
МАЛЯРИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**А.К. Токмалаев, Г.М. Кожевникова,
Н.А. Половинкина**

Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии
Медицинский факультет
Российский университет дружбы народов
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

С.А. Рабинович

ИМПитМ им. Е.И. Марциновского I МГМУ им. И.М. Сеченова
М. Пироговская ул., 20, Москва, Россия, 119435

Н.М. Ходжаева

Кафедра детских инфекционных болезней
ТГМУ им. Абуали ибни Сино
пр. Рудаки, 139, Душанбе, Республика Таджикистан, 734003

В.Б. Ченцов

Инфекционная клиническая больница № 2
8-я ул. Соколиной горы, 15, Москва, Россия, 105275

Рассмотрены состояние и современные возможности диагностики и лечения малярии. Отмечено, что тяжесть течения и эффективность лечения малярии, особенно тропической, зависят от сроков диагностики, своевременной и адекватной этиотропной и патогенетической терапии. Отражены особенности течения малярии у детей по материалам наблюдения в эндемичном районе Таджикистана и подходы к оптимизации лечения.

Ключевые слова: малярия, диагностика, лечение.

Борьба с малярией, наряду с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, признана первоочередной задачей мирового сообщества [2, 3, 10]. Более 100 стран являются эндемичными по малярии. В основном — это страны тропического пояса, на территориях которых риску заражения постоянно подвергаются более 2 млрд человек, более 300 млн ежегодно заболевают, 1,5—2,0 млн умирают преимущественно от тропической малярии, причем 90% летальных исходов составляют дети в возрасте до 5 лет.

В последнее десятилетие увеличение завоза малярии в нашу страну во многом обусловлено практически неконтролируемой миграцией в Россию жителей некоторых стран СНГ (Таджикистан, Азербайджан), где наблюдалась активация эндемичных очагов трехдневной малярии. Следствием этого стало восстановление местной передачи *P. vivax* через комаров в ряде регионов РФ, включая Московский [1]. В период с 2000 г. по 2006 г. в административных округах Москвы зарегистрировано 209 случаев местной передачи *P. vivax* (вторичная от завозных), число которых резко уменьшается с 2007 г. и не наблюдается с 2008 г. Как среди

иностранных граждан, так и среди москвичей в основном регистрируется завоз трехдневной (*P. vivax*) и тропической малярии (*P. falciparum*), другие виды диагностируются редко. Анализ обращаемости больных за медицинской помощью в городе показал, что пациенты нередко обращаются к врачам в поздние сроки — после 5 дней от начала болезни, из-за чего происходит запоздалая диагностика и как следствие — отсроченная госпитализация и лечение [1].

Диагностика малярии основывается на анализе клинической картины болезни, эпидемиологического анамнеза, с обязательным подтверждением обнаружения малярийных паразитов в периферической крови. Малярия предполагается в случаях: острого развития заболевания с высокой приступообразной лихорадкой, ознобами и потливостью, увеличением печени и селезенки, анемией. Эти постоянные признаки малярии используются в целях диагностики у постели больного [2, 3]. Вероятность диагноза малярии увеличивается, если в эпидемиологическом анамнезе установлено пребывание в эндемичном регионе в период от нескольких дней до 1—2 лет до начала заболевания, гемотрансфузии и иные парентеральные манипуляции в период до 3 месяцев до начала заболевания. Характер и частота диагностических ошибок в эндемичном очаге и вне его на догоспитальном этапе различна. В эндемичных очагах чаще наблюдается гипердиагностика малярии, так как любое повышение температуры тела врачами и больными нередко воспринимается как начало малярии. В связи с тем, что в последние годы резко возрос завоз малярии из Таджикистана, нами проведено изучение клинических и эпидемиологических особенностей малярии в некоторых высокоэндемичных районах республики.

В период 2000—2006 гг. обследовано 570 детей больных трехдневной малярией и 265 — тропической малярией, в возрасте от 5 мес. до 14 лет. Было показано, что трехдневная малярия у детей старших возрастных групп характеризуется типичными для нее клиническими проявлениями, доброкачественным течением с редкими осложнениями. У детей в возрасте до 3 лет малярия имеет клинические особенности, затрудняющие раннюю диагностику болезни [6]. В приведенных наблюдениях в качестве первичного диагноза часто встречалось подозрение на тифопаратифозное заболевание (у 160 больных), реже предполагались грипп и ОРВИ. Это можно объяснить тем, что в данном эндемичном районе среди местного населения достаточно высока заболеваемость брюшным тифом и нередко регистрируются сочетанные формы инфекции. Чем меньше возраст ребенка, тем чаще наблюдается ацикличность лихорадочных пароксизмов; у детей младшего возраста озноб часто отсутствовал, наблюдались боли в животе и диарея, быстро прогрессировала анемия [6]. В случаях завозной малярии, в том числе тропической, основные отличия в течении болезни и наличие в клинической картине диагностически значимых симптомов зависели в основном от того был ли пациент из числа неиммунных лиц или коренным жителем эндемичной страны. Эти различия хорошо представлены в специальной литературе [2, 3].

Основным методом лабораторной диагностики малярии является микроскопическое исследование препаратов крови (толстой капли и тонкого мазка), окрашенных по Романовскому—Гимзе. По существующим рекомендациям обследо-

ванию на малярию подлежат: лихорадящие в течение 3 дней больные с неустановленным диагнозом в эпидемический сезон и 5 дней в остальное время года; больные с продолжающимися периодическими подъемами температуры тела, несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом; реципиенты при повышении температуры тела в последние 3 месяца после переливания крови; лица, проживающие в активном очаге, при любом повышении температуры тела. Забор крови для исследования рекомендуется производить как в период лихорадки, так и во время апиреksии. Это правило не всегда выполняется в ЛПУ города [1].

В последние годы в эндемичных очагах для быстрого получения предварительного ответа используются экспресс-тесты (иммунно-хроматографические методы) [9]. Проведенные испытания одного из известных экспресс-тестов — КАТ-Р.Ф. (Medical, ЮАР) показали высокую эффективность и специфичность в отношении *P. falciparum*. Сопоставление результатов экспресс-теста, микроскопии крови и ПЦР показало, что диагностическая эффективность его достигает 95—98% [4]. Использование экспресс-тестов позволяет читать результат уже через 10 минут. Параллельно обязательно производят забор крови для паразитологического исследования. В Москве экспресс-диагностика малярии (Hexagon Malaria Combi — ФРГ и др.) пока применяется лишь в некоторых инфекционных больницах.

В современных условиях, особенно при массовых исследованиях, особое значение приобретает метод ПЦР, основанный на детекции ДНК малярийного паразита. Как показали проведенные нами исследования, порог чувствительности ПЦР оказался высоким: для *P. vivax* — 1,5 параз./мкл крови, для *P. falciparum* — 2,3 параз./мкл; для сравнения — при паразитологическом исследовании толстой капли он составляет более 5 параз./мкл, при использовании экспресс-тестов — более 25 параз./мкл [5]. Было показано также, что применение метода ПЦР позволяет выявлять носительство с низкой паразитемией, смешанную инфекцию разными видами плазмодиев, а также дифференцировать рецидив лекарственно-устойчивой тропической малярии с реинфекцией *P. falciparum*. Несмотря на очевидные высокие диагностические возможности данный метод в настоящее время применяется в основном в эпидемиологических и научных исследованиях, возможно ситуация изменится с широким введением в практику ПЦР в реальном времени.

Лечение малярии заключается в купировании острых приступов болезни, предотвращении рецидивов и гаметоносительства, а также в восстановлении нарушенных функций организма [2, 3]. Этиотропное лечение больных малярией следует назначать немедленно после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования. Учитывая быстрый переход тропической малярии от доброкачественного течения к злокачественному и возможность летальных исходов, в случае затруднений лабораторного подтверждения диагноза необходимо провести превентивное этиотропное лечение. Применяемые в настоящее время противомаларийные лекарственные средства относятся к 6 группам химических соединений: 4-аминохинолины (хлорохин дифосфат, делагил; хлорохин фосфат, нивахин), хинолинметанолы (хинин дигидро-

хлорид, хинин сульфат, хинимакс, мефлохин), фенантренметанола (халфан, галофантрин), производные артемизинина (артесунат, артемедер, артеэтер), анти-метаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин). Кроме того, применяются комбинированные противомаларийные препараты: фансидар (сульфадоксин + пириметамин), саварин (хлорохин + прогуанил), маларон (атовахон + + прогуанил), коартем или риадет (артемедер + люмефантрин).

В России противомаларийные лекарственные средства (ЛС) не производят. Ряд высокоэффективных ЛС (в частности производные артемизинина) в РФ не зарегистрированы, хотя многие годы они успешно применяются в зарубежных странах, поэтому серьезной проблемой для города остается постоянный дефицит противомаларийных препаратов.

При обнаружении у пациента *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae* применяют ЛС из группы 4-аминохинолинов, чаще всего хлорохин (делагил). В связи с имеющейся информацией о возможном снижении чувствительности плазмодиев к данному препарату [8] нами проведена оценка эффективности лечения делагилом у 121-го больного трехдневной малярией, из них 83 завозных случая заражения *P. vivax* в странах разной степени эндемичности, а также 40 вторичных случаев заражения *vivax*-малярией от завозных на территории Москвы и Московской области. При лечении делагилом стандартной курсовой дозой 2,5 г, распределенной на три дня, и при среднем исходном уровне паразитемии 9901/1 мкл у основной части больных улучшение самочувствия и исчезновение лихорадочных проявлений наступило в пределах двух суток. При микроскопическом изучении «тонких мазков» и «толстых капель» крови начальные признаки дегенерации паразита — изменение ядра и цитоплазмы были выявлены уже через несколько часов после приема делагила; в последующие сроки морфологическая деградация паразита нарастала. Микроскопия в день окончания лечения и на следующий день после его окончания дала отрицательный результат. С целью исключения возможности сохранения единичных особей *P. vivax* на субмикроскопическом уровне на следующий день после окончания лечения для объективного контроля была поставлена у всех больных ПЦР для выявления ДНК малярийных паразитов. Ни один из переболевших после выздоровления не обратился в последующие два месяца с жалобами на лихорадочные проявления. Это, в свою очередь, исключает возможность близких рецидивов *P. vivax*, обусловленных интенсификацией размножения единичных особей паразита, сохранившихся в результате устойчивости к делагилу. Нами не было выявлено каких-либо отклонений в эффективности делагила, которые позволили бы предположить устойчивость к нему у *P. vivax*.

В связи с чрезвычайно широким распространением устойчивых к хлорохи-ну и некоторым другим противомаларийным препаратам штаммов *P. falciparum* практически во всех эндемичных регионах в случаях нетяжелого течения тропической малярии препаратами выбора являются мефлохин и производные артемизинина (артемедер, артесунат, артеэтер). В эндемичных очагах Таджикистана, где также регистрируется лекарственная устойчивость *P. falciparum* к хлорохи-ну, стартовым препаратом для лечения тропической малярии был рекомендован артесунат (4 мг/кг один раз в первый день лечения, затем 2 мг/кг один раз в день в по-

следующие 6 дней лечения) либо комбинированный прием артезуната и фансидара (4 мг/кг один раз в день артезуната в течение трех дней и 25 мг/кг сульфадоксина и 1,25 мг/кг пириметамин однократно); при тяжелых и осложненных формах тропической малярии препаратом выбора является хинин (парентерально).

При тяжелом и осложненном течении малярии пациенты должны быть госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Средством выбора для лечения тяжелой тропической малярии в нашей стране остается хинин, который применяют внутривенно в дозе 20 мг/кг/сут. в 2—3 введения с интервалом 8—12 ч. Во избежание осложнений обязательным правилом является значительное разведение (в 500 мл 5% р-ра глюкозы или 0,9% р-ра натрия хлорида) и медленное введение — в течение 2—4 ч. Внутривенное введение хинина проводили до выхода пациента из тяжелого состояния, после чего курс химиотерапии завершали путем перорального применения хинина или мефлохина, в ряде случаев в комбинации с доксициклином. Для лечения тяжелой и осложненной тропической малярии во многих эндемичных странах успешно применяют препараты группы артемизинина, вводимые парентерально. Лечение малярии необходимо проводить под контролем уровня паразитемии. Если через 48 час от начала лечения паразитемия существенно не уменьшается, необходимо заменить препарат и изменить схему лечения.

Решение некоторых задач по оптимизации этиопатогенетической терапии малярии затруднено из-за недостаточной изученности особенностей иммунопатогенеза малярийной инфекции, роли ключевых цитокинов и биологически активных веществ макрофагальной системы в развитии различных форм болезни и тяжелых осложнений. В результате проведенных исследований было показано, что при трехдневной малярии наблюдается доминирование Th1-типа лимфоцитарных реакций, выражающихся в незначительном подъеме провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IL-6) при достоверно высоких концентрациях IFN- γ и IL-2, определяющих «гладкое» течение болезни. При тропической малярии в периоде манифестации установлено преобладание Th2-типа иммунного ответа, выражающегося в повышенной продукции про- и противовоспалительных цитокинов (IL-4) при низком содержании IFN- γ и IL-2, что определяет возможность развития осложненных форм болезни с риском летального исхода. На основании выявленных нарушений были разработаны показания для включения в комплексную терапию, наряду с противомалярийными ЛС, иммуномодуляторов направленного действия. Обоснована возможность применения для этих целей иммуностропного отечественного препарата аминоталгидразида, способствующего более быстрому восстановлению нарушений иммуногенеза, предупреждению развития тяжелых, осложненных форм болезни и рецидивов [7].

У неиммунных лиц тропическая малярия характеризуется наибольшей тяжестью и сопровождается различными осложнениями. Наиболее опасной является церебральная форма: малярийная кома скоротечна и без лечения заканчивается летально. В период с 2008 г. по 2010 г. в ОРИТ ИКБ № 2 г. Москвы под нашим наблюдением находилось 12 больных с тропической малярией, состояние которых при поступлении расценивалось как тяжелое и крайне тяжелое. Тяжесть

состояния больных, развитие церебральной формы (вплоть до комы) и полиорганной недостаточности, как правило, было обусловлено поздней диагностикой и госпитализацией, следовательно — запоздалой этиотропной терапией. Наряду с парентеральным введением гематошизотропных ЛС (хинин и др.) возникала необходимость проведения ИВЛ, кардиотонической поддержки, коррекции гемостаза, поражений ЦНС различной степени тяжести, проведения противоотечной и, по показаниям, антибиотикотерапии.

В настоящее время показано, что наиболее перспективным способом экстракорпоральной коррекции гомеостаза и детоксикации является продленная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ). До применения этого метода летальность у этой категории больных превышала 90%. С начала его включения в комплексную терапию тяжелой тропической малярии летальный исход отмечен лишь у 1 из 12 больных, поступившего в поздние сроки (на 8-й день от начала болезни) с очень высоким уровнем паразитемии (более 3 миллионов паразитов в 1 мкл крови) в состоянии комы и полиорганной недостаточности. Применение ПВВГДФ следует признать обязательным компонентом комплексной интенсивной терапии тяжелых форм тропической малярии.

Таким образом, на современном этапе актуальность малярии в Российской Федерации определяют ряд факторов, наиболее важным из которых является увеличение завоза инфекции из эндемичных стран в результате практически неконтролируемой миграции в Россию жителей стран СНГ, охваченных эпидемией трехдневной малярии.

Поздняя диагностика тропической малярии приводит к тяжелым клиническим последствиям — развитию наиболее опасной церебральной формы и других осложнений, а поздняя диагностика трехдневной малярии ведет к серьезным эпидемиологическим последствиям.

Несмотря на существующие проблемы, связанные с лекарственной устойчивостью *P. falciparum*, тропическая малярия при ранней диагностике и срочной адекватной этиотропной и патогенетической терапии является излечиваемой болезнью.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Иванова Т.Н., Петрова Г.Н., Тимошенко Н.И. Маляриологическая ситуация в Москве 2000—2004 гг. // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — № 4. — С. 3—7.
- [2] Лысенко А.Я., Кондрашин А.В., Ежов М.Н. Маляриология (2 издание). — ВОЗ, 2003. — 512 с.
- [3] Попов А.Ф., Токмалаев А.К., Никифоров Н.Д. Малярия. — М.: Изд-во РУДН, 2004. — 271 с.
- [4] Рабинович С.А., Ле Дин Ком, Нгуен Ван Ха и др. Эффективность экспресс-теста КАТ-Р.Ф. («КАТ MEDICAL» ЮАР) среди популяций лекарственно-устойчивых паразитов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — № 2. — С. 10—11.
- [5] Токмалаев А.К., Нгуен Ван Ха, Рабинович С.А. и др. Возможности применения метода Nested ПЦР для диагностики малярии // Материалы III съезда итало-российского общества по инфекционным болезням. 5—6 декабря. — СПб., 2002. — С. 226.

- [6] *Ходжаева Н.М., Файзуллоев Н.Ф., Токмалаев А.К.* Малярия у детей // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5. — № 2. — С. 88—91.
- [7] *Ходжаева Н.М., Токмалаев А.К.* Основы иммунокорректирующей терапии малярии у детей // Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. — М., 2009. — С. 223.
- [8] *Murphy G.S., Basri H., Purnomo et al.* Vivax malaria resistant to treatment and prophylaxis with chloroquine // *Lancet*. — 1993. — 341. — P. 96—100.
- [9] *Murray C.K., Gasser Jr. R.A., Magill A.J. et al.* Update on rapid diagnostic testing for malaria // *Clin Microbiol Rev.* — 2008. — 21. — P. 97—110.
- [10] World Health Organization: World Malaria Report. — Geneva, World Health Organization, 2008.

MALARIA: CURRENT STATE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT

**A.K. Tokmalaev, G.M. Kozhevnikova,
N.A. Polovinkina**

The Department of Infection Diseases and Epidemiology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198

S.A. Rabinovich

E.I. Martsinovsky Institute of medical parasitology and tropical medicine
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
M. Pirogovsky str., 20, Moscow, Russia, 119435

N.M. Khodzhaeva

The Department of Children Infection Diseases
Avicenna Tajik State Medical University (ATSMU)
Rudaki ave., 139, Dushanbe, Republic Tajikistan, 734003

V.B. Chentsov

Infectious clinical hospital № 2
8th street of Sokolinay gora, 15, Moscow, Russia, 105275

Status and modern ways in malaria diagnostics and treatment are reviewed. It's noticed that malaria severity and treatment efficacy, specifically for *falciparum*-malaria, depend on diagnostics terms as well as on timely and adequate ethyotropic and pathogenic therapy. Clinical characteristics of malaria in children based on the obtained data in endemic region in Tajikistan and approaches to optimization of treatment are described.

Key words: malaria, diagnostics, treatment.