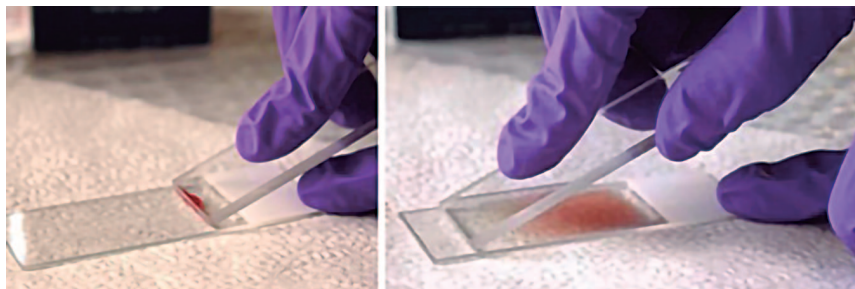


Рис. 27. Приготовление тонкого мазка крови [[https://yandex.ru/images/search?pos=318&p=7&img_url=https %3A](https://yandex.ru/images/search?pos=318&p=7&img_url=https%3A)].

9.1.3. Окраска препаратов крови

Окраска препаратов крови проводится в вытяжном шкафу, так как в состав краски входят летучие вещества. Оптимальную концентрацию рабочего раствора и время окрашивания подбирают самостоятельно для каждой партии маточного раствора краски Романовского – Гимзы.

Препараты крови вертикально помещаются в специальные ванночки, без соприкосновения друг с другом. Наливают рабочий раствор краски. Повторно использовать краску нельзя. Время окрашивания зависит от температуры окружающей среды и концентрации рабочего раствора краски. При температуре 20–23 °С тонкий мазок окрашивают 40–50 минут,

толстую каплю – 20–25 минут 10%-м раствором краски. При более низкой температуре время окраски увеличивают, при более высоких – сокращают.

Промывка тонких мазков проводится под струей проточной воды из пипетки или погружением в емкость. Промывка толстых капель проводится с большой осторожностью, вытеснением краски из контейнера слабой струей воды.

9.1.4. Алгоритм просмотра препаратов крови на малярию

Для *P. vivax* при просмотре толстой капли паразиты попадают на разных стадиях развития, причем многие с фрагментированной цитоплазмой, развивающиеся трофозоиты имеют неправильные контуры, у делящихся трудно различить внутреннее строение, иногда сохраняются остатки оболочки пораженного эритроцита с обильной азурофильной зернистостью, особенно по краю толстой капли. Для уточнения видовой принадлежности паразита следует просмотреть тонкий мазок. В тонком мазке дифференциальный диагноз проводится с *P. ovale*.

Если все найденные паразиты в толстой капле были на кольцевидной стадии, то это *P. falciparum*. С 12-го дня к кольцам присоединяются полулунные гаметоциты. При очень высокой паразитемии могут попадаться единичные развивающиеся трофозоиты и делящиеся формы, а также незрелые гаметоциты веретенообразной формы.

При просмотре тонкого мазка в случае *P. ovale* можно увидеть увеличенные эритроциты с зернистостью Джеймса, некоторые пораженные эритроциты имеют овальную форму с зазубренностью на полюсах, в зрелом шизонте пигмент лежит эксцентрично.

В случае *P. malariae* пораженный эритроцит не увеличен и даже может быть несколько сжат, имеются лентовидные формы паразита, пигмент в зрелом шизонте располагается в центре (табл. 1 и 2). Эти два вида встречаются реже, чем *P. vivax* и *P. falciparum*.

ТАБЛИЦА 1

Отличительные признаки изменений эритроцитов при малярии

Признаки	<i>P.v.</i>	<i>P.o.</i>	<i>P.m.</i>	<i>P.f.</i>
Увеличение, бледно-розовые	+	+	–	–
Овоидные, края часто бахромчатые	–	+	–	–
Зернистость в пораженных эритроцитах				
Мелкая, обильная, красная (зерна Шюффнера)	+	–	–	–
Крупная, менее обильная (зерна Джеймса)	–	+	–	–
Единичные крупные розовые или фиолетовые пятна Маурера	–	–	–	

Таблица 2

Отличительные признаки основных видов возбудителя малярии человека

Признаки	<i>P.v.</i>	<i>P.o.</i>	<i>P.m.</i>	<i>P.f.</i>
Наличие всех стадий	+	+	+	–
Стадия кольца (количество паразитов в эритроците)	2–3	2–3	1	2–3
Лентовидные формы	–	–	+	–
Двойные пятна хроматина	–	–	–	+
Округлые гамонты	+	+	+	–
Полулунные гамонты	–	–	–	+
Пигмент во взрослом трофозоите	обильный рассеянный	более грубый, рассеянный	более грубый, рассеянный	компактный, в виде кучки

9.1.5. Оценка интенсивности паразитемии

Для оценки интенсивности паразитемии используют два метода: первый – в толстой капле подсчитывают количество лейкоцитов и паразитов. При обнаружении 10 и более паразитов на 200 лейкоцитов подсчет заканчивается. При наличии единичных паразитов подсчитывают их количество на 1000 лейкоцитов. Определение количества паразитов в 1 мкл производят по формуле:

$$X = A \times B/C, \text{ где}$$

X – количество паразитов в 1 мкл крови;

A – подсчет количества паразитов;

B – количество лейкоцитов в 1 мкл крови больного (в тех случаях, когда нет возможности определить количество лейкоцитов, их число принимают равным 8×10^3 в 1 мкл);

C – подсчитанное количество лейкоцитов. Данный метод используют и в тонком мазке для определения количества паразитов в 1 мкл крови.

Второй метод – по нескольким полям зрения толстой капли оценивается среднее число паразитов в одном поле зрения. Оценка числа паразитов проводят по следующей логарифмической шкале (табл. 3).

ТАБЛИЦА 3

Логарифмическая шкала оценки числа паразитов в крови больного

+	1–10 паразитов на 100 полей зрения	паразитов очень мало
++	11–100 паразитов на 100 полей зрения	паразиты встречаются чаще
+++	1–10 паразитов на 1 поле зрения	паразиты есть в каждом поле зрения
++++	более 10 паразитов на 1 поле зрения	паразитов много, но их можно пересчитать
+++++	более 100 паразитов на 1 поле зрения	паразитов много, их невозможно пересчитать

В тонком мазке подсчитывают количество пораженных эритроцитов, приходящихся на 1000 эритроцитов. Определение процента пораженных эритроцитов проводится по следующей формуле:

$$X = N \times 1100/1000, \text{ где}$$

X – процент пораженных эритроцитов;

N – число пораженных эритроцитов на 1000 подсчитанных эритроцитов.

Все положительные, сомнительные и 10 % от числа отрицательных препаратов направляют с оформленным ответом по результатам исследования для контрольного исследования и подтверждения в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации. Отрицательные препараты хранят в лаборатории в течение 3 месяцев, положительные – бессрочно и используют для пополнения лабораторного музея.

9.2. Серологические исследования

Серологическое исследование используют, в основном, для исключения диагноза малярии у больных с лихорадкой среди доноров и при эпидемиологическом обследовании неблагополучных по малярии регионов. Наличие специфических антител в высоких титрах у жителей неэндемичных или освобожденных от малярии регионов может быть доказательством инфицирования соответствующим возбудителем.

В лабораторную практику внедрены серологические реакции непрямой геммагглютинации (РНГА), иммунофлуоресценции (РИФ) и метод иммуноферментного анализа (ИФА). Для постановки РИФ как антиген используют зрелые эритроцитарные шизонты плазмодиев человека или обезьян, а для ИФА – растворенные антигены эритроцитарных паразитов, адсорбированные на твердой фазе. Для эпидемиологического

обследования наиболее пригодна косвенная РИФ, которая позволяет выявить антиген в мазках крови. Разработан и внедрен новый метод диагностики с использованием ДНК-зондов с различными метками. Метод очень чувствительный, основан на выявлении в крови высоко-специфичных для возбудителей фрагментов ДНК.

9.3. Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Полимеразная цепная реакция позволяет выявить малярию даже при незначительном содержании плазмодиев в крови и используется в качестве метода подтверждения диагноза. Высокая чувствительность дает большие преимущества для выявления скрытых источников инвазии с субклинической паразитемией, например, при расследовании случаев прививной малярии у реципиентов крови, а также для поиска источников в очагах с остаточной передачей при элиминации малярии. Кроме того, ПЦР позволяет выявлять микст-инвазию.

Одной из наиболее эффективных модификаций классической ПЦР является «вложенная» ПЦР (nested PCR), при которой применяются две пары праймеров и, соответственно, амплификация идет в два этапа. Такой прием значительно повышает чувствительность и специфичность амплификации. В случае диагностики малярии на первом этапе происходит амплификация ДНК с использованием праймеров только по отношению к роду *Plasmodium*, на втором этапе выделяется видо-специфичный материал, что определяется подбором соответствующих специфичных праймеров. В качестве источника ДНК можно использовать толстую каплю крови, нативную или окрашенную. Собранные пробы крови направляют в лабораторию, где имеется оборудование для проведения ПЦР. Каждую пробу крови упаковывают отдельно, чтобы избежать контаминации. Следует иметь в виду, что в ходе подготовки материала толстые капли разрушаются, т.е. не могут быть использованы для повторной микроскопии. Для постановки ПЦР выпускаются готовые стандартные наборы.

9.4. Иммунохроматография (экспресс-тесты)

Микроскопические методы в их классическом варианте остаются «золотым стандартом» диагностики малярии. Однако микроскопия – сравнительно трудоемкий метод, который требует квалифицированного персонала, специального оборудования и реактивов. Недостатки обычной микроскопии: большое время обучения; необходимость оборудованной лаборатории; необходим тщательный контроль за работниками. В связи с этим возникла необходимость разработки экспресс-тестов, которые не требовали бы высокого

профессионализма и лабораторного оборудования. Они известны под аббревиатурой БДТ (быстрые диагностические тесты), или RDT (Rapid Diagnostic Tests), просты, не требуют специального оборудования и долгого обучения.

БДТ основаны на методе тонкослойной иммунохроматографии, позволяющем обнаруживать антигены малярийных паразитов – богатый гистицином белок П или фермент лактатдегидрогеназу в лизированной крови.

Имеющиеся коммерческие тесты можно разделить на три группы.

1. Тесты, дающие ответ в отношении *P. falciparum*: есть/нет. Эти тесты не реагируют на присутствие гаметоцитов и дадут отрицательный результат, если бесполой форм не имеется.

2. Тесты, дающие ответ в отношении *P. falciparum*: есть/нет, а также указывающие, есть ли какой-то другой вид, без видовой расшифровки.

3. Тесты с определением возбудителя до вида.

Недостатки экспресс-тестов заключаются в том, что они менее чувствительны, чем микроскопия: для положительной реакции требуется не менее 200 паразитов/мкл, а вполне надежны эти тесты бывают лишь при паразитемии примерно от 2000 паразитов/мкл; быстро теряют свойства при хранении при температуре выше 30 °С; менее информативны: не выявляют гаметоциты *P. falciparum* и не определяют уровень паразитемии; тесты продолжают давать положительный результат и после исчезновения паразитов (до двух недель). Иными словами, тест реагирует не только на живых паразитов, но и на их остатки. Поэтому экспресс-тесты нельзя использовать для мониторинга хода лечения.

Экспресс-тесты разрабатывались прежде всего для удовлетворения нужд населения, живущего в эндемичных районах, вдали от лабораторий, а также в ряде ситуаций, например, в полевых условиях, для самодиагностики *P. falciparum* или получения срочного результата у постели больного. Общим принципом является необходимость подтверждения положительного теста методом микроскопии.

В настоящее время выпускают более 200 наименований БДТ. Индивидуальный тест представляет собой пластмассовую кассету размером чуть больше стандартного предметного стекла. В кассете имеются три выреза: для помещения капельки крови, заливки реагента и считывания результата. Кассета запечатана в индивидуальный пакет вместе с другими материалами: скарификатором, пластиковым капилляром, флаконом с реагентом (рис. 28 а).

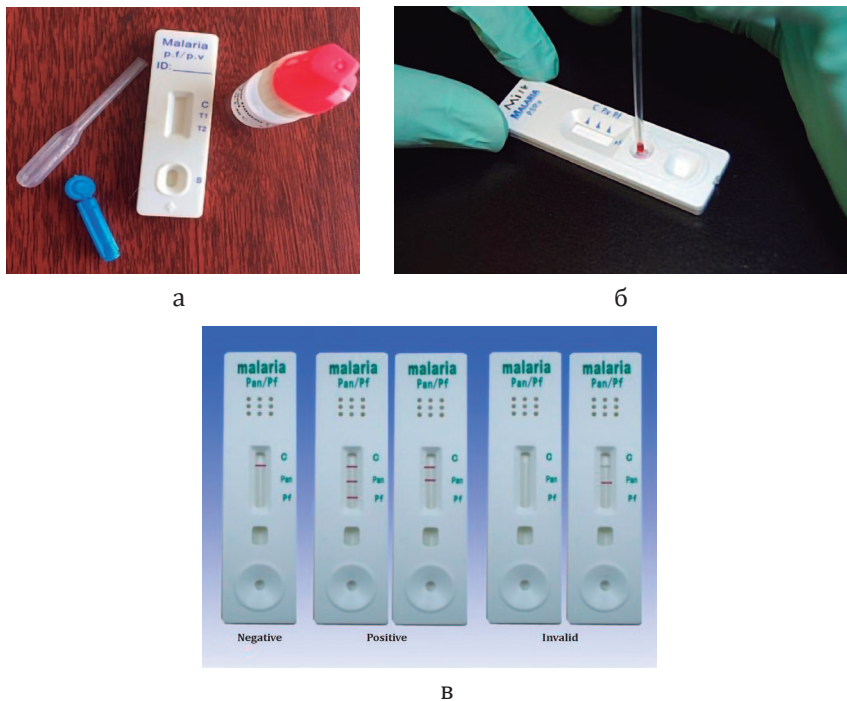


Рис. 28. Постановка экспресс-теста. а – Индивидуальный тест (БДТ), б – Постановка теста, в – Интерпретация результатов [https://sc02.alicdn.com/kf/; https://media.pri.org/s3fspublic/styles/open_graph; https://steemitimages.com/p/format=match&mode=fit].

Для постановки теста необходимо набрать около 5 мкл крови из пальца в гепаринизированный капилляр до отметки. Кровь переносят в лунку меньшего диаметра. В лунку большего диаметра вносят 3 капли лизирующего раствора (рис. 28 б). Результат появляется обычно через 3–5 мин. Использованные тест-полоски, капилляры и ланцеты подлежат утилизации по общим правилам работы с кровью. Интерпретацию результатов проводят следующим образом: отрицательный результат – жирная контрольная линия, нет линии теста (правильно проведен тест, но отсутствует антиген); положительный результат – две жирные линии, контрольная и теста; сомнительный результат – контрольная линия отсутствует, линия теста может появиться или отсутствовать (рис. 28 в).

ГЛАВА 10 ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

10.1. Глобальный уровень

Всемирной ассамблеей здравоохранения в мае 2015 г. принята «Глобальная техническая стратегия борьбы с малярией на 2016–2030 гг.» (ГТС), ставшая результатом совместной работы экспертов из 70 стран. ГТС ставит далекоидущие, но достижимые к 2030 г. задачи: сокращение не менее чем на 90 % показателей заболеваемости и смертности; элиминацию малярии не менее чем в 35 странах и предупреждение повторного появления малярии во всех свободных от нее странах.

Глобальные действия по борьбе с малярией сопряжены с многочисленными трудностями и, как подчеркивается в докладе ВОЗ 2018 года, достижению быстро приближающихся этапов выполнения ГТС, намеченных на 2020 и 2025 гг., препятствует в первую очередь продолжающееся распространение малярии в странах с наиболее тяжелым бременем болезни и недостаточное международное и внутреннее финансирование. Одновременно прогрессу угрожает продолжающийся процесс формирования резистентности паразитов к противомалярийным препаратам и устойчивости комаров к инсектицидам.

Несмотря на трудности в глобальной борьбе с малярией, количество стран, движущихся навстречу элиминации этой болезни, растет во всем мире. Элиминация малярии определяется как прерывание местной передачи конкретного вида малярийного паразита в пределах определенного географического района в результате преднамеренных действий. При этом для предотвращения возобновления передачи инфекции необходимо принимать непрерывные меры. Страны, в которых в течение, как минимум, трех последовательных лет не было зарегистрировано ни одного местного случая, соответствуют критериям для подачи заявки в ВОЗ на сертификацию элиминации малярии. В последние годы Генеральный директор ВОЗ сертифицировала 8 стран, элиминировавших малярию: Объединенные Арабские Эмираты (2007 г.), Марокко (2010 г.), Туркменистан (2010 г.), Армению (2011 г.), Мальдивские

Острова (2015 г.), Шри-Ланку (2016 г.), Кыргызстан (2016 г.), Парагвай (2018 г.) и Узбекистан (2018 г.).

Искоренение малярии определяется ВОЗ как постоянное поддержание на нулевой отметке глобальной заболеваемости, вызываемой малярийными паразитами человека, в результате преднамеренных усилий. После ликвидации малярии необходимости в проведении мероприятий не будет. К сожалению, на современном этапе развития технологий и системы здравоохранения искоренение малярии в глобальном масштабе недостижимо.

Для восстановления надлежащих темпов борьбы с малярией 19 ноября 2018 г. в Мозамбике вместе с выпуском ежегодного Всемирного доклада о малярии представлен новый подход «От тяжелого бремени к эффективному воздействию», который был разработан по инициативе ВОЗ и Партнерства отдела по вопросам миграции по искоренению малярии. В основе данного подхода лежат четыре компонента:

- активное привлечение внимания национальных и глобальных политических кругов к задаче сокращения смертности от малярии;
- содействие достижению результатов в странах посредством использования информации в стратегических целях;
- определение наилучших глобальных руководящих принципов, мер политики и стратегий, подходящих для всех эндемичных по малярии стран;
- осуществление странами скоординированных ответных мер.

Профилактические мероприятия в эпидемическом очаге носят неспецифический характер и предусматривают своевременное выявление и лечение больных и паразитоносителей (источники инфекции), а также борьбу с переносчиками. Комплекс мер по уничтожению комаров включает использование ларвицидных средств в местах выплода комаров, имагоцидных – в жилых и хозяйственных помещениях, биологических методов борьбы с личинками комаров: разведение личинкоядных рыб (гамбузия) и др.

Индивидуальная профилактика малярии при пребывании в эндемичном очаге направлена на предупреждение заражения и манифестации малярии. Профилактика заражения заключается в принятии мер защиты от укусов комаров: использование репеллентов, обработанных инсектицидами сеток (ОИС) на окнах и дверях, надкроватных пологов, одежды, закрывающей руки и ноги лиц, находящихся на открытом воздухе в вечернее и ночное время. В соответствии с рекомендациями ВОЗ так называемая «профилактика малярийного приступа» состоит в приеме противомаларийных препаратов, ее рекомендуется проводить только неиммунным лицам, выезжающим в очаги с высоким риском

заражения малярией и отсутствием доступной медицинской помощи (удаленность медицинских учреждений, невозможность быстрого исследования крови на малярию).

10.2. Профилактические и противоэпидемические мероприятия в Российской Федерации

10.2.1. Основные направления противомалерийных мероприятий

В России основные противомалерийные мероприятия регламентированы санитарно-эпидемиологическими правилами и нормативами СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». В связи с тем, что для нашей страны малярия наиболее актуальна как внешняя угроза, значительную роль играют мероприятия в рамках санитарно-карантинного контроля, направленные на предотвращение завоза малярии из эндемичных стран.

В соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) малярия относится к числу болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ, что регламентировано Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации», СП 3.4.2366-08 «Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08» и методическими указаниями МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения».

Комплекс мер по профилактике заражения российских граждан, находящихся (временно пребывающих) на эндемичных по малярии территориях за рубежом, включает следующие направления.

1) Организации, командирующие сотрудников в страны субтропического и тропического пояса, и туристические агентства, организуящие путешествия в эти страны, информируют выезжающих: о возможности заражения малярией и необходимости соблюдения мер профилактики (защита от укусов комаров, прием химиофилактических препаратов, эффективных в стране пребывания); о необходимости немедленного обращения за квалифицированной медицинской помощью при возникновении лихорадочного заболевания во время пребывания в эндемичной стране; о необходимости после возвращения при возникновении любого лихорадочного заболевания срочно обратиться к врачу и сообщить ему о сроках пребывания в странах

субтропического и тропического пояса и приеме химиопрофилактических препаратов.

2) Специалисты, командируемые в страны субтропического и тропического пояса в местности, где отсутствует доврачебная помощь, обеспечиваются курсовой дозой противомаларийных препаратов.

3) Руководители транспортных организаций, выполняющих рейсы в страны, где распространена тропическая малярия, спасатели и военнослужащие, временно находящиеся в указанных странах, обеспечиваются укладкой, содержащей противомаларийные профилактические препараты и средства защиты от укусов комаров. Указанным лицам проводят химиопрофилактику.

4) Военнослужащим пограничных войск и общевойсковых соединений, которые проходят службу на территории стран, где распространена трехдневная малярия, за 14 дней до демобилизации или выезда из эндемичных районов на территорию Российской Федерации проводят курс профилактического лечения против малярии.

Важное звено в комплексе профилактических мероприятий – своевременное выявление и лечение источников инфекции: больных и паразитоносителей. Обследованию на малярию подлежат:

1) лица, прибывшие из эндемичных по малярии местностей или посетившие эндемичные страны в течение последних трех лет, при повышении температуры, с любым из следующих симптомов на фоне температуры тела выше 37 °С: недомогание, головная боль, увеличение печени, селезенки, желтушность склер и кожных покровов, обострение герпетической инфекции, анемия;

2) лица с неустановленным диагнозом, лихорадящие в течение 5 дней и более;

3) больные с установленным диагнозом другой инфекционной или неинфекционной болезни, но с продолжающимися периодически подъемами температуры, несмотря на проводимое специфическое лечение;

4) лица, проживающие в активном очаге малярии, при любом повышении температуры тела.

Объем санитарно-противоэпидемических (профилактических) противомаларийных мероприятий на территории конкретного субъекта РФ определяется должностными лицами Управления Роспотребнадзора по субъекту РФ с учетом данных ежегодно проводимого ретроспективного и оперативного анализа эпидемиологической ситуации (за срок не менее 5 лет) и оценки рисков завоза малярии с учетом основных направлений миграционных потоков.

Организация проведения мероприятий по профилактике малярии на территории субъекта РФ осуществляется органами государственной власти в сфере охраны здоровья субъекта РФ совместно с заинтересованными ведомствами и органами местного самоуправления в муниципальных образованиях. При организации противомалерийных мероприятий обеспечивается наличие неснижаемого запаса противомалерийных средств для лечения всех видов малярии, в т.ч. примахина (противорецидивное лечение), и проведение дезинсекционных мероприятий по уничтожению комаров (имаго, личинок) на территориях (анофелогенные водоемы), где возможна местная передача трехдневной малярии.

Период проведения мероприятий по профилактике малярии в активном очаге трехдневной малярии осуществляется в течение 3 лет ввиду возможного появления больных малярией после длительной инкубации.

Общий алгоритм определения объема противомалерийных мероприятий представлен в таблице 4.

Таблица 4

Алгоритм противомалерийных мероприятий

Наименование мероприятий		При отсутствии инфекции	При завозе инфекции в период, когда возможна передача	В активных очагах
I. Лечебно-профилактические				
1. Выявление случаев малярии				
активный метод		–	+	+
пассивный метод		+	+	+
2.	Предварительное лечение лихорадящих лиц при вероятности заболевания тропической малярией	+	+	+
3.	Лечение больных и/или паразитоносителей	–	+	+
4.	Эпидемиологическое обследование очага	–	+	+
5.	Химиофилактика сезонная, межсезонная	–	–	+
6.	Проверка достоверности отсутствия малярии	+	+	–
II. Энтомологические и дезинсекционные мероприятия				
1.	Мониторинг за переносчиком	+	+	+

2.	Расчет сроков сезона эффективной заражаемости комаров и сезона передачи малярии	+	+	+
3.	Наблюдение за местами выплода и динамикой их площадей, паспортизация водоемов на территории населенных пунктов и в радиусе 3 км с ежегодным пополнением данных	+	+	+
4.	Предупреждение образования анофелогенных водоемов и сокращение площади существующих	+	+	+
5.	Защита населения от укусов комаров с помощью репеллентов, защитной одежды и электрофумигирующих устройств	–	+	+
6.	Обработка помещений инсектицидами	–	–	+
7.	Обработка анофелогенных водоемов ларвицидами	+	+	+
8.	Энтомологический контроль качества ларвицидных и имагоцидных обработок	–	+	+
III. Подготовка кадров		+	+	+
IV. Санитарно-просветительная работа среди населения		–	+	+

10.2.2. Первичные противоэпидемические мероприятия при выявлении больного с подозрением на малярию

Выявление больных и лиц с подозрением на малярию осуществляется медицинскими организациями независимо от формы собственности, при оказании всех видов медицинской помощи. При возникновении подозрения на малярию в любой медицинской организации вводится в действие Оперативный план противоэпидемических мероприятий в случае выявления больного (трупа) с болезнью, вызывающей чрезвычайную ситуацию в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Медицинский работник, выявивший больного, сообщает об этом руководителю организации согласно схемы оповещения (информации), а тот в свою очередь информирует ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» и орган управления здравоохранением в субъекте РФ, станцию скорой медицинской

помощи, учреждение дезинфекционного профиля (при необходимости проведения дезинсекции).

О каждом случае малярии и подозрения на малярию медицинские работники медицинских организаций государственной, муниципальной и частной форм собственности в течение 12 часов направляют экстренное извещение в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте РФ или его филиал. В случае изменения или уточнения диагноза медицинские работники медицинских организаций сообщают по телефону, а затем в течение 12 часов направляют экстренное извещение в письменной форме об изменении или уточнении диагноза. Каждый случай малярии подлежит регистрации и учету в журнале учета инфекционных заболеваний по месту выявления, а также в кабинете инфекционных заболеваний в поликлинике по месту жительства.

При выявлении больного с подозрением на малярию временная изоляция больного и контактных лиц не проводится, применения средств индивидуальной защиты не требуется, экстренная личная профилактика медперсонала, текущая и заключительная дезинфекция не проводятся. При наличии комаров проводят обработку помещений инсектицидами (силами дезинфекционной бригады, предусмотренной Комплексным планом по санитарной охране территории). Больной доставляется эвакуационной бригадой в инфекционный стационар для госпитализации. Больного помещают в палату или бокс, недоступный для комаров. Использования специальных средств индивидуальной защиты медперсоналом при уходе за больным не требуется; используются стандарты работы с гемоконтактными инфекциями (парентеральные гепатиты).

В отношении контактных лиц в общем случае мероприятия не проводятся, однако необходимо учитывать некоторые нюансы. При выявлении больного малярией за лицами, находившимися вместе с больным при наличии комаров, а также пребывавшими с ним в одинаковых условиях заражения (совместный выезд на эндемичную территорию), устанавливается медицинское наблюдение, включая исследование крови на наличие возбудителя. За лицами, контактировавшими с больными малярией в условиях стационара, устанавливают медицинское наблюдение с целью исключения искусственного заражения.

При подтверждении диагноза больной подлежит постановке на диспансерный учет инфекциониста с заполнением формы диспансерного наблюдения. Снятие с диспансерного учета осуществляется после проведения специфического лечения, получения отрицательных результатов лабораторного исследования, исключения факта паразитоносительства с учетом вида возбудителя.

Отбор крови для лабораторного исследования на малярию (тонкий мазок и толстая капля) осуществляется в инфекционном стационаре сразу после госпитализации больного (лица с подозрением на малярию). Допустимо осуществление забора крови с диагностической целью на месте выявления больного при наличии условий соблюдения требований биологической безопасности и асептики (медицинская организация: здравпункт, фельдшерско-акушерский пункт, фельдшерский пункт, поликлиника, больница и т.д.), а также возможности быстрой доставки проб в лабораторию (не более двух часов). Забор крови не проводится на месте выявления больного на дому, в вагоне поезда, на вокзале, в аэропорту и т.п. Мазки крови высушивают на воздухе, завертывают в обычную бумагу, помещают в полиэтиленовый пакет, снабжают этикеткой. Пробы направляют в лабораторию, имеющую разрешение на работу с возбудителем малярии, предусмотренную в комплексном плане по санитарной охране территории субъекта РФ: в общем случае, в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» (филиал). Сроки транспортировки проб в лабораторию не должны превышать двух часов.

10.3. Специфическая профилактика

Эффективных и безопасных вакцин против малярии на фармацевтическом рынке пока нет. Сложности создания вакцин обусловлены особенностями иммуногенеза при инвазии плазмодиями. Разработке противомаларийной вакцины препятствуют сложность иммунного ответа, разнообразие механизмов противодействия защитным силам макроорганизма и отсутствие четкой связи между невосприимчивостью к малярии и иммунологическими показателями. Появление эффективной вакцины может внести существенный вклад в борьбу с малярией в сочетании с другими методами. Вместе с тем не следует рассматривать вакцинацию против малярии как механизм, который позволит в будущем добиться ликвидации этой болезни. Одной лишь вакцинацией невозможно добиться существенных успехов в профилактике этой болезни и радикального снижения заболеваемости, тем более ее ликвидации, что на практике продемонстрировали программы борьбы с другими инфекционными болезнями.

Впервые данные о разработке вакцины против малярии получены около 30 лет назад, в связи с чем колумбийские ученые получили премию ВОЗ имени Сасакавы. Затем никаких особых достижений в этой области не отмечалось, хотя работы не прекращались. Усилия по разработке вакцин концентрировались в основном в отношении препарата против малярии, вызываемой *P. falciparum*.

В настоящее время более 30 вакцин-кандидатов против тропической малярии находятся либо на прогрессирующей преคลินิกеской, либо на клинической стадии оценки, но только одна из них – RTS,S/AS01 – прошла клинические испытания и получила поддержку ВОЗ и Европейского агентства по лекарственным средствам. RTS,S/AS01 – презэритроцитарная гибридная рекомбинантная вакцина, которая обеспечивает частичную защиту от малярии, особенно среди детей в возрасте 5–12 месяцев. По результатам крупномасштабных четырехлетних клинических испытаний, эта вакцина позволила предупредить заболевание малярией в 4 из 10 случаев у детей, получивших 4 дозы. Она рекомендуется для применения в виде проведения первичной серии прививок из 3 доз, начиная с 5-месячного возраста, с интервалом в 4 недели и последующего введения 4-й дозы через 15–18 месяцев. Для разработки окончательных рекомендаций по ее применению и внедрению в календари плановых прививок решено провести дополнительные испытания в ряде территорий на Африканском континенте, что потребует достаточно длительного времени. В 2019 г. внедрение вакцины происходило в трех странах – Гане, Кении и Малави. В рамках данной пилотной программы будут изучены несколько нерешенных вопросов, связанных с использованием вакцины в реальных условиях. Это будет иметь важное значение для понимания того, как лучше вводить необходимые четыре дозы RTS,S, а также потенциальной роли вакцины в снижении детской смертности и ее безопасности при проведении плановых прививок.

RTS,S/AS01 представляет собой презэритроцитарную гибридную рекомбинантную протеиновую вакцину, основанную на RTS,S – рекомбинантном антигене. Она включает гибриды полипептида RTS, в котором участки циркумспороzoидного протеина *P.falciparum*, индуцирующие гуморальный и клеточный иммунный ответ, ковалентно связаны с поверхностным антигеном гепатита В. Этот рекомбинантный протеин (RTS) выражен в *Saccharomyces cerevisiae* вместе со свободным поверхностным антигеном гепатита В, формируя RTS,S – вирусоподобные частицы. В состав вакцины входит система адъюванта AS01, которая включает молекулы иммуномодулятора 3-0-десацил-f4-монофосфорилированный липид А(MRL) и сапонин. Антиген RTS,S лиофилизуется и затем разводится жидкой системой AS01 перед введением. Вакцина вводится внутримышечно, не содержит консерванта.

Позиция ВОЗ в отношении возможного использования вакцины RTS,S/AS01 представляется взвешенной и в то же время осторожной, т.к. полученные на сегодняшний день данные, несмотря на позитивную оценку контрольных органов, оставляют без ответа ряд вопро-

сов, а некоторые позиции требуют уточнений. Предстоит провести масштабные исследования, прежде чем ВОЗ сможет рекомендовать вакцину для внедрения в календари прививок для ее широкого применения.

Среди других перспективных вакцин против тропической малярии необходимо отметить вакцины-кандидаты Mosquirix (GlaxoSmithKline) и PfSPZ-CVac (Sanaria).

Вакцина Mosquirix прошла предварительные клинические испытания и в 2016 г. получила лицензию, но ее эффективность составляет всего 50 %. По результатам тестирования в трех африканских странах производители планируют улучшить этот показатель.

Вакцина PfSPZ, как предполагается, должна устойчиво предупреждать малярию *Plasmodium falciparum* (Pf) у 80 и более процентов реципиентов. Спорозоиты Pf (PfSPZ) являются единственными иммуногенами, которые, как показано, вызывают защиту у людей. Считается, что такая защита опосредуется CD8 (+) Т-лимфоцитами в печени, которые секретируют интерферон-гамма (IFN- γ). Вакцина PfSPZ состоит из асептического, очищенного, метаболически активного, нереплицирующегося (живого, радиационно ослабленного) криоконсервированного PfSPZ. Вакцина хранится в парообразной фазе жидкого азота при температуре от -150 до -196 °C. Перед введением вакцину PfSPZ размораживают и разбавляют в фосфатно-солевом буфере (PBS) человеческим сывороточным альбумином для достижения правильной дозы. Полученный очищенный облученный препарат, введенный 80 добровольцам внутривенно, оказался безопасным, но слабо иммуногенным. Исследования на животных показали, что внутривенная иммунизация имеет решающее значение для индукции высокой частоты PfSPZ-специфичных CD8 (+), IFN- γ -продуцирующих Т-клеток в печени (низшие приматы, мыши) и обеспечения защиты (мыши). Также было установлено, что внутривенное введение этой вакцины приводит к предотвращению заражения тропической малярией. По результатам второй фазы клинических испытаний препарат PfSPZ-CVac показал отличные результаты: у всех 67 привитых выработался иммунитет, который сохранялся спустя 10 недель после вакцинации. Следующий этап, который займет несколько лет, – проверка эффективности и безопасности вакцины в Габоне.

Одна вакцина-кандидат против малярии, вызываемой *P. vivax*, в данное время проходит клинические испытания.

10.4. Химиопрофилактика малярии

Различают индивидуальную (личную), групповую и массовую химиопрофилактику малярии. По срокам проведения выделяют кратко-

срочную (во время пребывания на эндемичной территории), сезонную (весь период передачи малярии) и межсезонную (всесезонную).

10.4.1. Химиопрофилактика для населения в случае местной передачи малярии на территории Российской Федерации

В случае местной передачи малярии, подтвержденной эпидемиологическим обследованием очага, в период эффективной заражаемости комаров необходимо проводить сезонную химиопрофилактику для населения в очаге делагиллом или тиндурином 1 раз в неделю. Если в большом населенном пункте случаи заболевания малярией локализованы на отдельном участке, химиопрофилактику можно проводить по микроочаговому принципу.

Предварительное лечение лихорадящих однократной дозой указанных препаратов следует проводить в тех случаях, когда надо срочно ослабить клинические проявления или предупредить передачу малярии в очаге. Для предупреждения поздних проявлений трехдневной малярии после завершения сезона передачи или перед началом следующего эпидемического сезона тем же лицам следует провести межсезонную химиопрофилактику примахином в течение 14 дней (табл. 5).

ТАБЛИЦА 5

Препараты, применяемые для химиопрофилактики тропической малярии

Препараты или их сочетание*	Дозы					Схемы	
	для взрослых	для детей в возрасте, лет				до выезда в зону	после возвращения
		1–4	5–8	9–12	13–14		
«Делагил» (хлорохин)	300 мг/нед.	1/4	1/2	3/4	3/4	за 2 недели	6 недель
Делагил (хлорохин) + прогуанил	300 мг/нед. + 200 мг/нед.	1/4	1/2	3/4	3/4	1 раз в неделю	1 раз в неделю
		1/4	3/4	1/2	1 доза взрослого		
Мефлохин	250 мг	1/4	1/2	3/4	3/4	за 1 неделю однократно	4 недели 1 раз в неделю
Доксициклин	100 мг/день	не рекомендуется			1 доза взрослого		

Примечание. * – в общей сложности период приема не должен превышать 4–6 мес., препараты противопоказаны детям до 1 года. Для беременных женщин: хлорохин + прогуанил – только в первые 3 мес., мефлохин – от 4 мес. Беременность желательна только через 3 мес. после завершения профилактики мефлохином, через 1 неделю после доксициклина.

Химиопрофилактика проводится по семейным спискам, препарат принимают только в присутствии медицинского работника. Решение о проведении химиопрофилактики принимает Управление (территориальный отдел Управления) Роспотребнадзора по субъекту РФ.

10.4.2. Химиопрофилактика малярии для граждан Российской Федерации, выезжающих на эндемичные территории за рубежом

Учитывая высокую резистентность *P. falciparum* к хлорохину, ВОЗ в настоящее время рекомендует для профилактики тропической малярии прием мефлохина (по 250 мг 1 раз в неделю за 2 недели до выезда в эндемичный регион и в течение 4 недель после возвращения). Использование других препаратов (доксциклин, хлорохин в сочетании с прогуанилом, атоваквон в сочетании с прогуанилом, примахин и др.) определяет врач-инфекционист с учетом эпидемиологической обстановки в регионе пребывания и других факторов.

Препаратами выбора для химиопрофилактики малярии являются мефлохин, доксициклин и «Маларон» – комбинированный препарат атоваквона (250 мг) и прогуанила (100 мг) (рис. 29).

НАЗВАНИЕ	Лариам® (Mefloquine)	Доксициклин	Malarone®
КАК ПИТЬ	1 таб. в неделю	1 таб. в день	1 таб. в день
КОГДА НАЧАТЬ	За неделю	За день	За день
КАК ДОЛГО ПИТЬ	4 недели после отъезда	4 недели после отъезда	1 неделю после отъезда
ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ	Неврологические Расстройства (зрительные, сна и т.п.)	Расстройства пищеварения и повышенная чувствительность кожи к свету	Расстройства пищеварения, головная боль
УРОВЕНЬ ЗАЩИТЫ	90 %	90 %	95 %
КОММЕНТАРИИ	Будьте осторожны, если необходима точность координации движений (альпинизм, вождение и т.п.)	Избегать длительной инсоляции. Противопоказан при беременности и детям до 8 лет	Противопоказан при беременности и грудном вскармливании, если ребёнок весит < 5 кг

Рис. 29. Препараты химиопрофилактики малярии для лиц, совершающих поездки на эндемичные территории.

Необходимость использования, длительность и кратность приема препаратов определяют индивидуально только по результатам консультации с врачом-инфекционистом. Важно выявить противопоказания к приему химиопрепаратов, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Беременным неиммунным женщинам и детям раннего возраста настоятельно не рекомендуется посещать регионы, эндемичные по малярии.

Эффект химиопрофилактики в значительной степени зависит от правильности выбора препарата и схемы его применения. Поэтому инфекционист должен располагать информацией о географическом распространении всех видовых форм малярии и полирезистентной тропической малярии. Рекомендации по применению противомалярийных препаратов для химиопрофилактики в конкретных эндемичных странах приведены в материалах ВОЗ, в частности «International Travel and Health – Vaccination Requirements and Health Advice».

Выезжающему необходимо разъяснить, что прием противомалярийных препаратов максимально эффективен только в сочетании с мерами неспецифической профилактики (предотвращение укусов комаров). Ни один из применяемых на сегодняшний день препаратов не гарантирует абсолютной защиты от заражения малярией.

ГЛАВА 11

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. Источник возбудителя при малярии:

- а) комар
- б) больной человек
- в) паразитоноситель
- г) вода поверхностных водоемов, в т.ч. болот

2. Возбудителем четырехдневной малярии является:

- а) *P. vivax*
- б) *P. malariae*
- в) *P. ovale*
- г) *P. falciparum*

3. Клинические проявления малярии (пароксизмы) связаны с:

- а) экзоэритроцитарной шизогонией
- б) гаметогонией
- в) спорогонией
- г) эритроцитарной шизогонией

4. Минимальный инкубационный период при тропической малярии составляет:

- а) 7 дней
- б) 18 дней
- в) 3 месяца
- г) несколько часов

5. В каких случаях возможно сокращение инкубационного периода при малярии до 1–6 суток?

- а) при нападении большого числа комаров
- б) при переливании крови и ее компонентов от больного малярией донора
- в) при внутриутробном (трансплацентарном) заражении
- г) никогда

6. Подвижная стадия малярийного паразита, способная к внедрению в клетку:

- а) шизонт
- б) спорозоит
- в) мерозоит
- г) гипнозоит

7. Назовите механизмы передачи малярии:

- а) трансмиссивный
- б) вертикальный
- в) гемоконтактный
- г) все перечисленные

8. Какие условия являются необходимыми для устойчивой передачи малярии на определенной территории?

- а) наличие источника: больных людей или паразитоносителей
- б) наличие устойчивой популяции комаров рода *Anopheles*
- в) среднемесячная температура воздуха выше +16 °С в течение одного месяца и более
- г) сочетание всех перечисленных выше факторов

9. Какой из показателей пораженности населения свидетельствует о наличии на данный момент как активно больных малярией и паразитоносителей, так и переболевших, у которых сохраняется увеличение селезенки?

- а) селезеночный индекс
- б) паразитарный индекс
- в) эндемический индекс
- г) анамнестический индекс

10. Основным направлением профилактических мер в отношении малярии является:

- а) неспецифическая профилактика
- б) вакцинация
- в) химиопрофилактика
- г) все перечисленное

11. Обследованию на малярию подлежат:

- а) лица, прибывшие из эндемичных по малярии местностей или посетившие эндемичные страны в течение последних трех лет, при повышении температуры, с любым из следующих симптомов на фоне температуры тела выше 37 °С: недомогание, головная боль, увеличение печени, селезенки, желтушность склер и кожных покровов, обострение герпетической инфекции, анемия

б) лица с неустановленным диагнозом, лихорадящие в течение 5 дней и более; лица, проживающие в активном очаге малярии, при любом повышении температуры тела

в) больные с установленным диагнозом другой инфекционной или неинфекционной болезни, но с продолжающимися периодически подъемами температуры, несмотря на проводимое специфическое лечение

г) все перечисленные контингенты

12. Период проведения противомаларийных мероприятий в активном очаге трехдневной малярии:

а) 5 лет

б) 3 года

в) 1 год

г) до выписки последнего больного из стационара

13. К группам повышенного риска заражения малярией относят:

а) мигрирующие контингенты из эндемичной местности: беженцы и вынужденные переселенцы, сезонные рабочие, командированные специалисты, паломники, туристы

б) военнослужащие, демобилизованные после службы в эндемичных странах

в) экипажи воздушных и морских судов, совершающие рейсы в тропические страны и страны, где распространена тропическая малярия

г) все верно

14. Отрицательные на малярию препараты крови хранят в течение:

а) 1 года

б) 6 месяцев

в) 3 месяцев

г) не хранят

15. Положительные на малярию препараты крови хранят в течение:

а) 1 года

б) 6 месяцев

в) бессрочно

г) не хранят

16. В период лечения больного трехдневной малярией в стационаре препараты крови необходимо исследовать трехкратно:

а) в 1-й, 4-й и последний дни лечения

б) ежедневно

в) с 1-го по 3-й день

г) в 1-й, 6-й и последний день

17. В период лечения больного тропической малярией в стационаре препараты крови необходимо исследовать трехкратно:

- а) в 1-й, 4-й и последний дни лечения
- б) ежедневно с 1-го по 7-й день от начала специфического лечения
- в) с 1-го по 3-й день
- г) в 1-й, 6-й и последний день

18. При исчезновении паразитов из крови в период лечения контрольные исследования проводят на протяжении:

- а) 1 месяца с интервалом в 7–10 дней
- б) 6 месяца с интервалом в 14 дней
- в) 1 год с интервалом 1 раз в месяц
- г) не проводят

19. Регистрируются ли в настоящее время местные случаи малярии в России?

- а) регистрируются ежегодно
- б) не регистрируются с 2008 года
- в) единичные случаи в отдельные годы
- г) не подлежат регистрации

20. При какой форме малярии часто развивается поражение головного мозга – церебральная малярия?

- а) Тропическая
- б) Трехдневная
- в) Овале-малярия
- г) Четырехдневная

21. Триада симптомов, характерная для малярии:

- а) лихорадка, кашель, боль в груди
- б) гепатомегалия, желтуха, обесцвечивание стула
- в) лихорадка, анемия, спленомегалия
- г) увеличение лимфоузлов, боли в суставах, сыпь

22. Специфический малярийный пигмент называется:

- а) оксигемоглобин
- б) метгемоглобин
- в) гематин
- г) гемомеланин

23. Наиболее уязвимый контингент при малярии:

- а) дети в возрасте до 5 лет
- б) пожилые люди
- в) лица с хроническими соматическими заболеваниями
- г) страдающие алкоголизмом и наркоманией

24. Выберите соответствие определению: «Очаг малярии, где происходит передача после длительного перерыва, что доказывается наличием вторичных от завозных, а также местных случаев».

- а) псевдоочаг
- б) новый активный очаг
- в) остаточный активный очаг
- г) восстановившийся очаг

25. Немедленная госпитализация в инфекционный стационар показана при:

- а) подозрении на заболевание тропической малярией
- б) подозрении на заболевание трехдневной малярией
- в) подозрении на заболевание любым видом малярии
- г) только при тяжелом состоянии больного

26. Какие виды потенциальных переносчиков малярии встречаются в России?

- а) *Anopheles maculipennis*
- б) *Anopheles funestus*
- в) *Anopheles claviger*
- г) *Anopheles stephensi*

27. Единственная аномалия, защищающая от малярии и не вызывающая патологию:

- а) талассемия
- б) дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов
- в) носительство гемоглобина С
- г) отсутствие эритроцитарных изоантигенов системы Даффи в результате мутации гена DARC

28. Ключевым лимитирующим фактором эндемии малярии является:

- а) высота местности над уровнем моря
- б) влажность воздуха
- в) температура воздуха
- г) характер растительности на территории

29. Какие факторы обеспечивают пассивный иммунитет к малярии у детей до 3 месяцев на эндемичных территориях?

- а) иммуноглобулины класса А, получаемые с грудным молоком
- б) антитела класса G, получаемые от гипериммунной матери
- в) фетальный гемоглобин HbF, непригодный для питания малярийного плазмодия
- г) все перечисленные факторы

30. Профилактика заражения малярией на эндемичных территориях включает:

- а) засетчивание помещений
- б) применение пологов над спальными местами
- в) применение репеллентов
- г) прием противомаларийных препаратов
- д) все перечисленное

31. Честь открытия возбудителя малярии принадлежит:

- а) Рональду Россу
- б) Шарлю Лаверану
- в) Роберту Коху
- г) Джованни Грасси

32. Препараты толстой капли крови при исследовании на малярию:

- а) фиксируются в 96%-ном этаноле в течение 10 минут
- б) не фиксируются
- в) фиксируются в смеси Никифорова в течение 20 минут
- г) фиксируются в смеси Никифорова с добавлением перекиси водорода до 3 %

33. В каких странах распространена устойчивость возбудителя малярии к артемизинину?

- а) Африка южнее Сахары
- б) Американский регион ВОЗ
- в) субрегион Большого Меконга
- г) острова Океании

34. У какого вида малярийного паразита человека эритроцитарный цикл развития длится не 48 часов, как у остальных, а 72 часа?

- а) *P. vivax*
- б) *P. malariae*
- в) *P. ovale*
- г) *P. falciparum*

35. Возможно ли искоренение малярии в глобальном масштабе в ближайшей исторической перспективе?

- а) только при массовом применении эффективных вакцин
- б) невозможно
- в) достижимо к 2030 году согласно Стратегии ВОЗ
- г) достижимо при тотальном приеме химиопрепаратов населением эндемичных территорий

36. Какие препараты крови лиц с подозрением на малярию направляют для контрольного исследования и подтверждения в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации?

- а) все положительные
- б) 10 % от числа отрицательных
- в) все сомнительные
- г) все вышеперечисленное верно

37. Стандарт лабораторной диагностики малярии:

- а) ПЦР
- б) иммунохроматографические тесты
- в) паразитологическое исследование крови: толстая капля и тонкий мазок
- г) серологические методы

38. С целью исключения рецидива трехдневной малярии радикальное лечение проводят препаратом:

- а) примахин
- б) делагил
- в) мефлохин
- г) артезунат

39. Кто независимо друг от друга доказал трансмиссивную природу малярии?

- а) Ту Юю и Гэ Хун
- б) Н.А. Сахаров и Р. Кох
- в) Р. Росс и Дж. Грасси
- г) П. Мэнсон и К. Финлей

40. Понравилось ли вам данное учебное пособие?

- а) слишком объемное
- б) не читал полностью
- в) нет
- г) да

Правильные ответы: 1 – б, в; 2 – б; 3 – г; 4 – а; 5 – б; 6 – в; 7 – г; 8 – г; 9 – в; 10 – а; 11 – г; 12 – б; 13 – г; 14 – в; 15 – в; 16 – а; 17 – б; 18 – а; 19 – б; 20 – а; 21 – в; 22 – г; 23 – а; 24 – б; 25 – в; 26 – а, в; 27 – г; 28 – в; 29 – г; 30 – д; 31 – б; 32 – б; 33 – в; 34 – б; 35 – б; 36 – г; 37 – в; 38 – а; 39 – в; 40 – г.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. *Алиев С.П.* Клинико-эпидемиологическая характеристика трехдневной малярии в республике Таджикистан / С.П. Алиев, Н.М. Ходжаева, Э.Р. Раманов // *Здоровье населения и среда обитания.* – 2016. – № 10. – С. 49–52.
2. *Баранова А.М.* Деятельность сотрудничающего с ВОЗ центра по изучению трехдневной малярии / А.М. Баранова // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* – 2010. – № 4. – С. 15–18.
3. *Баранова А.М.* Малярия: диагностика, лечение и профилактика / А.М. Баранова // *Инфекционные болезни: журнал для непрерывного медицинского образования.* – 2014. – № 1. – С. 39–44.
4. *Баранова А.М.* Нобелевские лауреаты по проблемам малярии / А.М. Баранова // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* – 2010. – № 4. – С. 57–58.
5. *Баранова А.М.* Почему не укоренилась малярия в современной России / А.М. Баранова // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни.* – 2010. – № 2. – С. 22–24.
6. *Водовозов А.* Болезнь бедных (малярия) / А. Водовозов // *Российские аптеки.* – 2013. – № 8. – С. 36–39.
7. Всемирная программа по борьбе против малярии [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.who.int/malaria/en>.
8. *Ганин В.С.* По тропам эпидемических катастроф / В.С. Ганин. – Иркутск: НЦРВХ СО РАМН. – 2011. – 424 с.
9. *Гиппократ* Афоризмы / Гиппократ. – М.: Эксмо. – 2009. – 400 с.
10. *Дементьева М.П.* О работе военного врача П.И. Федотова при ликвидации вспышки малярии в воинской части действующей армии / М.П. Дементьева // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2011. – № 2. – С. 93–95.
11. *Званцов А.Б.* Переносчики малярии в странах СНГ / А.Б. Званцов, М.Н. Ежов, М.М. Артемьев. – Копенгаген: Европейское региональное бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2003. – 312 с.
12. *Зуева Л.П.* Эпидемиология: учеб. / Л.П. Зуева, Р.Х. Яфаев. – 2006. – СПб.: Фолиант. – 124 с.
13. *Иванова М.А.* Малярия: учеб.-метод. пособие / М.А. Иванова, И.А. Карпов. – Минск: БГМУ, 2013. – 40 с.
14. *Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова.* – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАЗ – Медиа, 2018. – 1104 с.

15. Инфекционные болезни: учебник для студентов мед. вузов / Е.П. Шувалов, Е.С. Белозеров, Т.В. Беляева, Е.И. Змушко и др. – 8-е из., испр. и доп. – Санкт-Петербург: Спец. лит., 2016. – 783 с.
16. Клинико-эпидемиологические аспекты малярии в Краснодарском крае / Т.М. Моренец, Е.Б. Исаева, В.Н. Городин, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 5. – С. 253–261.
17. Кондрашин А.В. Широкомасштабное применение примахина в борьбе с эпидемиями трехдневной малярии среди населения с различным уровнем дефицита Г6ФД / А.В. Кондрашин, А.М. Баранова, В.П. Сергиев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 4. – С. 24–28.
18. Литвинов С.К. Вакцинация против малярии: реальность и перспективы / С.К. Литвинов, А.М. Бронштейн, Е.Н. Морозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 153–156.
19. Лучшев В.И. Малярия / В.И. Лучшев, А.М. Бронштейн // Российский медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 41–46.
20. Лысенко А.Я. Маляриология / А.Я. Лысенко, А.В. Кондрашин, М.Н. Ежов. – 2-ое издание. – Копенгаген: Европейское Региональное Бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2003. – 510 с.
21. Малярия в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/commu-nicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases>.
22. Международные медико-санитарные правила [Электронный ресурс]. – 2005. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901947562>.
23. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Одиннадцатый пересмотр [Электронный ресурс] // МКБ-11. – URL: <http://icd11.ru/malaria>.
24. Миронова М. От истории болезни – к истории лекарства / М. Миронова // Аптечный бизнес. – 2012. – № 10. – С. 60–61.
25. МУ 3.4.2552-09 «Организация и проведение первичных противо-эпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения» [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4788.
26. МУК 4.2.3222-14 Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=5198.
27. Обратим малярию вспять [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rollbackmalaria.org>.
28. Практическое руководство по элиминации малярии для стран европейского региона ВОЗ Всемирная Организация Здравоохранения Европейское региональное бюро [Электронный ресурс]. – 2010. – URL: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0013/102343/E93764R-rev.pdf?ua=1.

29. Практическое руководство по эпидемиологическому надзору за малярией для стран Европейского региона, столкнувшихся с возвратом малярии. – 2-ое издание, Копенгаген: Европейское региональное бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2004. – 120 с.

30. Региональная рамочная основа для сертификации элиминации малярии и предупреждения ее возвращения, 2014–2020 гг. (2014 г.) [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/vector-borne-and-parasitic-diseases/publications/2014>.

31. Региональная стратегия: от борьбы к элиминации малярии в Европейском регионе ВОЗ, 2006–2015 гг. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/98809/E88840R.pdf?ua=1.

32. Руководство по борьбе с переносчиками малярии. Основные методы и их интеграция. – Копенгаген: Европейское региональное бюро Всемирной Организации Здравоохранения, 2015. – 280 с.

33. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 (с изменениями на 29 декабря 2015 года) «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации». – Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 38 с.

34. *Сергиев В.П.* Руководство по эпидемиологическому надзору за малярией в Российской Федерации / В.П. Сергиев, М.М. Артемьев, А.М. Баранова. – М., 2000.

35. СП 3.4.2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации» [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902094693>.

36. СП 3.4.2366-08 «Изменения и дополнения № 1 к санитарно-эпидемиологическим правилам «Санитарная охрана территории Российской Федерации СП 3.4.2318-08» [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902103282>.

37. Страны Европейского региона ВОЗ [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries>.

38. Ташкентская декларация: «Вперед от борьбы к элиминации малярии» в Европейском регионе ВОЗ [Электронный ресурс]. – URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/98811/E89355R.pdf?ua=1.

39. Тропические болезни / Под ред. Е.П. Шуваловой. – Л.: Медицина. Ленинградское отделение, 1973. – 510 с.

40. *Чебышев Н.В.* Медицинская паразитология: учебное пособие / Н.В. Чебышев. – М.: Медицина, 2012. – 304 с.

41. *Шувалова Е.П.* Инфекционные болезни: учеб. для студентов мед. вузов / Е.П. Шувалова. – 6-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2005 – 695 с.

42. *Ющук Н.Д.* Лекции по инфекционным болезням в 2 т. / Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – Медиа – 2016. – Т. 2. – 592 с.

43. Disease surveillance for malaria elimination: an operational manual [Электронный ресурс] // J.E. Epstein, K. Tewari, K.E. Lyke et al. – Geneva: World Health Organization, 2012. – URL: <http://www.who.int/malaria/publications/atoz>.
44. Eliminating malaria: case study 5 The long road to malaria elimination in Turkey / M. Gordeev, A. Zvantsov, I. Goriacheva et al. – Turkey, 2013.
45. *Ezhov M.N.* Malaria elimination: A field manual for low and moderate endemic countries / M.N. Ezhov, A.B. Zvantsov. – World Health Organization, 2007.
46. Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva: World Health Organization [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94961/1/9789241506403_eng.pdf?ua=1.
47. Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic CD8⁺ T cell immunity / J.E. Epstein, K. Tewari, K.E. Lyke, B.K. Sim et al. // *J. Am. Trop. Med. Hyg.* – 2018. – Vol. 98, N 1. – P. 308–318.
48. Malaria vaccine: WHO position paper // *Wld Epidemiol. Rep.* – 2016. – N 4. – P. 33–52.
49. Malaria vector control and personal protection: report of a WHO Study Group. – Geneva: World Health Organization; 2006 (WHO Technical Report Series, No. 936). Management of severe malaria: a practical handbook, third edition Geneva: World Health Organization; 2012.
50. Meeting of WHO Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), October 2015 – Conclusions and Recommendations. *Wld Epidemiol. Rep.* – 2015. – N 46. – P. 617–632.
51. Mosquitoes of the genus *Anopheles* in countries of the WHO European Region having faced a recent resurgence of malaria. Regional research project, 2003 – 2007. – WHO/Euro. – Copenhagen, 2008. – 26 p.
52. Population genetic analysis of the DARC locus (Duffy) reveals adaptation from standing variation associated with malaria resistance in humans [Электронный ресурс] / K.F. McManus, A.M. Taravella, B.M. Henn, C.D. Bustamante // *PLoS Genet.* – 2017. – Vol. 13 (3). – P. e1006560. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006560>.
53. World Health Organization. WHO Policy Statement: Multi-dose Vial Policy (MDVP). Geneva. – 2014.
54. World Malaria Report 2013 – Geneva: World Health Organization, 2013 [Электронный ресурс]. – URL: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en.
55. World malaria report 2016. – Geneva: World Health Organization, 2016.

Учебное пособие

Старовойтова Татьяна Пантелеевна
Вишняков Владимир Александрович
Дубровина Валентина Ивановна
и др.

**МАЛЯРИЯ: ПАТОГЕНЕЗ, ЭПИДЕМИОЛОГИЯ
И ПРОФИЛАКТИКА**

Под редакцией
д.м.н., профессора **С.В. Балахонова**

Редактор *Бондаренко О.Г.*
Оригинал-макет *Бондаренко О.Г.*
Обложка, иллюстрации *Фалеев К.А.*

Сдано в набор 22.11.19. Подписано в печать 18.12.19. Формат 60x84 ¹/₁₆.
Бумага офсетная. Гарнитура Cambria.
Усл. печ. 6,6 л. Уч.-изд. л. 5,9. Тираж 300 экз. Заказ № 060-19.

Отпечатано в РИО ИНЦХТ
Иркутск, ул. Борцов Революции, 1. Тел. (395-2) 29-03-37.
E-mail: arleon58@gmail.com