

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ / INFECTIOUS DISEASES

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.20>

«БОЛОТНАЯ ЛИХОРАДКА» – СМЕРТЕЛЬНОЕ ИНФЕКЦИОННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Обзор

Коноплева В.В.¹, Шипилова Н.А.², Катакаева А.Р.³, Аракельян Р.С.⁴*, Маслянинова А.Е.⁵, Гостюнина Е.Ю.⁶, Слащева Е.А.⁷, Павлова Е.А.⁸, Раджабов Р.А.⁹, Кумшиева Г.¹⁰, Прус И.Н.¹¹, Каримбаева К.К.¹², Ильясов М.Г.¹³, Мамаева У.М.¹⁴

¹ ORCID : 0000-0002-5059-6274;² ORCID : 0000-0003-3312-2963;³ ORCID : 0000-0002-1306-3524;⁴ ORCID : 0000-0001-7549-2925;⁵ ORCID : 0000-0003-0908-950X;⁶ ORCID : 0000-0001-8768-2857;⁷ ORCID : 0000-0002-4389-7845;⁸ ORCID : 0009-0005-7233-8195;⁹ ORCID : 0009-0000-3099-3937;¹⁰ ORCID : 0000-0001-9648-3382;¹¹ ORCID : 0009-0008-4020-483X;¹² ORCID : 0009-0005-1688-7317;¹³ ORCID : 0009-0000-1149-3187;¹⁴ ORCID : 0009-0001-1649-0871;^{1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация⁵ Детская городская поликлиника №4, Астрахань, Российская Федерация⁷ Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (rudolf_astrakhan[at]rambler.ru)

Аннотация

Малярия – трансмиссивная паразитная инфекция, передающаяся от человека человеку при укусах самок комаров рода *Anopheles*. В зонах эндемического риска (более чем в 100 странах с тропическим и субтропическим климатом) проживает почти 40% мировой популяции. Ежегодно заболевает от 300 до 500 миллионов человек, причем 90% из них в Африке, южнее Сахары. Смертность от малярии колеблется от 1,5 до 3 миллионов человек в год (85 % в Африке), что составляет 4–5% общей смертности в мире. Малярийная инфекция развивается после укуса комара *Anopheles*, зараженного паразитами *Plasmodium* в форме спорозоитов, которые попадают в кровотоки. Постоянный контакт с возбудителем в эндемичных районах обуславливает поддержание иммунного ответа на уровне, не допускающем клинических проявлений. Если лица, все время проживавшие в эндемичном районе, покидают его более чем на 2 года, то противомаларийный иммунитет у них практически редуцируется. Видо- и штаммоспецифичность может стать причиной заражения несколькими видами или штаммами плазмодия одновременно или последовательно. Симптомы и признаки малярии могут появляться уже через 7 дней после инфицирования; обычно это происходит в период с 10-го до 21-го дня после укуса зараженного комара. Пролонгация инкубационного периода может возникать у пациентов после неадекватной антибиотикотерапии. Редкое исключение – затяжной инкубационный период для *P. Falciparum*, который может продлиться от 6 до 18 мес, а малярия, вызванная *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*, может затянуться до 12 мес, до момента первых клинических проявлений. К типичным симптомам малярии можно отнести лихорадку, озноб, потливость, судороги (с холодным потом и дрожью), головную боль, боли в мышцах и суставах, общее недомогание, летаргию, усталость, потерю аппетита (у детей старшего возраста и взрослых), дискомфорт в области живота, диарею, тошноту и рвоту, кашель (у маленьких детей) и гепато- и спленомегалию. Выбор метода лечения больного малярией зависит от вида возбудителя с учетом его возможной устойчивости к противомаларийным препаратам (в случае завоза – определение эндемичного очага по данным анамнеза), клинической картины, степени тяжести заболевания, наличия осложнений. Лечение малярии предусматривает постельный режим и медикаментозное лечение: средства этиотропной терапии, патогенетической терапии, симптоматической терапии.

Ключевые слова: малярия, инфекционное заболевание, лихорадка, насекомые, малярийный плазмодий.**"SWAMP FEVER" – A DEADLY INFECTIOUS DISEASE**

Review article

Konoplyova V.V.¹, Shipilova N.A.², Katakaeva A.R.³, Arakelyan R.S.⁴*, Maslyaninova A.Y.⁵, Gostyunina Y.Y.⁶, Slashcheva E.A.⁷, Pavlova Y.A.⁸, Radzhabov R.A.⁹, Kumshieva G.¹⁰, Prus I.N.¹¹, Karimbaeva K.K.¹², Ilyasov M.G.¹³, Mamaeva U.M.¹⁴

¹ ORCID : 0000-0002-5059-6274;² ORCID : 0000-0003-3312-2963;³ ORCID : 0000-0002-1306-3524;⁴ ORCID : 0000-0001-7549-2925;⁵ ORCID : 0000-0003-0908-950X;⁶ ORCID : 0000-0001-8768-2857;

⁷ ORCID : 0000-0002-4389-7845;⁸ ORCID : 0009-0005-7233-8195;⁹ ORCID : 0009-0000-3099-3937;¹⁰ ORCID : 0000-0001-9648-3382;¹¹ ORCID : 0009-0008-4020-483X;¹² ORCID : 0009-0005-1688-7317;¹³ ORCID : 0009-0000-1149-3187;¹⁴ ORCID : 0009-0001-1649-0871;^{1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14} Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation⁵ Children's City Clinic No. 4, Astrakhan, Russian Federation⁷ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

* Corresponding author (rudolf_astakhan[at]rambler.ru)

Abstract

Malaria is a vector-borne parasitic infection transmitted from human to human by the bites of female mosquitoes of the genus *Anopheles*. Nearly 40% of the world's population lives in endemic risk areas (more than 100 countries with tropical and subtropical climates). Between 300 and 500 million people become ill each year, 90 per cent of them in sub-Saharan Africa. Malaria mortality ranges from 1.5 to 3 million people per year (85% in Africa), accounting for 4-5% of total global mortality. Malaria infection develops after the bite of an *Anopheles* mosquito infected with *Plasmodium* parasites in the form of sporozoites that enter the bloodstream. Continuous contact with the pathogen in endemic areas ensures that the immune response is maintained at a level that prevents clinical manifestations. If persons who have lived in an endemic area all the time leave it for more than 2 years, their antimalarial immunity is practically reduced. Species- and strain-specificity may cause infection with several species or strains of *plasmodium* simultaneously or sequentially. Symptoms and signs of malaria can appear as early as 7 days after infection; this usually occurs between the 10th and 21st day after the bite of an infected mosquito. Prolongation of the incubation period may occur in patients after inadequate antibiotic therapy. A rare exception is the prolonged incubation period for *P. Falciparum*, which can last from 6 to 18 months, while malaria caused by *P. vivax*, *P. ovale* or *P. malariae* can take up to 12 months before the first clinical manifestations appear. Typical symptoms of malaria include fever, chills, sweating, cramps (with cold sweats and shivering), headache, muscle and joint pain, general malaise, lethargy, fatigue, loss of appetite (in older children and adults), abdominal discomfort, diarrhoea, nausea and vomiting, coughing (in young children) and hepato- and splenomegaly. The choice of treatment method for a patient with malaria depends on the type of pathogen, taking into account its possible resistance to antimalarial drugs (in case of importation – identification of endemic centre according to anamnesis), clinical picture, severity of the disease, presence of complications. Malaria treatment involves bed rest and drug treatment: etiotropic therapy, pathogenetic therapy, symptomatic therapy.

Keywords: malaria, infectious disease, fever, insects, malaria plasmodium.

Введение

В современной истории человечества нет болезни, которая так серьезно поражала бы все сферы жизни целых регионов мира как малярия. Являясь одной из основных проблем здравоохранения во многих странах, затрагивающей наиболее продуктивные и перспективные группы населения, малярия отрицательно влияет на экономическое, социальное и культурное развитие стран и создает серьезные трудности для развития малонаселенных территорий. Борьба с малярией направлена не на ликвидацию инфекции, а на ее профилактику [1], [2].

Этиология

Малярия – это трансмиссивная паразитарная инфекция, которая передается от человека к человеку через укусы самок комаров *Anopheles*. Почти 40% населения планеты проживает в зонах эндемического риска (более 100 стран с тропическим и субтропическим климатом). Ежегодно заболевают от 300 до 500 миллионов человек, 90% из них — в странах Африки к югу от Сахары. Смертность от малярии колеблется от 1,5 до 3 миллионов человек в год (85% в Африке) и составляет 4-5% от общей смертности во всем мире [5]. Однако риск заражения варьируется в зависимости от сезона даже на площади в несколько квадратных километров. Риск заражения в городах значительно ниже, чем в сельской местности. Самый интенсивный путь передачи характерен для Африки. Возбудитель малярии является одним из простейших одноклеточных организмов рода *Plasmodium* и в организме человека размножается только в двух типах клеток: гепатоцитах (на стадии спорозонта) и эритроцитах (на стадии мерозонта). Цикл развития включает половые пути в организме самки комара рода *Anopheles* и бесполое пути в организме позвоночных и беспозвоночных. Тропизм для конкретных клеток определяется лиганд-рецепторным взаимодействием поверхностных молекул паразита и клетки-хозяина [3], [4]. У человека заболевание вызывают четыре типа малярийных плазмодий (соответственно выделяют четыре формы малярии):

- *Plasmodium vivax* (трехдневная малярия или *vivax malaria*), распространенные по всему миру (до 43% случаев);
- *Plasmodium falciparum* (тропическая малярия или *falciparum malaria*), распространенные по всему миру (до 50% случаев); если не лечить заболевание, оно быстро прогрессирует и приводит к летальному исходу;
- *Plasmodium ovale* (овальная малярия) – сравнительно редкое заболевание, встречающееся в Западной Африке (около 1% случаев);
- *Plasmodium malariae* (четырёхдневная малярия) – бессимптомное, длительно протекающее заболевание с низкой степенью паразитемии, широко распространенное во всем мире (до 7% случаев) [9], [10].

Человек может заразиться обезьяньим видом малярийного плазмодия (*Plasmodium Knowlesi*). Случаи заболевания зарегистрированы в Юго-Восточной Азии. Переносчики, комары *Anopheles*, распространены почти повсеместно, однако чаще всего встречаются в тропических регионах. Они размножаются в стоячих, хорошо прогреваемых

водоемах, где созданы все благоприятные условия – повышенная влажность и высокая температура воздуха. Именно поэтому малярию называли раньше «болотной лихорадкой». Однако летом также распространены в умеренных географических зонах вплоть до Арктики. Эти насекомые обычно не встречаются на высотах выше 2000-2500 метров над уровнем моря. Кровью питаются только самки; Они активны вечером и ночью, поэтому профилактика комариных укусов в это время особенно актуальна [11]. Жизненный цикл комара рода *Anopheles*. Время развития от яйца до взрослой особи зависит от вида комара и температуры окружающей среды и колеблется от 7 дней при средней температуре 31°C до 20 дней при 20°C. Продолжительность жизни зависит от вида комара, температуры, влажности окружающей среды и др. естественных врагов. Если температура поднимется выше 35°C или влажность упадет ниже 50%, срок значительно сократится. Средняя продолжительность жизни самки комара при благоприятных условиях составляет 10-14 дней, отдельные особи доживают до 3-4 недель.

Самки *Anopheles* питаются кровью теплокровных животных, а самцы – соками растений. После совокупления взрослые самки вылетают на корм, чтобы обеспечить развитие яиц в яичниках. Высасывание крови, достаточной для кладки яиц, должно занять около 20 минут, что позволит потревоженной самке повторить атаку и заразить сразу несколько человек. Самки вылетают на корм вечером или ночью (некоторые виды с 19:00 до 21:00, другие с полуночи до 3 часов ночи), дальность их полета от 3 до 30 км. Переваривание крови и созревание яиц завершаются через 3–6 дней, причем самка откладывает икру на поверхность свежего водоема или водных растений. После укладки цикл можно повторить до 10 раз. Через 2-3 дня из яиц вылупляются личинки. После трёхкратной линьки они превращаются в куколок. Через 2-3 дня из куколки выходит взрослый комар и в это время не питается никакой пищей.

Следует отметить, что для двух форм малярийного плазмодия – *P. vivax* и *P. ovale* – характерно сохранение в печени спящих форм (гипнозоитов). Гипнозоиты активируются либо через 6–8 мес после первых проявлений, что характерно для штаммов с коротким инкубационным периодом, либо через 10–14 мес (или позже, до 3 лет), что наблюдается у штаммов с длительным инкубационным периодом. Именно гипнозоиты вызывают отдаленные рецидивы после первичных проявлений (при трехдневной малярии – до 5 лет, при овальной малярии – до 3 лет) или при первичных приступах малярии с длительной инкубацией, что требует применения препаратов, направленных на тканевые формы паразитов [3], [4], [5], [12], [13].

Патогенез и иммунитет

Заражение малярией происходит после укуса комара *Anopheles*, зараженного паразитами *Plasmodium* в виде спорозоитов, попадающих в кровь. Спорозоиты мигрируют в печень и беспорядочно размножаются в течение следующих 7-10 дней. Это время считается инкубационным периодом без каких-либо симптомов заболевания. Затем паразиты вылупляются из клеток печени в виде мерозоитов и в пузырьках достигают капилляров легких. Везикулы в конечном итоге разрушаются в капиллярах и выделяют мерозоиты, которые проникают в эритроциты и размножаются в них. Когда клетки крови лопаются из-за переполненности, паразиты проникают в большее количество эритроцитов.

Клиническими симптомами этого периода являются фебрильная лихорадка, которая сопровождается разрывом инфицированных эритроцитов и выходом из них паразитов. В некоторых инфицированных клетках крови мерозоиты развиваются не случайным образом, а развиваются в половые формы (гаметоциты), которые циркулируют в кровотоке и повторно захватываются при укусе комаров. Гаметоциты, захваченные комарами, развиваются в зрелые зародышевые клетки (гаметы) и после цикла развития попадают в слюнные железы комара. Цикл заражения человека начинается снова, когда комар кусает другого человека.

Как уже говорилось, симптомы заболевания связаны с разрывом инфицированных эритроцитов и выделением малярийных токсинов, которые активируют мононуклеары периферической крови и стимулируют выброс цитокинов. Считается, что баланс между воспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами, факторами роста и эффекторными молекулами определяет тяжесть заболевания. Исследования показали повышенные уровни интерлейкина (IL)-1B, IL6, IL8 и фактора некроза опухоли на поздних и тяжелых стадиях.

Малярийная инфекция сопровождается падением концентрации витамина А в сыворотке крови от ≥ 120 до ≤ 70 мкмоль/л. Было показано, что *P. falciparum* избирательно поглощает витамин А из тканей хозяина. Избирательное поглощение витамина А было продемонстрировано Ю. Мизуно в исследовании, в котором стандартный изолят паразита культивировали с меченым витамином А в концентрациях витамина, обычно присутствующих в сыворотке человека. Меченый витамин А накапливается у паразитов в зависимости от степени паразитемии. Считается, что симптомы малярии вызваны эндогенной формой токсичности витамина А, вызываемой паразитами после их выведения из печени. Согласно этой гипотезе, паразиты высвобождаются из печени, наполненной витамином А, и используют его в качестве дестабилизатора клеточной мембраны, проникая в эритроциты, вызывая гемолиз и анемию. Другие симптомы заболевания — лихорадка, головная боль, мышечная боль, желудочно-кишечные симптомы, судороги, кома, респираторный дистресс-синдром и ретинопатия — также могут быть следствием вызванной паразитами интоксикации витамином А в головном мозге и других органах вследствие транспорта эритроцитов и выделение токсичных доз витамина А. Следует отметить, что в низких концентрациях ретиноиды действуют как факторы роста, а в высоких — прооксидантные, цитотоксические, мутагенные и тератогенные элементы, особенно когда они не связаны с белком [3], [7], [9], [15].

Иммунитет против малярии нестерилен, видоспецифичен и штаммоспецифичен. Иммунный ответ сложен, включает гуморальный и клеточный компоненты, развивается постепенно от атаки к атаке и может обеспечить самовосстановление. Постоянный контакт с возбудителем в эндемичных районах обеспечивает поддержание иммунного ответа на уровне, не допускающем клинических проявлений. Когда люди, всегда проживавшие в эндемической зоне, покидают ее более чем на 2 года, их противомаларийный иммунитет практически ослабляется. Видовая и штаммовая специфичность может вызывать заражение несколькими видами или штаммами плазмодий одновременно или последовательно [2], [3], [14].

Клиническая картина, диагностика, лечение

Симптомы и признаки малярии могут появиться уже через 7 дней после заражения; Обычно это происходит через 10–21 день после укуса зараженного комара. У пациентов с неадекватной антибиотикотерапией инкубационный период может удлиниться. Редким исключением является длительный инкубационный период *P. falciparum*, который может длиться от 6 до 18 месяцев, а малярия, вызванная *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae*, может длиться до 12 месяцев до появления первых клинических признаков. Типичными симптомами малярии являются лихорадка, озноб, потливость, судороги (с холодным потом и тремором), головная боль, мышечные и суставные боли, общее недомогание, вялость, утомляемость, потеря аппетита (у детей старшего возраста и взрослых), дискомфорт в животе, диарея, тошнота и рвота, кашель (у детей раннего возраста), гепато- и спленомегалия. Почечная дисфункция при малярии возникает в результате гиповолемии, внутрисосудистого гемолиза, гемоглобинурии и секвестрации почечной сосудистой сети инфицированными эритроцитами, что может привести к острому тубулярному некрозу и острой почечной недостаточности. Острая почечная недостаточность, обусловленная малярией, обычно обратима и требует соответствующего лечения [4], [7].

Рецидивы малярии разделяют на ранние (до 3 мес) и поздние (через 3 мес). Различают клинические рецидивы, сопровождающиеся повышением температуры и соответствующей клинической картиной, и паразитарные рецидивы, в основе которых лежит появление возбудителя в крови у вполне здорового человека. По происхождению рецидивы бывают эритроцитарными (сохранение возбудителя в периферической крови после лечения с последующим рецидивом) и экзоэритроцитарными (появление возбудителя в крови вследствие персистенции в печени). Эритроцитарный тип рецидива характерен для *P. malariae*, экзоэритроцитарный тип характерен для *P. ovale* и *P. vivax*. К причинам рецидивов тропической малярии относятся: неадекватная терапия, резистентность возбудителя, сочетание противомаларийных препаратов с глюкокортикостероидами, тяжелый соматический фон. Устойчивость плазмодиев к фармакологическим препаратам является одной из основных проблем лечения тропической малярии. В настоящее время *P. falciparum* устойчив не только к хлорохину, но и к мефлохину, галофантрину и другим противомаларийным препаратам [1], [3].

При подозрении на малярию по клиническим признакам необходимо получить лабораторное подтверждение наличия малярийных паразитов в организме больного. Диагноз малярии можно поставить путем прямого обнаружения паразитов в мазке крови. Традиционно используют два типа мазков – тонкий и толстый (так называемая толстая капля). Тонкий мазок более специфичен и позволяет определить тип малярийного плазмодия, так как при этом виде исследования лучше сохраняется внешний вид паразита (форма его клеток). С помощью этого простого, но эффективного стандартного метода вы можете напрямую восстановить клетку плазмодия. Кроме того, обнаружение нуклеиновой кислоты паразита в крови с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) является надежным методом диагностики. Новые чувствительные иммунологические методы обнаружения антигенов плазмодий показали многообещающие результаты и облегчают индивидуальную диагностику малярии. Специфические антитела редко можно обнаружить с помощью серологических методов, но, если они присутствуют, они также могут способствовать успеху эпидемиологических скрининговых исследований. Прямая диагностика малярийной инфекции была и остается краеугольным камнем эффективного выявления и своевременного лечения малярии с 1880 года, когда французский армейский хирург А. Лаверан впервые выявил и описал малярийных паразитов в крови ряда солдат в Алжире. Стоит отметить, что при ранней диагностике в большинстве случаев рутинные анализы крови выявляют тромбоцитопению, анемию и снижение гематокрита без существенных изменений лейкоцитарной формулы [5], [10], [15], [16].

Выбор метода лечения больного малярией зависит от вида возбудителя с учетом его возможной резистентности к противомаларийным препаратам (при ввозе определение эндемического очага на основании анамнеза), клинической картины и тяжести заболевания и наличии осложнений. Лечение малярии включает постельный режим и медикаментозное лечение: этиотропную терапию, патогенетическую терапию, симптоматическую терапию.

Давайте посмотрим на самый важный элемент лечения малярии. Рекомендуются как можно раньше начать этиотропную терапию противомаларийными препаратами: аминохинолинами, хинолинметанолами или производными артемизинина. Существует ряд эффективных комбинированных препаратов против малярии, доказавших свою эффективность в клинической практике. Следует подчеркнуть, что отсрочка начала этиотропного лечения увеличивает риск летального исхода. Лечение следует начинать сразу после установления диагноза малярии. Если диагноз малярии не может быть подтвержден (отсутствие ПЦР и микроскопии или отрицательный результат теста, несмотря на сильный эпидемический анамнез), решение о начале эмпирической этиотропной терапии должно основываться на клинических симптомах. В большинстве случаев мазок крови или экспресс-тест на малярию, скорее всего, будут положительными. Однако нельзя исключить отрицательный результат при анализе мазка при типичных симптомах из-за секвестрации инфицированных эритроцитов. У пациентов, нуждающихся в эмпирической противомаларийной терапии, кровь следует собирать до начала лечения противомаларийными препаратами и продолжать поиск альтернативных диагнозов при наблюдении за пациентом.

Выбор химиотерапии малярии основывается на:

- дифференциация паразита (хотя первоначальное лечение не различается для каждого типа паразита, для эрадикации *P. ovale* и *P. vivax* назначают продленное дополнительное лечение примахином в течение 14 дней);
- характеристики пациента (возраст, беременность, сопутствующие заболевания, аллергия, сопутствующий прием препаратов);
- наличие или отсутствие рвоты (повторяющаяся рвота указывает на необходимость парентерального лечения).

Принципиально важно знать, что через 1 день после начала этиотропного лечения степень паразитемии должна снизиться на $\geq 25\%$ и на 3-й день не должна превышать 25% от исходного значения. Если паразитемия существенно не снижается через 48 часов после начала лечения, необходимо изменение препарата или схемы лечения.

В первые часы приема препарата больной должен находиться под наблюдением врача, поскольку у больных малярией часто возникает рвота в ответ на прием препарата. Лечение необходимо продолжать, а при невозможности приема энтеральных форм препарата необходимо перейти на парентеральные формы. Рвота является одной из наиболее частых причин неудачи лечения существующей малярии. Смазанная клиническая картина может привести к недооценке тяжести заболевания, уменьшению дозировки лекарств и, несмотря на химиотерапию, к ряду осложнений. Помимо проведения этиотропной терапии необходимо следить за реакцией организма на лечение и корректировать состояние больного, в частности психологическое состояние, функцию дыхания, диурез и этеричность кожи. Регидратация и нормализация водно-электролитного статуса должны быть неотъемлемой частью лечения. Если требуется купирование лихорадки, назначают жаропонижающие средства (парацетамол). Следует соблюдать осторожность при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и аспирина, поскольку они могут повысить риск почечной и печеночной недостаточности у больных малярией [4], [8].

Индивидуальная профилактика заболевания у населения эндемичных территорий состоит из химиопрофилактики и защиты от комаров (использование репеллентов, сеток от мух и др.). Прием химиотерапевтических препаратов начинается за 4-5 дней до въезда в район малярии и продолжается на протяжении всего пребывания там и, что особенно важно, в течение 4-6 недель после выезда из очага малярии. В эндемичных районах, где нет хлорохинрезистентной малярии, Делагил применяют в дозе 0,5 г в неделю. В районах, где риск заражения устойчивой к хлорохину малярией незначителен, применяют комбинацию Делагила с прогуанилом (Бигумал). В высокоэндемичных районах, где широко распространена тропическая малярия, устойчивая к хлорохину (Таиланд, Филиппины), применяют комбинацию мефлохина и доксициклина.

Ключевой задачей эффективной борьбы с малярией является преодоление диагностических трудностей в эндемичных районах для выявления паразитов у бессимптомных людей, которые представляют собой резервуары инфекции и могут ее передавать. Учитывая несомненное развитие методов диагностики в последние десятилетия, микроскопия по-прежнему остается наиболее широко используемым методом, несмотря на ее низкую чувствительность и специфичность при малярии [6], [9]. Более дорогостоящие методы исследования, такие как ПЦР, не могут быть включены в число методов скрининга, что благоприятствует разработке оптимальных во всех отношениях экспресс-тестов [7], [8].

Лечение тяжелой малярии:

При тяжелой, осложненной малярии больного необходимо перевести в отделение интенсивной терапии. Этиотропная терапия основана на парентеральном применении артезуната (артезунат) и хинина (хинин). В связи с риском органной недостаточности необходим контроль функций всех систем организма.

Основная тактика при тяжелой тропической малярии следующая:

1. Проведите быстрый медицинский осмотр, уделяя особое внимание уровню сознания, артериальному давлению, частоте и глубине дыхания, а также цвету кожи (оцените степень тяжести на основе приведенных выше критериев).
2. Перевести больного в отделение реанимации (по возможности).
3. Если паразитологическое обследование невозможно провести немедленно, терапию начинают на основании клинических данных, предварительно взяв мазки крови.
4. Противомаларийные препараты вводятся внутривенно. Если это невозможно, следует вводить соответствующие препараты внутримышечно или интравенно (свечи из артемизинина и его производных). Перейдите на пероральную терапию, как только пациент сможет глотать.
5. Рассчитайте дозу лекарства на килограмм массы тела больного, особенно у детей.
6. Обеспечьте хороший уход, особенно когда пациент находится без сознания.
7. Контролировать водный баланс при планировании внутривенных инфузий, так как гипер- и гипогидратация опасны.
8. Определить гликемию и настроить мониторинг уровня сахара в крови (риск гипогликемии). Если определить уровень сахара в крови невозможно, вводят глюкозу.
11. Осмотр глазного дна (офтальмоскопия). Отек диска зрительного нерва является противопоказанием к диагностической люмбальной пункции.
12. Исключить другие причины комы (менингит – по результатам люмбальной пункции).
13. Определить, имеются ли другие осложнения и сопутствующие инфекции.
14. Контролировать диурез и следить за цветом мочи (появление темной мочи – гемоглобинурия, олигурия – острая почечная недостаточность).
15. Контролировать температуру тела (желательно ректально), частоту и глубину дыхания, артериальное давление, уровень сознания и другие функции организма. Данное наблюдение позволяет определить возникновение поздних осложнений: гипогликемии, метаболического ацидоза, отека легких и шока.
16. Уменьшите гипертермию (>39°C), обдувая вентилятором и протирая влажной губкой. При необходимости используйте парацетамол в качестве жаропонижающего средства.
17. При развитии шока соберите кровь на стерильность и сделайте посев крови, но начните антибиотикотерапию, не дожидаясь результатов.
18. Контролировать клинический и паразитологический ответ на терапию и периодически исследовать мазки крови.
19. Проводить регулярный контроль гематокрита, гемоглобина, глюкозы, мочевины, креатинина и электролитов.
20. Избегайте назначения препаратов, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений (аспирин, кортикостероиды).
21. Удалите мочевой катетер, как только в нем отпадет необходимость или если у пациента разовьется анурия.
22. Обрабатывать наружные поверхности внутривенных катетеров йодом и спиртом не реже двух раз в день.

В случаях тяжелой малярии следует немедленно начать внутривенное лечение противомалярийными препаратами. Артесунат вводят в дозе 2,4 мг/кг в вену или мышцу при поступлении пациента, затем через 12 и 24 часа, а затем один раз в сутки. Хинин вводят при поступлении больного в дозе 20 мг/кг в вену (капельно в течение 4 часов) или в мышцу, затем по 10 мг/кг каждые 8 часов. Хинин назначают внутримышечно в переднелатеральную область бедра, дозу делят пополам и вводят в симметричные участки. Первоначальную дозу хинина не следует применять пациентам, принимавшим хинин, хинидин или мефлохин в течение предшествующих 12 часов. Как только состояние больного позволит, необходимо перевести его на пероральный прием препаратов по схемам неосложненной малярии [5], [10].

Профилактические мероприятия

Предотвращение развития малярии у неиммунизированных лиц, посещающих эндемичные районы, преследует две цели:

- защита от укусов насекомых;
- химиопрофилактика.

Прежде всего, необходимо ознакомить людей, находящихся в малярийной зоне, с основными принципами защиты от малярии:

- иметь информацию о степени риска, инкубационном периоде, возможности отдаленной вспышки заболевания и основных симптомах малярии;
- избегать укусов комаров, особенно между сумерками и рассветом.
- по возможности проводить химиопрофилактику малярии;
- немедленно обратиться за медицинской помощью, если температура вашего тела повышается через неделю или более после прибытия в район малярии и в течение 6 месяцев после возвращения.

Защита от укусов комаров включает использование индивидуальных средств от насекомых и защитных сеток, пропитанных перметрином, над спальным местом. Это очень важный и эффективный способ предотвратить заражение малярией.

Химиопрофилактика малярии. Прежде всего, необходимо осознавать, что нет и не может быть химиопрофилактического режима, гарантирующего абсолютную защиту. Но правильно подобранная схема приема лекарств предотвращает тяжелый вариант малярии. Препараты химиопрофилактики малярии не предотвращают заражение человека, но предотвращают размножение паразитов в эритроцитах после завершения цикла развития плазмодий в гепатоцитах и блокируют появление клиники.

Противомалярийные препараты следует принимать за 1 день–2 недели до поездки в район малярии, чтобы вы могли обратиться к специалисту в случае возникновения каких-либо побочных эффектов. На протяжении всего пребывания в эндемичной зоне рекомендуется продолжать прием лекарственных препаратов (в зависимости от препаратов) для поддержания адекватного уровня защиты в организме и предотвращения клинических проявлений малярии с коротким инкубационным периодом (не менее недели). После возвращения из эндемичных районов необходимо продолжать прием противомалярийных препаратов в течение следующих 4 недель. Исключение составляет атоваквон-прогуанил, который из-за особенностей механизма действия на плазмодии принимается только в течение недели после возвращения домой.

Всегда следует иметь в виду поздние проявления малярии *P. ovale* и *P. vivax* при заражении штаммами с более длительным инкубационным периодом (однако профилактика гематошизотропными препаратами не приводит к элиминации гепатоцитов в печени).

Выбор противомалярийных препаратов основан на определении риска заражения (особенно хлорохинрезистентными штаммами *P. falciparum*) в различных географических регионах, выявлении противопоказаний, оценке потенциальной токсичности препарата и его доступности.

Подбор препаратов для профилактики осуществляет специалист с учетом состояния здоровья пациента:

- возраст и масса тела;
- лекарственная аллергия;
- беременность и кормление грудью;
- прием лекарств от хронических заболеваний;
- данные физикального обследования (состояние кожи (псориаз), состояние сердечно-сосудистой системы, наличие нарушений функции печени и почек);
- наличие эпилептических припадков;
- предстоящая вакцинация.

До, вовремя и после возвращения из эндемичного по малярии региона информация о необходимости приема лекарств обязательна.

Варианты первоначальной неотложной помощи при устойчивом к хлорохину *falciparum* следует рассматривать в следующих ситуациях:

- если пациент не переносит мефлохин;
- при использовании неоптимального режима дозирования;
- ограниченный доступ к медицинской помощи в некоторых странах [16].

Заключение

Малярия была и остается одним из самых опасных заболеваний, поражающих человека. Заболевание вызывают микроскопические паразиты, называемые *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* и *Plasmodium ovale*. Существуют две группы риска заражения малярией: беременные женщины и дети. Ежегодно малярией заражаются 250,600 миллионов человек. В целом за последние три года резко возросла заболеваемость малярией. Подавляющее большинство случаев зарегистрировано в Африке. Малярия является пятой по значимости причиной

смертности. Ежегодно от него умирают более 600 000 человек. В перспективе возможно улучшение условий развития возбудителя малярии на всей территории европейской части России, что будет проявляться в повышении эффективных температур в год, достаточных для развития возбудителя, продление сезона передачи малярии и расширение территории с высокой вероятностью передачи малярии на север. В Московском регионе также повысится вероятность передачи инфекции и ее интенсивность. Проблема завозных случаев остается нерешенной. Зачастую диагностика становится затруднительной и требует привлечения специалистов, которых, к сожалению, в нашей стране недостаточно. Поэтому актуальными задачами системы здравоохранения Российской Федерации являются своевременная диагностика малярии врачами, информирование российских граждан, выезжающих в эндемичные территории, о мерах профилактики малярии, регистрация и закупка эффективных противомалярийных препаратов для лечения больных малярией и их химиопрофилактика.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Азнабаева Л.М., Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Российская Федерация
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.20.1>

Conflict of Interest

None declared.

Review

Aznabaeva L.M., Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.139.20.1>

Список литературы / References

1. Баранова А.М. Клиническая настороженность к завозной малярии: прививные случаи и смертельные исходы в России / А.М. Баранова, В.П. Сергиев Т.М. Гузеева [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7. — № 4. — С. 97-101.
2. Новак К.Е. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа / К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, А.Г. Дьячкова // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 79. — № 1. — С. 91-99.
3. Баранова А.М. Смертельные исходы от тропической малярии в России (2013-2017 гг.) / А.М. Баранова, Т.М. Гузеева, Т.Н. Иванова [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2017. — № 3. — С. 36-40.
4. Goldman-Yassen A.E. Higher Rates of Misdiagnosis in Pediatric Patients versus Adults Hospitalized with Imported Malaria / A.E. Goldman-Yassen, V.K. Mony, P.M. Arguin [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2016. — № 32 (4). — P. 227-231.
5. Mace K.E. Malaria Surveillance – United States, 2016 / K.E. Mace, P.M. Arguin, N.W. Lucchi [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* — 2019. — № 68 (5). — P. 1-35.
6. Cowman A.F. Malaria: Biology and Disease / A.F. Cowman, J. Healer, D. Marapana [et al.] // *Cell.* — 2016. — № 167 (3). — P. 610-624.
7. Клинические рекомендации. Малярия у взрослых // Национальное общество инфекционистов. — 2014. — 54 с.
8. Guidelines for the Treatment of Malaria. Third edition / WHO. — Geneva, 2015. — 317 p. — URL: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> (accessed: 24.07.2019).
9. Попов А.Ф. Лечение малярии (лекция) / А.Ф. Попов // Журнал инфектологии. — 2014. — № 6 (1). — С. 5-12.
10. Малярия. Паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: руководство для врачей / Под ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. — СПб.: Фолиант, 2016. — С. 172-205.
11. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению малярии в Вооруженных Силах Российской Федерации // Министерство обороны Российской Федерации Главное военно-медицинское управление МО РФ. — 2019. — 92 с.
12. Сергиев В.П. Проблемы клинической диагностики и лечения *P. falciparum* – малярии в Российской Федерации / В.П. Сергиев, А.М. Баранова, Г.М. Кожевникова [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2018. — Т. 90. — № 11. — С. 4-8.
13. Gilbert D.N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019 / D.N. Gilbert, H.F. Chambers, G.M. Eliopoulos [et al.] — Sperryville, 2019. — 268 p. — URL: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/sanford-guide-to-antimicrobial-therapy-mobile/> (accessed 24.06.2019).
14. Лобан К.М. Малярия / К.М. Лобан, Е.С. Полозок. — М.: Медицина, 1983. — 224 с.
15. Усков А.Н. Молекулярно-генетические механизмы вирулентности *Plasmodium falciparum* и патогенеза тропической малярии / А.Н. Усков, В.Ю. Кравцов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2018. — Т. 10. — № 3. — С. 23-30.
16. СанПиН 3.2.3215-14. Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации: утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 августа 2014 г. — № 50.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Baranova A.M. Klinicheskaja nastorozhennost' k zavoznoj maljarii: privivnye sluchai i smertel'nye ishody v Rossii [Clinical Alertness to Imported Malaria: Vaccinated Cases and Deaths in Russia] / A.M. Baranova, V.P. Sergiev T.M. Guzeeva [et al.] // *Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. — 2018. — Vol. 7. — № 4. — P. 97-101. [in Russian]

2. Novak K.E. Jepidemiologicheskie i kliniko-laboratornye osobennosti techenija zavoznyh sluchaev maljarii na territorii Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga [Epidemiological and Clinical and Laboratory Features of the Course of Imported Malaria Cases in the North-Western Federal District] / K.E. Novak, E.V. Jesaulenko, A.G. D'jachkova // Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. — 2017. — Vol. 79. — № 1. — P. 91-99. [in Russian]
3. Baranova A.M. Smertel'nye ishody ot tropicheskoj maljarii v Rossii (2013-2017 gg.) [Deaths from Tropical Malaria in Russia (2013-2017)] / A.M. Baranova, T.M. Guzeeva, T.N. Ivanova [et al.] // Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. — 2017. — № 3. — P. 36-40. [in Russian]
4. Goldman-Yassen A.E. Higher Rates of Misdiagnosis in Pediatric Patients versus Adults Hospitalized with Imported Malaria / A.E. Goldman-Yassen, V.K. Mony, P.M. Arguin [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care.* — 2016. — № 32 (4). — P. 227-231.
5. Mace K.E. Malaria Surveillance – United States, 2016 / K.E. Mace, P.M. Arguin, N.W. Lucchi [et al.] // *MMWR Surveill Summ.* — 2019. — № 68 (5). — P. 1-35.
6. Cowman A.F. Malaria: Biology and Disease / A.F. Cowman, J. Healer, D. Marapana [et al.] // *Cell.* — 2016. — № 167 (3). — P. 610-624.
7. Klinicheskie rekomendacii. Maljarija u vzroslyh [Clinical Recommendations. Malaria in Adults] // Nacional'noe obshchestvo infekcionistov [National Society of Infectious Diseases]. — 2014. — 54 p. [in Russian]
8. Guidelines for the Treatment of Malaria. Third edition / WHO. — Geneva, 2015. — 317 p. — URL: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> (accessed: 24.07.2019).
9. Popov A.F. Lechenie maljarii (lekcija) [Treatment of Malaria (lecture)] / A.F. Popov // Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. — 2014. — № 6 (1). — P. 5-12. [in Russian]
10. Maljarija. Parazitarnye bolezni. Protozoozy i gel'mintozy: rukovodstvo dlja vrachej [Malaria. Parasitic Diseases. Protozoa and Helminthiasis: A guide for doctors] / Ed. by V.P. Sergieva, Ju.V. Lobzina, S.S. Kozlova. — SPb.: Foliant, 2016. — P. 172-205. [in Russian]
11. Metodicheskie rekomendacii po profilaktike, diagnostike i lecheniju maljarii v Vooruzhennyh Silah Rossijskoj Federacii [Methodological Recommendations for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Malaria in the Armed Forces of the Russian Federation] // Ministry of Defense of the Russian Federation Main Military Medical Directorate of the Ministry of Defense of the Russian Federation. — 2019. — 92 p. [in Russian]
12. Sergiev V.P. Problemy klinicheskoj diagnostiki i lechenija *P. falciparum* – maljarii v Rossijskoj Federacii [Problems of Clinical Diagnosis and Treatment of *P. falciparum* – Malaria in the Russian Federation] / V.P. Sergiev, A.M. Baranova, G.M. Kozhevnikova [et al.] // *Terapevticheskij arhiv [Therapeutic Archive]*. — 2018. — Vol. 90. — № 11. — P. 4-8. [in Russian]
13. Gilbert D.N. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019 / D.N. Gilbert, H.F. Chambers, G.M. Eliopoulos [et al.] — Sperryville, 2019. — 268 p. — URL: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/sanford-guide-to-antimicrobial-therapy-mobile/> (accessed 24.06.2019).
14. Loban K.M. Maljarija [Malaria] / K.M. Loban, E.S. Polozok. — M.: Medicina, 1983. — 224 p. [in Russian]
15. Uskov A.N. Molekuljarno-geneticheskie mehanizmy virulentnosti Plasmodium falciparum i patogenez tropicheskoj maljarii [Molecular Genetic Mechanisms of Plasmodium Falciparum Virulence and Pathogenesis of Tropical Malaria] / A.N. Uskov, V.Ju. Kravcov [et al.] // Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. — 2018. — Vol. 10. — № 3. — P. 23-30. [in Russian]
16. SanPiN 3.2.3215-14. Profilaktika parazitarny`x boleznej na territorii Rossijskoj Federacii [Prevention of Parasitic Diseases in the Territory of the Russian Federation]: approved by Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated August 22, 2014. — № 50. [in Russian]