

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

М. А. ИВАНОВА, И. А. КАРПОВ

МАЛЯРИЯ

Учебно-методическое пособие

2-е издание, переработанное



Минск БГМУ 2013

УДК 616.936 (075.8)
ББК 55.144 я73
И18

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
учебно-методического пособия 26.12.2012 г., протокол № 4

Рецензенты: асс. каф. инфекционных болезней Белорусской медицинской академии последипломного образования Н. М. Шавлов; доц. каф. детских инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета А. А. Астапов

Иванова, М. А.

И18 Малярия : учеб.-метод. пособие / М. А. Иванова, И. А. Карпов. – 2-е изд., перераб. – Минск : БГМУ, 2013. – 40 с.

ISBN 978-985-528-885-6.

Содержит описание жизненного цикла возбудителя, эпидемиологии, этиологии, патогенеза, клинических проявлений, осложнений, диагностики и лечения малярии. Представлены принципы назначения противомалярийной терапии и профилактики данного заболевания. Первое издание вышло в 2005 году.

Предназначено для студентов 4-6-го курсов всех факультетов, врачей-интернов.

УДК 616.936 (075.8)
ББК 55.144 я73

ISBN 978-985-528-885-6

© Иванова М. А., Карпов И. А., 2013
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2013

ВВЕДЕНИЕ

В современной истории человечества нет заболевания, которое в такой степени влияло бы на все сферы жизни целых регионов земного шара, как малярия. Являясь одной из основных проблем здравоохранения многих государств, поражая самые работоспособные и перспективные слои населения, малярия негативно влияет на экономическое, социальное и культурное развитие стран, создает серьезные трудности для освоения малообжитых районов. В последние годы в глобальной борьбе с малярией основной упор делается не на ликвидацию инфекции, а на противостояние ей.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Малярия — трансмиссивная паразитная инфекция, передающаяся от человека к 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. Глобальное распространение малярии представлено на рис. 1.

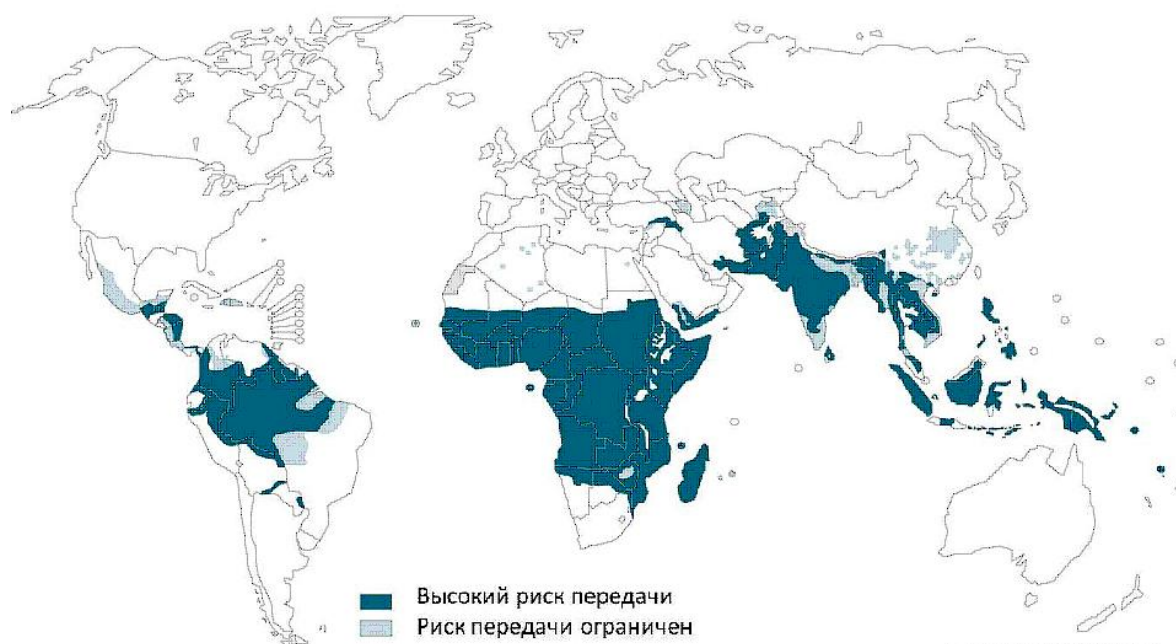


Рис. 1. Распространение малярии (2010 г.)

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.

Однако риск инфицирования различен в разные сезоны даже на территории площадью несколько квадратных километров. В городах вероятность заражения намного меньше, чем в сельской местности. Наиболее интенсивный тип передачи характерен для Африки.

Страны малярийной зоны. В табл. 1 указаны страны мира, где регистрируется эндемичная малярия. В некоторых из них болезнь встречается только в ограниченных областях, в большинстве государств ярко выражена сезонность.

Таблица 1

**Страны, где регистрируется малярия
(International travel and health: situation as on 1 January 2010, WHO)**

Азербайджан*	Исламская Республика Иран	Парагвай*
Алжир*	Йемен	Перу
Ангола	Камбоджа	Республика Корея*
Аргентина*	Камерун	Российская Федерация*
Армения*	Кабо-Верде (Республика Острова Зеленого Мыса)	Руанда
Афганистан	Кения	Сан-Томе и Принсипи
Багамы	Кыргызстан*	Саудовская Аравия
Бангладеш	Китайская Народная Республика	Свазиленд
Белиз	Колумбия	Сенегал
Бенин	Коморы	Сирийская Арабская Республика*
Боливия	Кот-д'Ивуар	Объединенная Республика Танзания
Ботсвана	Лаосская Народно-Демократическая Республика*	Соломоновы Острова
Бразилия	Коста-Рика	Сомали
Буркина-Фасо	Кот-д'Ивуар	Судан
Бурунди	Лаосская Народно-Демократическая Республика	Суринам
Бутан	Либерия	Сьерра-Леоне
Вануату	Мавритания	Таджикистан
Венесуэла	Мадагаскар	Таиланд
Вьетнам	Майотта	Того
Габон	Малави	Туркменистан*
Гаити	Малайзия	Турция *
Гамбия	Мали	Восточный Тимор
Гана	Мексика	Уганда
Гватемала	Мозамбик	Узбекистан *
Гвиана	Мьянма	Филиппины
Гвинея	Намибия	Французская Гвиана
Гвинея-Бисау	Непал	Центральноафриканская Республика
Гондурас	Нигер	Чад
Грузия*	Нигерия	Шри-Ланка
Демократическая Республика Конго	Никарагуа	Эквадор
Джибути	Оман	Экваториальная Гвинея
Доминиканская Республика		Эритрея
Египет		
Замбия		

Зимбабве Индия Индонезия Ирак*	Пакистан Панама Папуа – Новая Гвинея	Эфиопия Южно-Африканская Республика Ямайка
---	--	---

* Риск только для *P. vivax*.

Экономическая и политическая нестабильность во многих из эндемичных областей привела к возрождению малярии в странах, где заболевание было контролируемым.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудитель малярии относится к простейшим одноклеточным организмам рода *Plasmodium*, в организме человека размножается только в двух видах клеток: гепатоцитах (на стадии спорозойта) и эритроцитах (на стадии мерозойта). Цикл развития включает половой путь в организме самки комара рода *Anopheles* и бесполой — в организме позвоночных и беспозвоночных животных. Тропность к определенным клеткам определяется лиганд-рецепторным взаимодействием поверхностных молекул паразита и клеток хозяина.

У человека заболевание вызывают четыре вида малярийного плазмодия (соответственно, выделяют четыре формы малярии):

- *Plasmodium vivax* (трехдневная малярия, или *vivax*-малярия), широко распространенный во всем мире (до 43 % случаев);
- *Plasmodium falciparum* (тропическая малярия, или *falciparum*-малярия), широко распространенный во всем мире (до 50 % случаев); при отсутствии лечения заболевание быстро прогрессирует вплоть до смерти;
- *Plasmodium ovale* (овале-малярия) — относительно редкое заболевание, встречающееся в Западной Африке (около 1 % случаев);
- *Plasmodium malariae* (четырёхдневная малярия) — бессимптомное длительно персистирующее заболевание с низким уровнем паразитемии, довольно широко распространенное во всем мире (до 7 % случаев).

Возможно заражение человека обезьяньими видами малярийного плазмодия (*Plasmodium knowlesi*). Случаи регистрируются в Юго-Восточной Азии.

Переносчики — комары рода *Anopheles* — наиболее часто встречаются в тропических регионах, однако они распространены и в умеренных географических зонах вплоть до Арктики в летний период. Как правило, эти насекомые не встречаются на высоте более 2000–2500 метров над уровнем моря. Кровью питаются только самки, они активны вечером и ночью, поэтому профилактика укуса комаров актуальна именно в этот период времени.

Жизненный цикл комара рода *Anopheles*. Время развития от яйца до взрослой особи зависит от вида комара, температуры окружающей среды и занимает от 7 дней при средней температуре 31 °С до 20 дней при 20 °С. Продолжительность жизни зависит от вида комара, температуры, влажности среды, природных врагов. При повышении температуры более 35 °С или снижении влажности менее 50 % период жизни резко уменьшается. Средняя продолжительность жизни самки комара при благоприятных условиях — 10–14 дней, некоторые особи живут до 3–4 недель.

Самки *Anopheles* питаются кровью теплокровных животных, самцы — соком растений. Взрослые самки после копуляции вылетают на кормление, чтобы обеспечить развитие яиц в яичниках. Насасывание крови, достаточное для одной кладки яиц, должно длиться около 20 минут, поэтому потревоженная самка повторяет нападение и может заразить за один вылет несколько человек. На кормежку самки вылетают в вечернее или ночное время (одни виды с 19:00 до 21:00, другие — с 24:00 до 03:00), дальность их полета составляет от 3 до 30 км. Переваривание крови и созревание яиц завершается через 3–6 дней, и самка делает кладку яиц на поверхность пресного водоема или водные растения. После кладки цикл может повторяться до 10 раз. Через 2–3 дня из яиц появляются личинки. После трехкратной линьки они превращаются в куколок. Спустя 2–3 дня из куколки, которая в этот период не питается, появляется взрослый комар.

Рассматривать вопросы и проблемы диагностики и лечения малярии невозможно без знания цикла развития возбудителя (рис. 2).

При укусе в желудок комара вместе с кровью попадают гаметоциты — половые формы малярийного плазмодия. Эритроциты, содержащие возбудителя на других стадиях развития, перевариваются в желудке комара вместе с паразитом. Женский гаметоцит после разрушения оболочки пораженного эритроцита превращается в макрогамету, мужской разделяется на 4–8 микрогамет. Происходит слияние макро- и микрогамет в зиготу, которая внедряется в стенку желудка в виде оокинеты, созревает до ооцисты с последующим делением и образованием спорозоитов, которые накапливаются в слюнных железах комара. При кровососании спорозоиты (10–100 за время питания комара) вместе со слюной комара (которая является природным антикоагулянтом и анестетиком) попадают в кровь человека. Спорозоиты имеют удлинненную форму, размеры 10–15 мкм в длину и около 1 мкм в толщину. Кратковременная паразитемия (несколько минут – час) завершается проникновением возбудителя в гепатоциты.

Спорозоиты проникают в гепатоциты благодаря наличию на поверхности специфического протеина (т. е. лиганда), который связывается только со специфическим рецептором гепатоцитов. В клетках печени плазмодий растет (трофозоиты), делится простым делением (шизонты) и накапливается (мерозоиты). Развитие плазмодия в гепатоцитах (тканевая

шизогония) заканчивается выходом в кровь большого количества мерозоитов (до 40 тысяч при тропической малярии из одного шизонта).

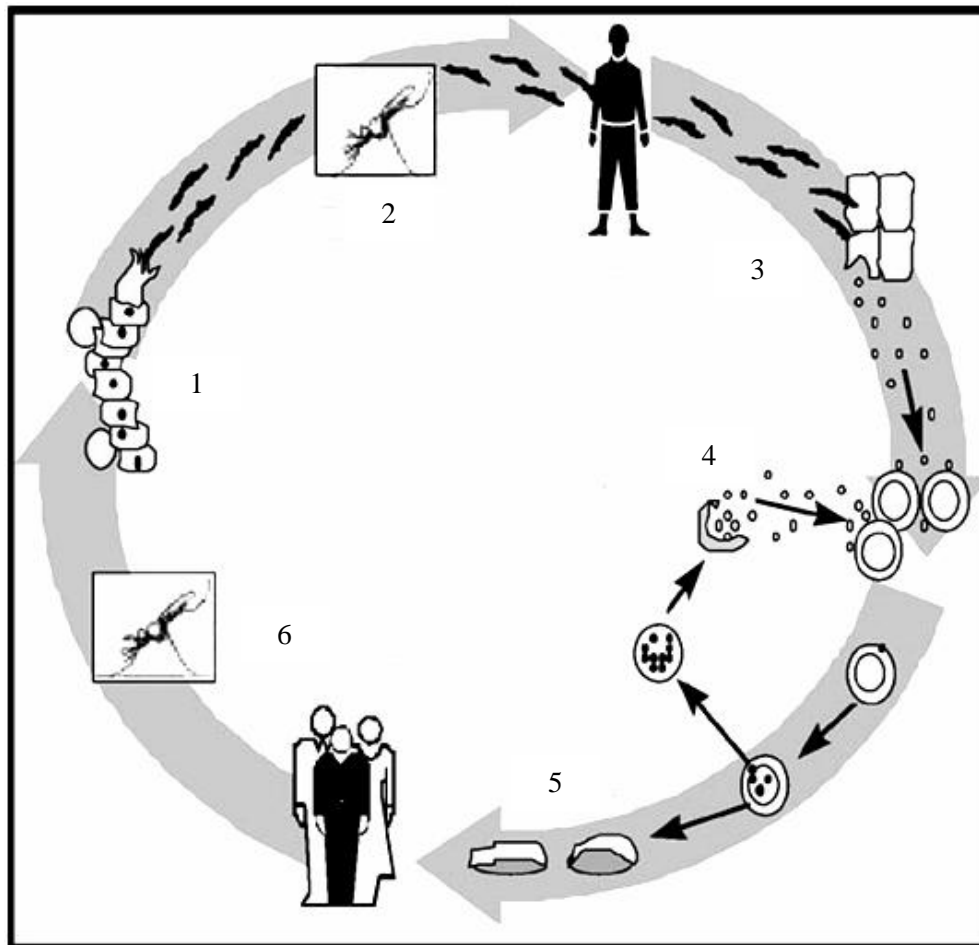


Рис. 2. Цикл развития возбудителя малярии:

1 — спорозоиты в желудке и слюнных железах комара; 2 — передача спорозоитов при укусе самки *Anopheles*; 3 — экзоэритроцитарная шизогония (клетки печени); 4 — эритроцитарная шизогония (циклический процесс); 5 — гаметоциты — половые клетки; 6 — гаметоциты попадают в желудок комара после засасывания крови

Следует отметить, что для двух форм малярийного плазмодия — *P. vivax* и *P. ovale* — характерно сохранение в печени дремлющих форм (гипнозоиты). Гипнозоиты активизируются либо через 6–8 месяцев после первичных проявлений, что характерно для штаммов с короткой инкубацией, либо через 10–14 месяцев (или позже, вплоть до 3 лет), что наблюдается у штаммов с длительной инкубацией. Именно гипнозоиты обуславливают отдаленные рецидивы после первичных проявлений (при трехдневной малярии — до 5 лет, при овале-малярии — до 3 лет) или первичные приступы при малярии с длительной инкубацией, что требует применения препаратов, действующих на тканевые формы паразитов.

Тканевая шизогония не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями. Вышедшие в кровь мерозоиты внедряются в эритроциты,

и начинается процесс эритроцитарной шизогонии. Мерозоит растет, превращаясь в трофозоит (кольцевидный, а затем амебовидный), и делится (шизонт). Плазмодии в процессе роста и развития используют в качестве метаболического пластического субстрата гемоглобин и другие белки эритроцитов. Конечным продуктом является токсичный пигмент гемозоин. Энергетическим источником для паразитов служит глюкоза. Они метаболизируют ее в 70 раз интенсивнее, чем эритроциты человека, обуславливая гипогликемию и лактацидоз. Малярийные плазмодии вызывают лизис инфицированных и неинфицированных эритроцитов, подавляют гемопоэз, усиливают селезеночный клиренс эритроцитов, что ведет к анемии, тромбоцитопении, гепатоспленомегалии. В результате деления шизонта возникают мерозоиты (8–32, в зависимости от вида возбудителя), разрушающие эритроцит и через несколько минут проникающие в другие эритроциты. Один цикл развития паразита занимает примерно 72 часа для *P. malariae* и 48 часов для остальных видов возбудителя.

Эритроцитарная шизогония обуславливает клиническую картину малярии, причем активизация иммунитета способствует снижению уровня паразитемии и элиминации возбудителя. При эритроцитарной шизогонии (на 3–4-м цикле простого деления) в результате мейоза образуются также гаметы с гаплоидным набором хромосом, имеющие решающее значение для инфицирования комара и передачи заболевания. Однако они не обуславливают явных клинических проявлений болезни. Морфологические особенности эритроцитарных бесполой и половых форм плазмодиев позволяют проводить **дифференциальный диагноз** разных видов возбудителей малярии в препаратах крови — в толстой капле и тонком мазке. *При *P. falciparum* в периферической крови в отличие от остальных видов возбудителей малярии обнаруживаются, в основном, кольцевидные стадии трофозоитов и взрослые гаметоциты.* Остальные стадии этого вида возбудителя проходят развитие в капиллярах внутренних органов и попадают в периферическую кровь преимущественно при злокачественном течении тропической малярии.

Признаки variability возбудителей различных видовых форм малярии представлены в табл. 2, составленной на основании данных разных исследователей.

Таблица 2

Характеристика возбудителей малярии

Признак	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Продолжительность существования вида, миллионы лет	30	30 (?)	60	2.5
Минимальная продолжительность цикла спорогонии в организме комара, дни	7	16	30–35	8–10

Признак	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>
Продолжительность экзоэритроцитарного цикла — препатентный период, дни	6–8*	9*	12–16	5,5–6
Продолжительность инкубационного периода, дни	13 (12–17) или до 6–12 месяцев	17 (16–18) или более	28 (18–40) или более	12 (9–14)
Время появления зрелых гаметоцитов после появления бесполой формы, дни	0–5	5	5–23	8–15
Продолжительность бесполой шизогонии, часы	48	48	72	48
Среднее число мерозоитов в тканевом шизонте	10 000	15 000	2 000	40 000
Число мерозоитов в эритроцитарном шизонте	8–16	8–16	8	12–36
Продолжительность периода инфективности гаметоцитов	Несколько часов	Несколько часов	Несколько часов	3–14 дней
Длительность инфекции, годы	2–8	1–5	4–53	1–4
Средняя плотность паразитемии, мл	20 000	9 000	6 000	200 000–500 000
Летальность	Редко	Редко	Редко	1 % (при эпидемиях 3–5 %)

*За исключением популяций с длительной (несколько месяцев) инкубацией.

Из таблицы видно, что при трех-, четырехдневной малярии и овале-малярии нет смысла проводить курс лечения на уничтожение гамет, в то время как длительно живущие гаметы *P. falciparum* подлежат в ряде случаев направленной химиотерапии.

ПАТОГЕНЕЗ (ТРОПИЧЕСКАЯ МАЛЯРИЯ)

Проникая в эритроциты, малярийные плазмодии модифицируют их, приспособляя к собственному циклу жизни. Структурные и функциональные изменения играют основную роль в патофизиологии малярии у человека. Клеточная мембрана эритроцитов становится проницаемой для метаболитов с малой молекулярной массой, что обеспечивает паразитарный метаболизм. На поверхности инвазированных эритроцитов в период стадии трофозойта и шизонта появляются особые уплотнения мембраны. Эти уплотнения — результат «экспорта» белков *P. falciparum* в эритроцитарную мембрану. Модифицированные таким образом эритро-

циты приобретают способность адгезироваться к эндотелиоцитам капилляров и посткапиллярных венул головного мозга, сердца, легких, почек, кишечника, плаценты. Цитоадгезия ведет к секвестрации крови в центральном сосудистом русле, что создает выгодные для метаболизма паразита условия микроаэрации, но невыгодные для хозяина условия гипоксии и ее последствий. Секвестрация также позволяет паразитам избегать селезеночного клиренса. Молекулярные механизмы цитоадгезии основаны на образовании лиганд-рецепторных связей. Другими словами, белки, экспрессированные на поверхности мембран инвазированных эритроцитов (лиганды), связываются с белками, экспрессированными на поверхности эндотелиоцитов (рецепторы). В роли доказанного лиганда выступает мембранный белок пораженного эритроцита, который является белком самого *P. falciparum*, что и определило его название — PfEMP-1 (*P. falciparum* erythrocyte membrane protein). Целый ряд белков хозяина (CD36, ICAM-1, VCAM-1, PECAM-1 и др.) определен как возможные рецепторы. Многие из этих белков участвуют в межклеточной интеракции, в том числе и в цитоадгезии в физиологических условиях. Доказано стимулирование розеткообразования пораженных эритроцитов.

В патогенезе малярии (в первую очередь, тропической) огромную роль играет развитие воспалительной реакции организма человека. Воспаление инициируется первым лизисом эритроцитов после завершения шизогонии, когда в сосудистом русле появляются сами паразиты, продукты их метаболизма, клеточный детрит. Активизация системы мононуклеарных фагоцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов, лимфоцитов приводит к развитию цитокинового каскада. Продукция фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов, оксида азота, интерферонов определяет характер клиники малярийного пароксизма, может привести к вторичным воспалительным повреждениям тканей и органов (системный воспалительный ответ).

К особенностям возбудителя *P. falciparum* относятся следующие:

- возбудитель способен поражать все возрастные формы эритроцитов (в отличие от *P. vivax*, который поражает молодые клетки, и *P. malariae*, поражающего старые формы);
- вырабатываются экзогенные антигены, снижающие иммунный ответ к самому плазмодию;
- из одного шизонта образуется большое количество тканевых мерозоитов (до 40–60 тысяч);
- каждый эритроцитарный шизонт *P. falciparum* содержит до 32 мерозоитов, лидируя среди других возбудителей;
- эритроциты, содержащие **зрелые формы паразитов**, становятся ригидными, склеиваются с непораженными клетками красной крови (розеткообразование), адгезируются к эндотелию капилляров и посткапил-

лярных венул (происходит *секвестрация* крови, гипоперфузия тканей, развивается гипоксия, метаболические нарушения, ацидоз);

– взаимодействие инфицированных эритроцитов, лимфоцитов и макрофагов способствует высвобождению ими интерлейкина-1 (IL-1), фактора некроза опухолей и других цитокинов, свободных окислительных радикалов, активации комплемента и образованию иммунных комплексов, повреждающих эндотелий сосудов, что может стать причиной развития ДВС-синдрома.

До конца патофизиология малярии пока не понятна, однако уже ясно, что она включает в себя сложный комплекс взаимодействий между хозяином и паразитом.

ИММУНИТЕТ

Иммунитет при малярии является нестерильным, ненапряженным, видо- и штаммоспецифичным. Иммунный ответ сложный, он включает гуморальный и клеточный компоненты, развивается постепенно от приступа к приступу и *может обеспечить самоизлечение*. 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 противомалерийный иммунитет у них практически редуцируется. Видо- и штаммоспецифичность может стать причиной заражения несколькими видами или штаммами плазмодия одновременно или последовательно.

КЛИНИКА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Инкубационный период малярии длится 7 суток (*P. falciparum*) и более. **Таким образом, любое заболевание с повышением температуры тела, проявившееся у человека в эндемичной по малярии зоне в период времени до 6 суток пребывания, — это не малярия.**

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 наступление смерти при отсутствии своевременного адекватного лечения.

Патогномоничная клиника отсутствует. Пациентов беспокоят: головная боль, миалгии, артралгии, слабость, тошнота, рвота, диарея, лихорадка. Существенно, что **в начале заболевания температура не имеет**

трехдневной цикличности. Несмотря на то, что в основе клиники тропической малярии лежит пароксизм, следует четко определить отсутствие так называемой типичной клинической картины заболевания. Обычно начавшись утром, малярийный 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 заболевания приобретает лишь на второй неделе за счет оставшейся наиболее стойкой и многочисленной генерации плазмодия. В ряде случаев классических пароксизмов вообще не отмечается.

Обилие и разнообразие жалоб при малярии часто ставит врача в довольно трудное положение при диагностике заболевания. Требуется проводить дифференциальную диагностику с менингитами, брюшным тифом, сепсисом, арбовирусными инфекциями, гепатитами, лептоспирозом, возвратным тифом, геморрагическими лихорадками, вирусными энцефалитами, кишечными инфекциями, трипаносомозом, висцеральным лейшманиозом.

У неиммунных лиц летальный исход может наступить даже во время первого приступа малярии.

Таким образом, малярия должна предполагаться у всякого лихорадящего больного с соответствующим эпидемиологическим анамнезом (пребывание в одной из стран малярийной зоны) в период времени между седьмым днем от первого возможного заражения до конца третьего месяца (очень редко дольше — до шести месяцев) после последнего возможного заражения. Этот «закон малярии» должен знать каждый человек, который временно находится в эндемичной по малярии зоне, чтобы своевременно обратиться к врачу или начать самолечение.

Характерными признаками всех клинических форм тропической малярии являются: тенденция к гипотонии, тахикардия соответственно температуре, увеличение печени с первых дней заболевания, спленомегалия со второй недели болезни, анемия, лейкопения, повышенная СОЭ. Подобная клиническая картина наблюдается при обычном течении тропической малярии, однако опасность этой формы заключается в том, что при поздней диагностике и неадекватном лечении она может принять злокачественный характер.

К неблагоприятным прогностическим признакам, указывающим на развитие *тяжелой (злокачественной) малярии*, относятся:

- поражение ЦНС (от заторможенности до глубокой комы) при исключении других причин, кроме малярии;
- 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, септицемия («алгидная» малярия);
- патологическая кровоточивость, ДВС-синдром;
- желтуха;
- гемоглобинурия;
- высокая лихорадка;
- паразитемия с поражением более 5 % эритроцитов.

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

Основные показатели плохого прогноза при тропической малярии следующие:

1) клинические:

- возраст до 3 лет;
- глубокая кома;
- судороги;
- отсутствие роговичных рефлексов;
- децеребрационная/декортикационная ригидность или опистотонус;
- симптомы органной дисфункции (почечная недостаточность, отек легких);
- респираторный дистресс (ацидоз);
- циркуляторный коллапс;
- отек дисков зрительных нервов и/или отек сетчатки;

2) лабораторные:

- гиперпаразитемия (> 250 000/мкл или > 5 %);
- периферическая шизонтемия;
- лейкоцитоз (> 12 000/мкл);
- зрелые формы паразитов с малярийным пигментом (> 20 %);
- полиморфноядерные лейкоциты периферической крови, содержащие малярийный пигмент (> 5 %);
- гематокрит менее 15 %;
- концентрация гемоглобина менее 50 г/л;
- гликемия менее 2,2 ммоль/л;
- мочевины более 60 мг/дл;
- креатинин сыворотки более 265 мкмоль/л;

- лактат цереброспинальной жидкости больше 6 ммоль/л и низкая глюкоза;
- лактат венозной крови более 5 ммоль/л;
- увеличение аминотрансфераз сыворотки более чем в 3 раза;
- снижение уровня антитромбина III;
- очень высокая концентрация в плазме фактора некроза опухоли на ранней стадии болезни.

Церебральная форма тропической малярии

Церебральная форма является наиболее частым и тяжелым осложнением тропической малярии, обуславливающим основную летальность. В раннем периоде заболевания это осложнение чаще всего отмечается у лиц, переносящих малярию впервые. Ранними жалобами пациентов являются головная боль и вялость. Больные адинамичны, сонливы, иногда эйфоричны или раздражительны. Выражены фотофобия и гиперестезия. Иногда наблюдаются судорожные подергивания отдельных групп мышц. В течении заболевания выделяют сомнолентную, сопорозную и коматозную стадии. В основе разделения лежит степень выраженности неврологических нарушений.

При церебральной малярии, как правило, отмечаются клинические признаки внутричерепной гипертензии разной степени выраженности: симптомы Кернига, ригидность затылочных мышц. По мере усугубления малярийной комы угасают сухожильные рефлексы 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 не характерен высокий цитоз, ликвор истекает под небольшим давлением, он прозрачен. Температура 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 (например, шизонты), 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 почечная недостаточность. В этих случаях ее часто принимают за химическую интоксикацию, а иногда за отравление алкоголем и его суррогатами.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность является самостоятельным осложнением или сопутствует церебральной малярии. Она проявляется нараста-

нием явлений интоксикации, олигоанурией, повышением в крови уровня мочевины и креатинина. Значительное повышение уровня мочевины (более 33 ммоль/л), уменьшение диуреза (ниже 400 мл в сутки), выраженная гиперкалиемия требуют экстракарпоральных методов детоксикации (гемодиализ) и снижения дозы специфических препаратов на 25 %. Причиной острой почечной недостаточности является острый тубулярный некроз, точный механизм развития которого при малярии до конца не ясен.

Острый гемолиз

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, нормальные также подвергаются гемолизу. В некоторых случаях нарастающие явления гемолиза и острой почечной недостаточности требуют гемодиализа.

Отек легких

Отек легких является тяжелым осложнением тропической малярии, смертность 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

Гемоглобинурийная лихорадка часто возникает при приеме хинина и пириметамина, реже мефлохина, хлорохина и примахина. В ее основе лежит внутрисосудистый гемолиз эритроцитов при дефиците фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Образовавшийся в клетках ретикулоэндотелиальной системы билирубин обуславливает быстронарастающую желтуху. У больных выделяется темная моча (дериваты гемоглобина: окси-, метгемоглобин, гематин; в дальнейшем уробилин). После отстаивания моча разделяется на 2 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 при тяжелых формах резко снижается. В периферической крови отмечается лейкоцитоз и нейтрофилез. Характерно, что в этих случаях паразитемия может быть незначительной.

Причиной смерти чаще всего являются нарушения почечного кровотока и острая почечная недостаточность.

По течению гемоглобинурийная лихорадка может быть легкой, среднетяжелой и тяжелой. При легкой форме заболевания наблюдается субфебрилитет и гемоглобинурия. 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 длится 5–7 дней, однако в редких случаях наблюдаются еще 2–3 рецидива заболевания. Не следует забывать, что причиной гемолиза в Африке могут быть гельминтозы, чаще всего анкилостомидоз.

Гипогликемия

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 нарушает 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.

Особенности течения у беременных женщин и детей

Малярия у беременных протекает значительно тяжелее. Очень высока летальность, особенно при первой и второй беременности. 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). Паразиты, поражающие плаценту, забивают ворсинки, поэтому у плода наблюдается ощутимая нехватка кислорода и питательных веществ. При ранней диагностике и адекватном лечении исход благоприятный.

Малярия у детей старшего возраста протекает подобно малярии у взрослых, однако 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. Иногда плазмодий попадает в кровь плода. В этих случаях клиника малярии развивается через 3 недели после рождения ребенка и проявляется внезапным судорожным синдромом и болями в животе.

ТРЕХДНЕВНАЯ МАЛЯРИЯ

Трехдневная малярия — это самый распространенный вид малярии после тропической. Ее инкубационный период варьирует от 10–20 дней до 10–14 месяцев. Особого внимания заслуживает длительный инкубационный период в средних и северных широтах, когда заражение происходит в предыдущий малярийный сезон (от июня до сентября), а приступы начинаются с апреля – июля следующего года.

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 у пациента начинается выраженное потоотделение, заканчивающееся падением температуры до нормальных и субнормальных значений. Следует отметить, что для трехдневной малярии характерно ослабление каждого последующего пароксизма; приступы становятся более короткими, 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.

ОВАЛЕ-МАЛЯРИЯ

Особенностью овале-малярии является четкая привязанность к переносчику, занимающему строгий географический ареал. Данный вид малярии распространен к югу от Сахары, в основном в Западной Африке и в тропической зоне Северного полушария. Овале-малярия встречается еще в Индокитае, а также на некоторых островах Индонезийского архипелага.

Клиническими особенностями данного вида малярии являются: более легкое течение заболевания (поражение «юных» эритроцитов) и возникновение приступов в вечернее время. Рецидивы, как и при трехдневной малярии, обусловлены тканевыми формами паразита и отмечаются в сроки до 3 лет.

ЧЕТЫРЕХДНЕВНАЯ МАЛЯРИЯ

Инкубационный период четырехдневной малярии составляет от 3 до 6 недель. Начало болезни острое, с первого приступа устанавливается строгая периодичность приступов: через 2 дня на 3-й. Пароксизмы обычно начинаются в полдень. Они характеризуются наиболее длитель-

ным ознобом по сравнению с таковым при других формах малярии. Длительность самого пароксизма также значительная, в среднем она составляет 13 часов. Анемия, сплено- и гепатомегалия развиваются медленно и выявляются не ранее чем через 2 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 инфекции может произойти при переливании свежей или кратковременно (около недели) консервированной крови, а также при использовании инфицированных паразитами игл и шприцев. Описано заражение реципиента четырехдневной малярией от донора, который болел этой формой малярии 52 года назад. Среди особенностей данного заболевания следует также отметить, 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, более характерным для детей. На базальной мембране клубочков больных с нефротическим синдромом в эндемичных зонах обнаружены иммунные комплексы, в состав которых входит антиген *P. malariae*. Прогноз при этом поражении, как правило, плохой. При четырехдневной малярии обычно поражаются только «старые» формы эритроцитов, что обуславливает невысокую паразитемию и в целом доброкачественное течение заболевания.

У больных, обладающих частичным иммунитетом (взрослые коренные жители эндемичных зон), инфекция может протекать как паразитоносительство 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).

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 пол-

ного 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*.

К причинам рецидивов при тропической малярии относятся: неадекватно проведенная терапия, устойчивость возбудителя, сочетание противомалярийных препаратов с глюкокортикостероидами, тяжелый соматический фон. Устойчивость плазмодия к фармакологическим средствам является одной из основных проблем лечения тропической малярии. В настоящее время отмечается устойчивость *P. falciparum* не только к хлорохину, но и к мефлохину, галофантрину и другим противомалярийным препаратам.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Несмотря на развитие серологических методов диагностики малярии, основным и решающим продолжает оставаться микроскопическое исследование мазка периферической крови. Исследование толстой капли и мазка крови должно стать «здоровым диагностическим шагом» врача любой специальности, если лихорадка появилась у пациента из группы риска.

Мазки должны быть приготовлены сразу при малейшем подозрении на малярию и повторно (в пределах 6–12 часов с частотой 1 мазок в час), если первые негативны, а подозрение остается.

Если нет возможности провести паразитоскопию или состояние пациента быстро ухудшается (помните, что для приготовления и просмотра мазков может потребоваться до 4 часов времени!), то решение о начале противомалярийной терапии принимает врач или иногда сам пациент (см. «Самолечение»). Если паразитологическое исследование невозможно провести немедленно, то начинать терапию следует на основании клинических данных, предварительно сделав мазки крови (они будут исследованы позже).

Толстая капля (толстый мазок крови). Эритроциты в таком препарате лизируются; лейкоциты и малярийные плазмодии несколько меняют свою форму, что затрудняет их дифференцировку. Толстая капля используется для определения наличия малярии и подсчета числа паразитов (концентрации).

Тонкий мазок. Препарат фиксируется спиртом, что препятствует гемолизу. Эритроциты остаются интактными, плазмодии практически не деформируются и определяются в эритроцитах. Идентификация малярийных плазмодиев обычно производится при исследовании тонкого мазка крови после определения их в толстой капле.

Кровь для исследования может быть капиллярная (прокол пальца или мочки уха) или венозная. Всегда необходимо помнить о соблюдении правил безопасности при работе с кровью!

Окраска препаратов крови производится краской Романовского–Гимзы по общепринятой методике.

Исследование толстой капли является более информативным методом, так как просматривается значительно большее количество крови, чем в тонком мазке. Однако в мазке намного удобнее идентифицировать вид возбудителя в спорных случаях и возможно подсчитать процент пораженных эритроцитов. Важно проводить исследования крови через 4–6 часов в первые 2–3 дня терапии, затем один раз в сутки до получения отрицательного ответа.

Морфология четырех видов малярийных паразитов человека достаточно специфична, чтобы их можно было идентифицировать в мазках крови.

Инфицированные *P. vivax* эритроциты увеличены в размере, бледно окрашены, они содержат диффузно расположенные ярко-красные пятнышки (зерна Шюффнера); форма и размеры паразитов при этом могут быть самыми разнообразными. При овале-малярии инфицированные эритроциты имеют овальную форму, в остальном они похожи на эритроциты, пораженные возбудителями трехдневной малярии (*P. vivax*). Размер эритроцитов, инфицированных возбудителем четырехдневной малярии (*P. malariae*), не изменен, они не содержат зернистость; паразиты часто принимают ленто-видную форму, причем мерозоиты располагаются в виде розетки вокруг находящегося в центре пигмента. Возбудители тропической малярии (*P. falciparum*) кольцевидной формы, очень мелкие, они содержат один или чаще два комочка хроматина, распластаны, как правило, по краю эритроцита. В периферической крови обнаруживаются только кольцевидные стадии бесполой форм паразита, причем в одном эритроците могут встречаться несколько плазмодиев. Гамонты отличаются более крупными размерами, имеют банановидную (полулунную) форму. При уровне паразитов выше 2 % есть все основания предполагать наличие тропической малярии.

В целом же в лабораторном заключении по проведенному паразитоскопическому исследованию должны быть указаны следующие данные:

- наличие малярийного плазмодия;
- вид плазмодия;
- стадия возбудителя;
- процент пораженных эритроцитов;
- постадийная интенсивность паразитемии.

Интенсивность паразитемии может обозначаться знаком «+».

При наличии 1–10 паразитов в 100 полях зрения паразитемия обозначается как «+». Если в 100 полях зрения найдено 10–100 паразитов, то

это обозначается «++». От 1 до 10 плазмодиев в одном поле зрения помечаются «+++». Наличие более 10 паразитов в одном поле зрения подлежит обозначению «++++». Очень интенсивная паразитемия — более 100 возбудителей в одном поле зрения — свидетельствует о нахождении в 1 мкл крови 100 000 и более единиц возбудителя.

Лаборанты с высоким уровнем подготовки применяют более точный метод — подсчет численности паразитов по отношению к числу лейкоцитов. Например, в толстой капле на 100 лейкоцитов обнаружено 20 паразитов. Допуская, что у больного 4000 лейкоцитов в 1 мкл крови, можно произвести расчет по формуле

$$\frac{20 \times 4000}{100} = 800 \text{ (паразитов в 1 мкл).}$$

Подсчет будет еще более точным, если в формулу подставить конкретное число лейкоцитов у данного больного.

Обнаружение в крови пациента только кольцевидных трофозоитов свидетельствует о начальном периоде болезни. Присоединение к ним еще и гамет говорит о не менее чем десятидневном периоде заболевания.

Процент пораженных эритроцитов напрямую обуславливает прогноз заболевания (табл. 3)

Таблица 3

Прогноз тропической малярии в зависимости от числа пораженных эритроцитов

Пораженные эритроциты, %	Соответствующая летальность, %
2	0,5
2–10	7–20
Более 10 (более 500 тыс. в 1 мкл)	Более 50
27	До 100

Прогноз ухудшается даже при низкой паразитемии, если в крови преобладают зрелые формы паразитов. Преобладание молодых форм (более 50 %) обычно является хорошим прогностическим признаком.

Малярийный пигмент в нейтрофилах периферической крови позволяет подтвердить малярию у детей с выраженной анемией и тяжелую малярию у взрослых, когда тканевая секвестрация паразитов приводит к отсутствию или снижению паразитемии.

Следует соблюдать дифференцированный подход к постановке диагноза малярия в эндемичной зоне. Необходимо учитывать, что незначительная паразитемия может встречаться у местных жителей на фоне полного здоровья. И наоборот, единичные плазмодии у больного, недавно прибывшего в малярийную зону, могут вызвать существенное нарушение состояния. В то же время незначительная паразитемия на фоне тяжелого состояния местного жителя в некоторых случаях требует поиска истинной причины заболевания, отличной от малярии.

При диагностике малярии возможно использование серологических методик (РИФ, ИФА), полимеразной цепной реакции, имеющих значительно меньшее практическое значение.

Кроме указанных специфических методик для распознавания малярии, необходимо комплексное обследование пациента с включением в план исследования самого широкого перечня лабораторных и инструментальных тестов, направленных на адекватную оценку тяжести и динамики болезни.

ЛЕЧЕНИЕ

Современные подходы к лечению неосложненной тропической малярии определены ВОЗ (Guidelines for the treatment of malaria, 2010) и направлены на использование комбинированных препаратов (прил. 1):

- **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) (препарат новый, может быть недоступен);
- **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).

Помните! Если пациент принимал противомалярийные препараты для профилактики, то их не следует использовать для лечения.

Терапия всех видов малярии (*P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, чувствительный к хлорохину *P. falciparum*) идентична: Chloroquine phosphate 1000 мг соли (600 мг основания) — начальная доза, далее по 500 мг соли (300 мг основания) через 6, 24 и 48 часов, курсовая доза 2,5 г.

При *P. vivax* и *P. ovale* необходимо провести курс лечения примахином (Primaquine) в дозе 0,3 мг/кг в сутки в течение 14 суток после окончания терапии хлорохином (для эрадикации тканевых форм паразита). Важно при этом убедиться (при возможности) в отсутствии дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

Если имеются эпидемиологические сомнения по поводу пациента с тяжелой малярией, то такую малярию необходимо расценивать как хлорохинрезистентную и лечить соответственно приведенным выше схемам.

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 противомаларийных 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.

ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛОЙ МАЛЯРИИ

При тяжелой осложненной малярии требуется перевести пациента в отделение интенсивной терапии. Этиотропная терапия основана на использовании артезуната (Artesunate) и хинина (Quinine) парентерально. Необходим мониторинг функций всех систем организма в связи с риском развития органной недостаточности.

Основные тактические приемы при тяжелой тропической малярии следующие:

1. Провести быстрое физикальное обследование, обращая особое внимание на уровень сознания, артериальное давление, частоту и глубину дыхания, окраску кожных покровов (оценить тяжесть по критериям, указанным выше).

2. Перевести пациента в отделение интенсивной терапии (при возможности).

3. Если паразитологическое исследование невозможно провести немедленно, то начинать терапию на основании клинических данных, предварительно сделав мазки крови.

4. Противомаларийные препараты вводить внутривенно. Если это невозможно, то соответствующие лекарственные средства вводить внутримышечно или интравектально (суппозитории артемизинина и его дериватов). Переходить на пероральную терапию, как только пациент сможет глотать.

5. Рассчитывать дозу препаратов на килограмм массы тела пациента, особенно у детей.

6. Не путать дозы по соли и основанию. 10 мг хинина дигидрохлорида соли = 8,3 мг хинина основания.

7. Обеспечить хороший сестринский уход, особенно если пациент без сознания.

8. Следить за водным балансом, если намечаются внутривенные инфузии, так как опасны гипер- и гипогидратация.

9. Определить гликемию и наладить мониторинг уровня глюкозы крови (опасность гипогликемии). Если невозможно определить гликемию, то ввести глюкозу.

10. Обследовать глазное дно (офтальмоскопия). Отек дисков зрительных нервов является противопоказанием к проведению диагностически люмбальной пункции.

11. Исключить другие причины комы (менингит — по результатам люмбальной пункции).

12. Определить наличие других осложнений и ассоциированных инфекций.

13. Контролировать диурез и следить за цветом мочи (появление темной мочи — гемоглобинурия, олигурия — острая почечная недостаточность).

14. Мониторировать температуру тела (лучше ректальную), частоту и глубину дыхания, АД, уровень сознания, другие функции организма. Такое наблюдение позволяет определить появление поздних осложнений: гипогликемии, метаболического ацидоза, отека легких и шока.

15. Снижать гипертермию ($> 39^{\circ}\text{C}$) путем обдувания вентилятором и обтирания влажной губкой. При необходимости использовать парацетамол как антипиретик.

16. При развитии шока взять кровь на стерильность и гемокультуру, но антибиотикотерапию начинать, не дожидаясь результатов.

17. Следить за клиническим и паразитологическим ответами на терапию, регулярно исследовать мазки крови.

18. Осуществлять регулярный контроль гематокрита, гемоглобина, глюкозы, мочевины, креатинина, электролитов.

19. Избегать назначения препаратов, увеличивающих риск гастроинтестинальных кровотечений (аспирин, кортикостероиды).

20. Удалить мочевого катетер, как только необходимость в нем пройдет или у пациента разовьется анурия.

21. Обрабатывать наружные поверхности внутривенных катетеров, по крайней мере, дважды в день иодином и спиртом.

Внимание! Более тщательный мониторинг (рН артериальной крови, газовый состав крови, ЦВД) может быть полезен при развитии осложнений, однако его проведение зависит от имеющихся возможностей (оборудование, опыт, квалификация персонала).

Внутривенное введение противомаларийных препаратов при тяжелой малярии необходимо начинать незамедлительно.

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 ягодичу!), 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.

Как только позволит состояние пациента, необходимо перевести его на пероральный прием препаратов по схемам для неосложненной малярии.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ И ТЕРАПИИ ОСЛОЖНЕНИЙ

Церебральная малярия

При данном заболевании необходимо выполнить следующее:

1. Обеспечить адекватный сестринский уход.
2. Установить мочевого катетер (если у пациента нет анурии).
3. Наладить аспирацию желудочного содержимого по назогастральному зонду.
4. Следить за водным балансом.
5. Следить за уровнем сознания (используя шкалу Глазго), температурой тела, частотой и глубиной дыхания, АД.
6. Купировать судороги медленной внутривенной инфузией диазепама (0,15 мг/кг, максимально до 10 мг у взрослых) или внутримышечным введением паральдегида (0,1 мл/кг).

Не рекомендуется применять при церебральной малярии (по принципу оценки: польза – вред) следующие лекарственные средства:

- глюкокортикостероиды;
- другие противовоспалительные препараты;
- мочевины;
- низкомолекулярные декстраны;
- адреналин;
- гепарин;
- простаглицлин;
- циклоспорин А;
- дефероксанин.

Анемия

При уменьшении гематокрита ниже 20 % или гемоглобина ниже 70 г/л показано переливание цельной крови или эритроцитарной массы (возможно использование консервированной крови). Желательно начинать введение крови после начала противомаларийной терапии.

При условии адекватной функции почек показаны небольшие дозы фуросемида (внутривенно 20 мг) для предупреждения циркуляторной перегрузки во время инфузий крови.

Нельзя забывать о том, что нужно учитывать объем перелитой крови или эритроцитарной массы в общем балансе жидкостей.

Почечная недостаточность

Необходимо исключить по клиническим данным гиповолемию (измерение ЦВД или оценка давления в яремных венах, снижение АД при поднятии туловища пациента на 45° от горизонтали).

Полезна инфузия изотонических солевых растворов при клиническом мониторинге давления в яремных венах.

Перитонеальный диализ или гемодиализ показаны при сохранении олигоурии после адекватной дегидратации и при прогрессивном увеличении концентрации мочевины и креатинина крови.

Гипогликемия

При данном состоянии необходимо ввести 50 мл 50%-ного раствора глюкозы (декстрозы), даже если нет лабораторного подтверждения, т. е. по клинической картине (1,0 мл/кг массы тела для детей). Этот объем глюкозы (декстрозы) следует предварительно развести в любом растворе для инфузии в соотношении 1 : 2 и вводить внутривенно медленно в течение 5 минут. Далее следует продолжить внутривенные инфузии 5–10%-ного раствора глюкозы.

Требуется продолжить мониторинг гликемии для регулирования инфузий глюкозы (декстрозы). Гипогликемия может вновь развиваться даже после внутривенных инфузий глюкозы (декстрозы).

Нарушение баланса жидкостей и электролитов

Необходимо обследовать пациента для выявления признаков дегидратации и гиповолемии:

- сухости слизистых;
- снижения тургора кожи;
- снижения температуры кожи дистальных отделов конечностей;
- постурального падения АД (при поднятии пациента на 45°);
- спадения периферических вен;
- низкого давления в яремных венах;
- уменьшения диуреза;
- высоких значений мочевины в крови.

При наличии признаков дегидратации следует вводить внутривенно только изотонические солевые растворы, избегать перегрузки жидкостью, чтобы не возник отек легких.

Проводится мониторинг АД, объема мочи (каждый час) и давления в яремных венах.

Для улучшения оксигенации нужно:

- следить за проходимостью воздухоносных путей;
- увеличить концентрацию кислорода во вдыхаемой дыхательной смеси;
- при необходимости наладить ИВЛ.

Отек легких

В случае возникновения отека легких необходимо:

1. Придать возвышенное положение туловищу пациента или спустить его ноги с кровати.
2. Наладить подачу увлажненного кислорода или перейти к механической вентиляции легких.
3. Внутривенно ввести диуретики (фуросемид 40 мг). При отсутствии положительной динамики постепенно увеличить дозу до 200 мг.
4. В хорошо оснащенных отделениях интенсивной терапии применять ИВЛ с положительным давлением на выдохе, мониторировать гемодинамику.

Если отек легких вызван гипергидратацией, то кроме вышеизложенного необходимо выполнить следующее:

1. Прекратить внутривенные инфузии жидкостей.
2. При возможности применить гемофильтрацию.
3. При отсутствии положительной динамики осуществить кровопускание (около 250 мл крови), кровь сохранить для переливания этому же пациенту позже.

Циркуляторный коллапс («алгидная» малярия)

При данном состоянии требуется:

1. Провести коррекцию гиповолемии (цельная кровь, плазма, декстраны). При отсутствии возможностей вводить изотонические солевые растворы.
2. Произвести забор крови для выделения гемокультуры и немедленно начинать терапию антибиотиками широкого спектра.
3. При получении положительных результатов посевов крови переходить на соответствующую чувствительности микроорганизмов антибактериальную терапию.
4. Мониторировать ЦВД.

ПРОФИЛАКТИКА

Предупреждение развития малярии у неиммунных лиц, посещающих эндемичные районы, имеет два направления:

- защиту от укусов насекомых-переносчиков;
- химиопрофилактику.

Прежде всего необходимо ознакомить лиц, которые будут находиться в малярийной зоне, с основными принципами защиты от малярии:

- иметь информацию о степени риска, инкубационном периоде, возможности отдаленного начала заболевания и основных симптомах малярии;

- избегать укусов комаров, особенно в период от заката до рассвета;

- проводить химиопрофилактику малярии при возможности;

- немедленно обращаться к врачу при повышении температуры тела через неделю или более от прибытия в малярийную зону и в срок до 6 месяцев после возвращения.

Защита от укусов комаров включает использование персональных средств защиты от насекомых (репелленты) и импрегнированных перметрином защитных сеток над местом для сна. Это очень важный и эффективный способ профилактики заражения малярией.

Химиопрофилактика малярии. В первую очередь необходимо осознать, что нет и не может быть режима химиопрофилактики, который бы гарантировал абсолютную защиту. Но правильно подобранный режим приема препаратов предотвращает тяжелый вариант малярии.

Лекарственные препараты, применяемые для химиопрофилактики малярии, препятствуют не заражению человека, а размножению паразитов в эритроцитах после завершения цикла развития плазмодиев в гепатоцитах, блокируя появление клиники.

Прием антималярийных препаратов начинают за 1 день – 2 недели до отъезда в малярийную зону, чтобы в случае появления нежелательных побочных эффектов можно было посоветоваться со специалистом. В течение всего времени пребывания в эндемичном районе рекомендуется продолжать прием препаратов по графику (зависит от препаратов), чтобы поддерживать достаточный защитный уровень в организме и препятствовать клиническим проявлениям малярии с коротким инкубационным периодом (минимальный — около одной недели). После возвращения из эндемичных областей необходимо продолжить прием антималярийных препаратов на протяжении последующих 4 недель. Исключением является Atovaquone–proguanil, который принимается только в течение недели после возвращения в связи с особенностями механизма действия на плазмодии.

Всегда надо помнить о поздних проявлениях малярии *P. ovale* и *P. vivax* при заражении штаммами с длительной инкубацией (при этом профилактика гематошизотропными препаратами не элиминирует гипнозоиты в печени).

Препараты для химиопрофилактики малярии приведены в табл. 4.

Препараты для химиопрофилактики малярии

Фармакологическое название препарата и доза	Режим приема	Продолжительность профилактики	Основные противопоказания	Замечания
Atovaquone–proguanil , 250 мг/100 мг, таблетка	1 таблетка ежедневно	За 1 день до отъезда, весь период пребывания, 7 дней после возвращения	Индивидуальная непереносимость	Возможен непрерывный прием от 5 недель до 1 года. Высокая эффективность, хорошая переносимость, но высокая цена
Choroquine , 300 мг (по основанию), таблетка	300 мг один раз в неделю	За 1 неделю до отъезда, весь период пребывания, 4 недели после возвращения	Индивидуальная непереносимость, псориаз	Только для профилактики <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , чувствительной к хлорохину <i>P. falciparum</i> и четырехдневной малярии
Chloroquine–proguanil , 100 мг/200 мг, таблетка	1 таблетка ежедневно	За 1 день до отъезда, весь период пребывания, 4 недели после возвращения	Индивидуальная непереносимость, псориаз	Невысокая эффективность (< 75 %), хорошая переносимость, низкая цена
Doxycycline , 100 мг, таблетка	1 таблетка ежедневно	За 1 день до отъезда, весь период пребывания, 4 недели после возвращения	Индивидуальная непереносимость, нарушение функции печени	Фотосенсибилизация, запивать большим количеством воды, увеличивает риск вагинального кандидоза. Высокая эффективность, до 50 % побочные умеренные эффекты, низкая цена
Mefloquine , 250 мг, таблетка	250 мг один раз в неделю	За 1 неделю (лучше 2–3) до отъезда, весь период пребывания, 4 недели после возвращения	Индивидуальная непереносимость, депрессия, эпилепсия	Кардиотоксичность. Высокая эффективность, до 45 % побочные умеренные эффекты, высокая цена

Подбор противомаларийных лекарственных препаратов основан на определении степени риска заражения (особенно хлорохинрезистентными штаммами *P. falciparum*) в различных географических зонах, выявлении противопоказаний, оценке потенциальной токсичности лекарственного средства и его доступности.

Районы, где имеются хлорохинрезистентные штаммы *P. falciparum*, показаны на рис. 3.

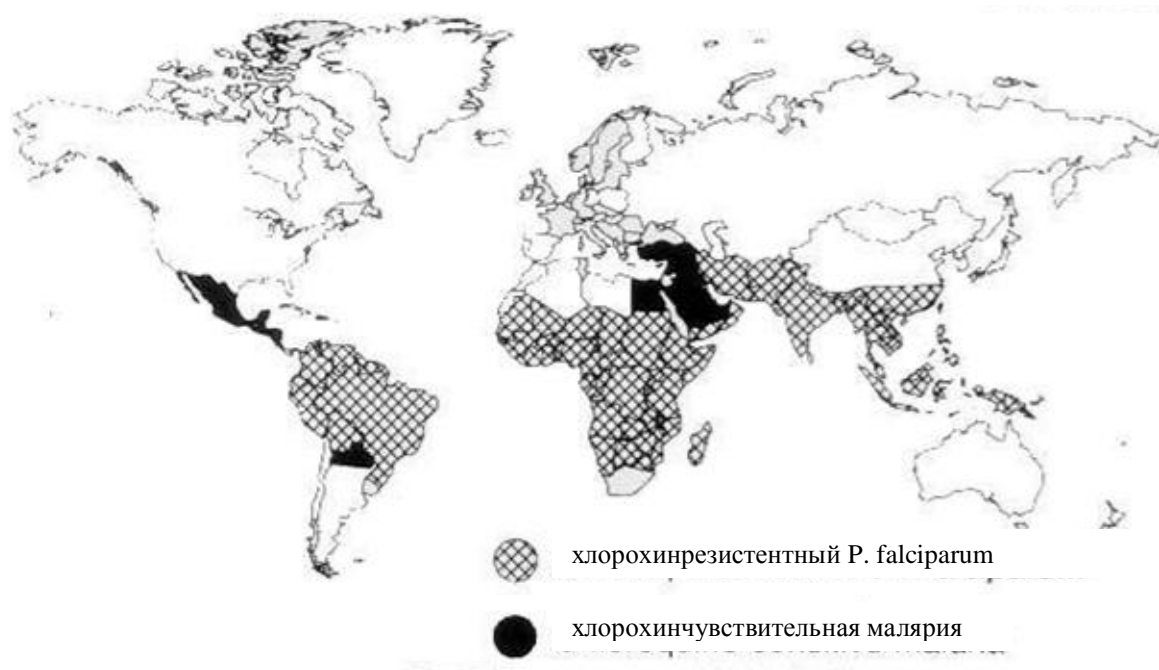


Рис. 3. Распространение хлорохинрезистентных штаммов *P. falciparum* (1993 г.)

В связи с возможными побочными воздействиями на нервно-психическую сферу человека не следует назначать мефлохин лицам, связанным с управлением авто-, авиатранспортом и их подготовкой, диспетчерам, военным.

Подбор препаратов для профилактики проводится врачом-специалистом с учетом состояния здоровья пациента:

- возраста и массы тела;
- лекарственной аллергии;
- беременности и лактации;
- приема лекарственных средств по поводу хронических заболеваний;
- данных физикального обследования (состояния кожи (псориаз), сердечно-сосудистой системы, наличия нарушений функции печени и почек);
- наличия эпилептических припадков;
- предстоящей вакцинации.

Обязательно следует проводить инструктаж о необходимости приема препаратов до, во время пребывания в эндемичной по малярии зоне и после возвращения из нее.

Следует рассмотреть варианты начальной неотложной терапии хлорохинрезистентной тропической малярии в следующих ситуациях:

- при непереносимости пациентом мефлохина;
- при использовании режима субоптимальных доз;
- при ограничении возможности получения медицинской помощи в некоторых странах.

САМОЛЕЧЕНИЕ

При невозможности обратиться за медицинской помощью в течение 24 часов от начала симптомов, возможных при малярии, можно начинать самолечение. Препараты для такого режима терапии определяются врачом-специалистом еще до отправления в малярийную зону в каждом случае индивидуально.

Самолечением также могут заниматься лица, которые по характеру работы вынуждены часто, но на короткий период останавливаться в малярийной зоне. При этом химиопрофилактика малярии не проводится, но не исключается профилактика укусов комаров. Препараты для самолечения такие люди должны всегда носить с собой.

Все инструкции по применению лекарств и другим действиям должны быть даны специалистом, лучше в письменном виде.

При первой же возможности необходимо обратиться к врачу после начала самолечения.

Не следует лечить малярию препаратами, которые применялись для профилактики. Это может вызвать токсический эффект накопления.

Химиопрофилактику малярии необходимо продолжить через неделю от *первой* дозы курса самолечения. Препараты и режимы приема, в принципе, такие же, как при лечении неосложненной малярии (см. «Лечение»).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Лысенко А. Я.* Маляриология / А. Я. Лысенко, А. В. Кондрашин. М. : Открытые системы, 1999.
2. *Management of severe malaria : a practical handbook.* 2nd ed. Geneva : WHO, 2000.
3. *International travel and health : situation as on 1 January 2010.* Geneva : WHO, 2010.
4. *Guidelines for the treatment of malaria.* 2nd ed. Geneva : WHO, 2010.

ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

По действию на различные стадии развития малярийного плазмодия противомаларийные препараты делятся на 4 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.

ХЛОРОХИН (CHLOROQUINE)

Хлорохин (Арален, Aralen) — относительно недорогое и безопасное лекарственное средство для химиопрофилактики малярии с удобным режимом приема — один раз в неделю. Хлорохин — препарат выбора для химиопрофилактики против заражения *P. vivax*, *P. malariae* и *P. ovale*. Это также препарат выбора против *P. falciparum* в областях, где штаммы все еще чувствительны к хлорохину (Мексика, Центральная Америка к северу от Панамского канала, страны Карибского бассейна, Аргентина, Перу (исключая пограничные с Бразилией провинции), Парагвай, север Африки, Турция, Объединенные Арабские Эмираты, Ирак, некоторые области Индии и северные умеренные зоны в Китае).

Механизм противомаларийной активности хлорохина и других 4-аминохинолинов выяснен не полностью. Эти препараты избирательно накапливаются в инвазированных эритроцитах и блокируют гемполимеразу паразитов. Возможен прием препарата при беременности и длительно — до 5–6 лет (или до дозы 100 г на весь период приема). Риск ретинопатии появляется только по достижении кумулятивной дозы, поэтому периодические осмотры окулиста рекомендуются только при длительном приеме. Химиопрофилактика хлорохином не рекомендуется лицам, принимающим его длительно при некоторых заболеваниях (таких как ревматоидный артрит, системная красная волчанка), страдающих псориазом, ретинопатией сетчатки любой этиологии. Хлорохин может вызывать кожный зуд не только у лиц негроидной расы, но даже у имеющих отдаленных предков, причем степень выраженности реакции может потребовать прекращения приема препарата. Имеются очень редкие сообщения о

нарушении нервно-психического статуса в случае приема химиофилактических доз хлорохина.

Сообщение о хлорохинустойчивых штаммах *P. vivax* поступали из Папуа – Новой Гвинеи и Индонезии (Irian Jaya). Однако еженедельная профилактика мефлохином, рекомендуемая при хлорохинрезистентном *P. falciparum* (CRPF) в тех же областях, была бы достаточной, чтобы охватить и устойчивые штаммы *P. vivax*.

МЕФЛОХИН (MEFLOQUINE)

Мефлохин (Лариам, Lariam) — препарат выбора для химиофилактики малярии как при кратковременном, так и при длительном пребывании в странах с CRPF. По химической природе мефлохин близок к аминохинолинам: хинину, хлорохину, амодиахину, примахину.

Проведенные исследования показали, что еженедельный прием мефлохина эффективен и хорошо переносим. При испытаниях на добровольцах были выявлены следующие побочные эффекты как мефлохина, так и хлорохина: кошмарные сновидения, бессонница, нарушение зрения, головокружение, диарея, слабость, тошнота (более часто встречалась при профилактическом приеме хлорохина). Побочные реакции уменьшались, если продолжался прием препарата.

Мефлохин противопоказан при одновременном приеме бета-блокаторов и других препаратов, замедляющих внутрисердечное проведение импульсов, беременным или женщинам, которые планируют забеременеть в ближайшие 2 месяца, детям с массой тела менее 15 кг, лицам, имеющим в анамнезе приступы эпилепсии или другие нарушения нервно-психической сферы.

Следует заметить, что меры предосторожности и противопоказания основаны на ограниченном числе наблюдений, дальнейший анализ позволит выявить истинный риск в каждой из подобных ситуаций. Имеется несколько сообщений о серьезных осложнениях заболевания и смерти людей, страдавших эпилепсией, сердечно-сосудистыми болезнями, что, вероятно, связано с приемом лечебных доз мефлохина, а не еженедельных профилактических. Однако в настоящее время, пока не будут выработаны новые стандарты, необходимо следовать имеющимся указаниям по мерам предосторожности и противопоказаниям.

С осторожностью назначается мефлохин водителям, пилотам, машинным операторам из-за возможного нарушения внимания и двигательной координации; водолазам и аквалангистам в связи с риском нивелирования признаков компрессионной болезни (головокружение, головная боль, тошнота, усталость), которые могут быть приписаны приему мефлохина и отдалят декомпрессионные меры.

Лицам, планирующим работать в странах с CRPF по указанным выше специальностям и не переносящим доксициклин, можно рекомендовать начать прием мефлохина за 3–4 недели до отъезда под наблюдением врача. Результаты анализа такого применения мефлохина показали, что вечерний прием наиболее удобен, так как побочные эффекты значительно редуцируются за время сна и их влияние на физическую деятельность в течение дня минимально.

Мефлохин метаболизируется в печени, что может обусловить бессимптомное повышение некоторых показателей функции печени, поэтому профилактика мефлохином не рекомендуется при хронических заболеваниях печени. Лица, принимающие препараты типа варфарина или циклоспорин А, должны начинать прием мефлохина за 3–4 недели до отъезда для контроля протромбинового индекса и уровня циклоспорина А.

Результаты непродолжительного (меньше 1 года) исследования по профилактике малярии в Западной Африке европейскими путешественниками следующие: эффективность мефлохина — 91 %, фансидара — 82 %, хлорохина в сочетании с прогуанилом — 72 %. Монопрофилактика хлорохином в различных дозах была эффективна в 10–42 % случаев. Среди путешественников, не проводивших химиопрофилактику, случаи тропической малярии наблюдались в 1,2 % случаев ежемесячно. Мефлохин, принимаемый еженедельно, был на 94 % эффективнее хлорохина, на 86 % — хлорохина в сочетании с прогуанилом и на 82 % — мефлохина, принимаемого через неделю.

Устойчивые к мефлохину штаммы *P. falciparum* распространены в Таиланде на границе с Камбоджой и Бирмой. В этих областях препаратом выбора является доксициклин. Ежедневный прием прогуанила (200 мг) и дапсона (12,5 мг) или одного из сульфаниламидов — альтернативный курс для путешественников, не переносящих доксициклин.

К сожалению, мефлохин — относительно дорогой препарат, что затрудняет его широкое использование для профилактики малярии.

Хинидин (QUINIDINE GLUCONATE)

Хинидин используется для лечения нарушений сердечного ритма и тяжелой малярии (внутривенно). По химической структуре препарат является декстрастереоизомером хинина. Пока сообщений о резистентности к нему *P. falciparum* не поступало. Для профилактики он не применяется. При лечении необходимо мониторирование ЭКГ, АД, скорости инфузии растворов. Угрожающие жизни пациента аритмии возникают очень редко при контроле концентрации препарата в крови (3–7 мг/л). Инфузии препарата временно прекращают при расширении комплекса QRS более 50 % или интервала QT более 50 % от исходного. Возможно развитие гипотензии. Хинидин в стартовой дозе не назначается при

предшествующем (в течение 24 часов) применении хинина, мефлохина, хинидина. Кардиотоксичность хинидина проявляется при быстром введении и высоких дозах. Возможны побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в животе, диарея; редко — эзофагит, цинхонизм, сыпь, зуд кожи, отеки на лице, бронхоспазм, гепатоксичность.

АТОВАКВОН (АТОВАQUONE, MEPRON)

Для лечения и профилактики малярии применяется комбинация атоваквона с прогуанилом (маларон, malarone). По химической структуре атоваквон является синтетическим дериватом гидроксинафтохинона. Механизм антипротозойного действия основан на селективном подавлении митохондриального электронного транспорта. Дозы для профилактики: 1 таблетка маларона (250 мг атоваквона и 100 мг прогуанила) в сутки; для лечения: 1000 мг в сутки в течение 3 суток + 400 мг в сутки прогуанила. Обычно атоваквон хорошо переносится. К побочным эффектам относятся: сыпи, тошнота, рвота, диарея, головная боль, лихорадка.

АРТЕМИЗИНИН (ARTEMISININ)

По химической структуре препарат представляет собой сесквитерпеновый лактон. Артемизинин использовался еще 2000 лет назад в Китае для лечения «лихорадок», получали его из растения *Artemisia annua* (один из видов полыни). Артемизинин и его дериваты (Артеметер, Арте-сунат и др.) используют для лечения тяжелой и осложненной тропической малярии. Способы введения следующие: энтеральный, внутривенный, внутримышечный, ректальный (суппозитории). При комбинации артемизинина с мефлохином эффективность лечения возрастает. Для профилактики препарат не применяется. К побочным эффектам относятся: транзиторная атриовентрикулярная блокада I степени, незначительное угнетение эритро- и лейкопоза, повышение уровня АлАТ, боли в животе, лекарственная лихорадка.

ХИНИН (QUININE)

Хинин известен как противомаларийный препарат уже более 300 лет.

Согласно истории, графиня Цинхон Франциска Хенрикс де Ривера страдала от малярии. Она заразилась в Перу, где ее муж Дон Джеронимо Фернандес де Кабрера Бобадилла и Мендоза граф де Цинхон был наместником короля Испании с 1629 по 1639 гг. Кровопускание в то время было самым распространенным способом лечения малярии, так как оно освобождало больного от дурной жидкости — причины болезни. Когда этот способ не помог графине, ее врач Хуан дель Вега применил местное лекарство — кору хинного дерева. Графиня выздоровела, и лекарство стали называть «кора графини».

В 1630 г. испанцы обнаружили хинное дерево на восточном склоне Анд на высоте 3–9 тысяч футов над уровнем моря от Колумбии до Боливии. Карл Линней дал название этому растению (род *Cinchona*) в честь мужественной графини, потеряв при этом одну букву «h» из ее фамилии.

До того как стали применять кору хинного дерева, малярия была самой фатальной болезнью для человечества.

Малярия обычно ассоциируется с теплым климатом и болотистой местностью, однако она процветала и в Европе. Возможно, Александр Македонский умер именно от малярии.

В Европе распространению коры хинного дерева способствовал кардинал де Луго, главный прокуратор ордена иезуитов. Кардинал активно поощрял исследования по лечебным дозам коры хинного дерева с тех пор, как эпидемии малярии стали обычным явлением в некоторых областях Италии, даже в Риме. Что касается Ватикана, то от малярии умерло несколько кардиналов, которые собрались в то время для избрания нового римского папы. Большинство врачей в Европе были против этого лекарства, так как оно не укладывалось в существующую систему медицинских знаний. Однако кора хинного дерева приобрела популярность, и орден иезуитов вскоре стал контролировать ее применение на Западе, где лекарство стали называть «кора иезуитов». Ассоциация средства с католической верой была столь сильной в представлении простых людей, что протестанты даже отказывались принимать его из религиозных предубеждений. Лидер пуритан Оливер Кромвель умер от малярии, потому что отказался принять лекарство, поддержанное Римом.

В 1820 г. французские ученые Пьер Жозеф Пеллетье (Pierre Joseph Pelletier) и Жозеф Бенжамин Кавенто (Joseph Bienaime Caventon) выделили активный ингредиент коры хинного дерева. Этот алкалоид был назван **хинином**. К 1850 г. хинина оказалось недостаточно, так как он требовался в тропических колониях Индии, Африки и Южной Америки так же, как и в Европе. Англичанин Ричард Спрус, ботаник-исследователь, отправился в Эквадор для сбора семян хинного дерева. Однако он, как и его голландский коллега, вернулся в Европу с семенами того вида хинного дерева, в коре которого было очень низкое содержание хинина. Перелом наступил тогда, когда другой английский исследователь Чарльз Ледгер нашел и собрал семена растения с достаточным содержанием хинина. Родной брат Ледгера Джорж предложил правительству Англии купить семена, однако из-за неудачи первого ботаника предложение было отклонено. Дания купила семена в 1872 г. и начала выращивать хинные деревья на острове Ява. Деревья содержали от 10 до 20 % хинина, что было вполне достаточно для лечебных целей. Датчанами были выведены новые сорта хинных деревьев, адаптированные к местным условиям. Однако плантаторы очень неохотно выращивали эту долгорастущую культуру

вместо прибыльных кофе или чая. Но, несмотря на все препятствия, Дания, в конце концов, стала монополистом в производстве хинина и оставалась им вплоть до второй мировой войны.

Правительство Дании предложило семена хинного дерева другим странам, однако никто не смог успешно культивировать это растение. Датская монополия на растительный хинин резко оборвалась с началом применения ДДТ, который позволил в то время уменьшить и контролировать популяцию комаров-переносчиков малярии.

В 1944 г. W. E. Doering и R. B. Woodward из Колумбийского университета синтезировали хинин.

После появления хлорохина значение хинина резко снизилось, однако интерес к нему возобновился после появления и распространения хлорохинрезистентных штаммов *P. falciparum*.

Хинин по химической структуре является ариламиноспиртом. Предположительно он нарушает рН и тормозит процесс репликации ДНК малярийного плазмодия. Препарат активен при всех видах малярии у человека. Сообщения о резистентности поступают из сельских районов на севере Таиланда и из Западной Африки. С целью профилактики хинин не применяется. Побочные эффекты проявляются в виде цинхонизма: появления колец перед глазами, снижения слуха, головной боли, тошноты, рвоты, зрительных нарушений. Эти симптомы являются дозозависимыми и обратимыми. Реже возможны уртикарная сыпь, отеки на лице, кожный зуд, агранулоцитоз, гепатит и гипогликемия у пациентов с высокой паразитемией *P. falciparum*.

ХИНИМАКС (QUINIMAX)

Хинимакс (Quinimax) состоит из четырех алкалоидов: хинина, хинидина, цинхонина, цинхонидина. Препарат распространен более широко, чем хинин в некоторых франкофонных странах Африки. Хинимакс используется в виде таблеток (100 и 125 мг) и в растворе для парентерального применения. По противомаларийной активности он близок к хинину, внутримышечное же введение лучше переносится, чем хинин.

ДОКСИЦИКЛИН (DOXYCYCLINE)

Доксициклин (Vibramycin, Doryx) — высокоэффективное при ежедневном приеме средство профилактики малярии, вызванной CRPF, и альтернативный препарат при невозможности использования мефлохина в районах распространения CRPF. Доксициклин не рекомендуется беременным и кормящим грудью женщинам, детям младше 8 лет.

Доксициклин — относительно недорогой препарат, однако необходимость ежедневного приема может вызвать проблемы с согласием пациентов.

Наиболее серьезный побочный эффект — кожные фототоксические реакции. Возможна непереносимость тетрациклинов в виде диспепсических нарушений. Имели место случаи отказа от приема препарата женщин, имевших в анамнезе кандидоз половых органов, вызванный тетрациклинами.

Хотя доксициклин является профилактическим средством выбора при полирезистентной тропической малярии в приграничных районах Таиланда, Камбоджи и Бирмы, он может быть менее эффективен при профилактике трехдневной малярии в Индонезии и Папуа – Новой Гвинее.

ХЛОРОХИН + ПРОГУАНИЛ (PROQUANIL)

Несмотря на длительную историю применения, прогуанил (Paludrine) не зарегистрирован как противомалярийный препарат во многих странах, однако он вполне доступен в Канаде, Великобритании, странах Африки и Азии.

В процессе метаболизма прогуанил превращается в циклогуанил, который является ингибитором дигидрофолатредуктазы паразитов.

Прогуанил не используется для монопрофилактики малярии из-за быстрого развития к нему резистентности. Недавние исследования в Африке показали, что комбинированный прием прогуанила (ежедневно) и хлорохина (еженедельно) менее эффективен при CRPF, чем мефлохин (еженедельно), однако эта комбинация лучше, чем монопрофилактика хлорохином. Обычно комбинированный прием прогуанила и хлорохина рекомендуется только при непереносимости мефлохина или доксициклина. При беременности комбинация прогуанила с хлорохином предпочтительна, особенно в первом триместре.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	3
Эпидемиология.....	3
Этиология.....	5
Патогенез (тропическая малярия).....	9
Иммунитет.....	11
Клиника и клиническая диагностика.....	11
Тропическая малярия.....	11
Трехдневная малярия.....	16
Овале-малярия.....	17
Четырехдневная малярия.....	17
Рецидивы.....	18
Лабораторная диагностика.....	19
Лечение.....	22
Лечение тяжелой малярии.....	23
Общие принципы наблюдения пациентов и терапии осложнений.....	25
Профилактика.....	27
Самолечение.....	31
Литература.....	31
Приложение.....	32

Учебное издание

Иванова Марина Анатольевна
Карпов Игорь Александрович

МАЛЯРИЯ

Учебно-методическое пособие
2-е издание, переработанное

Ответственный за выпуск И. А. Карпов
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 27.12.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 2,32. Уч.-изд. л. 2,01. Тираж 40 экз. Заказ 653.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.