

*МАЛЯРИЯ*



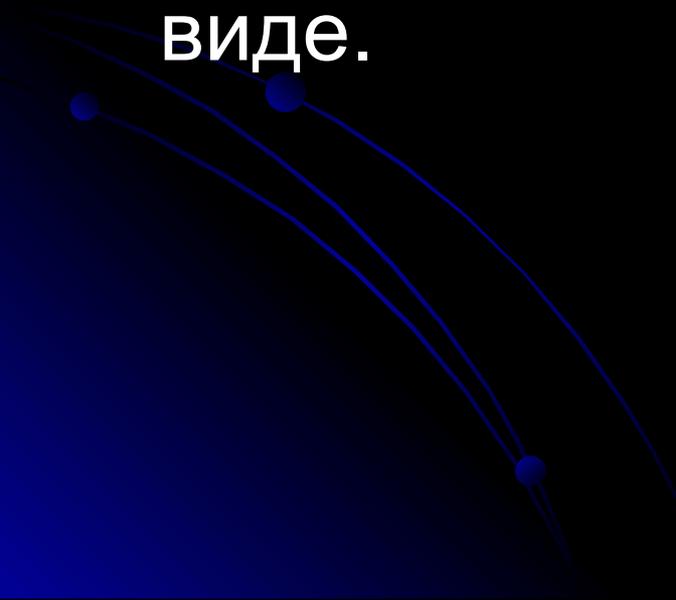
**Малярия** (англ. malaria; франц. paludisme) — антропонозная трансмиссивная протозойная болезнь, характеризующаяся поражением эритроцитов, рецидивирующим циклическим течением, приступами лихорадки, гепато-спленоmegалией, анемией.



- Малярия остается одной из глобальных проблем здравоохранения.
  - Около 100 стран, половина из которых находится в Африке южнее Сахары, являются эндемичными по этой инфекции.
  - Ежегодно малярией заболевают от 300 до 500 млн человек и от 1,5 до 2,7 млн умирают, из них около 90% - дети младшего возраста.
- 

# Исторические сведения

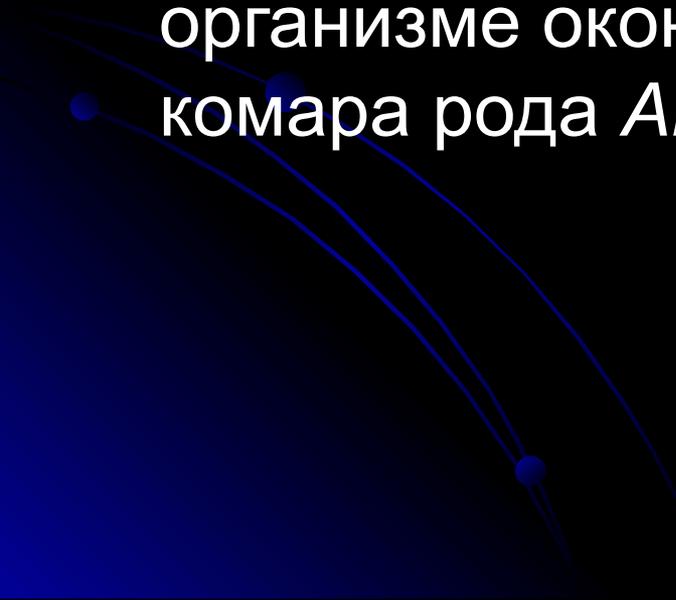
- Из группы лихорадочных болезней как «болотная лихорадка» она была выделена Гиппократом (430 - 377 гг. до н. э.), который впервые указал на связь этой болезни с «сырым климатом» и «нездоровой водой».
- Итальянец Аанцизи (1717 г.), обосновывая связь лихорадки с ядовитыми испарениями заболоченной местности, применил название «малярия» (от итальянского *mala aria* - дурной, испорченный воздух).
- На территории России малярия упоминается в древнеславянских рукописях под названиями, отражающими характерные клинические проявления лихорадки, - «ледея», «огнея», «желтея», «пухнея», или такие - «трясуха», «знобуха», «бледнуха», «лихоманка».

- 1640 г., Хуан Дель Вега для лечения больного малярией с успехом применил настой коры хинного дерева,
  - 1816 г. Ф. И. Гизе получил из коры кристаллический хинин,
  - 1820 г. Р. Ж. Pelletier, Ж. В. Caventon выделили алкалоид хинина в чистом виде.
- 

- 1891 г. Д. А. Романовский разработал метод полихромной окраски малярийных плазмодиев, заложив основу лабораторной диагностики малярии и идентификации различных видов.
- 1887 г. австрийский врач Вагнер фон Яуреги предложил, а в 1917 г. применил на практике заражение малярией больных нейросифилисом как метод пирогенного лечебного эффекта.
- 1897 г. английский военный врач Рональд Росс, служивший в Индии, открыл переносчика малярии человека - комаров *Anopheles*.
- Впоследствии трое ученых - Лаверан, Росс и Яуреги были удостоены за свои исследования в области малярии Нобелевской премии

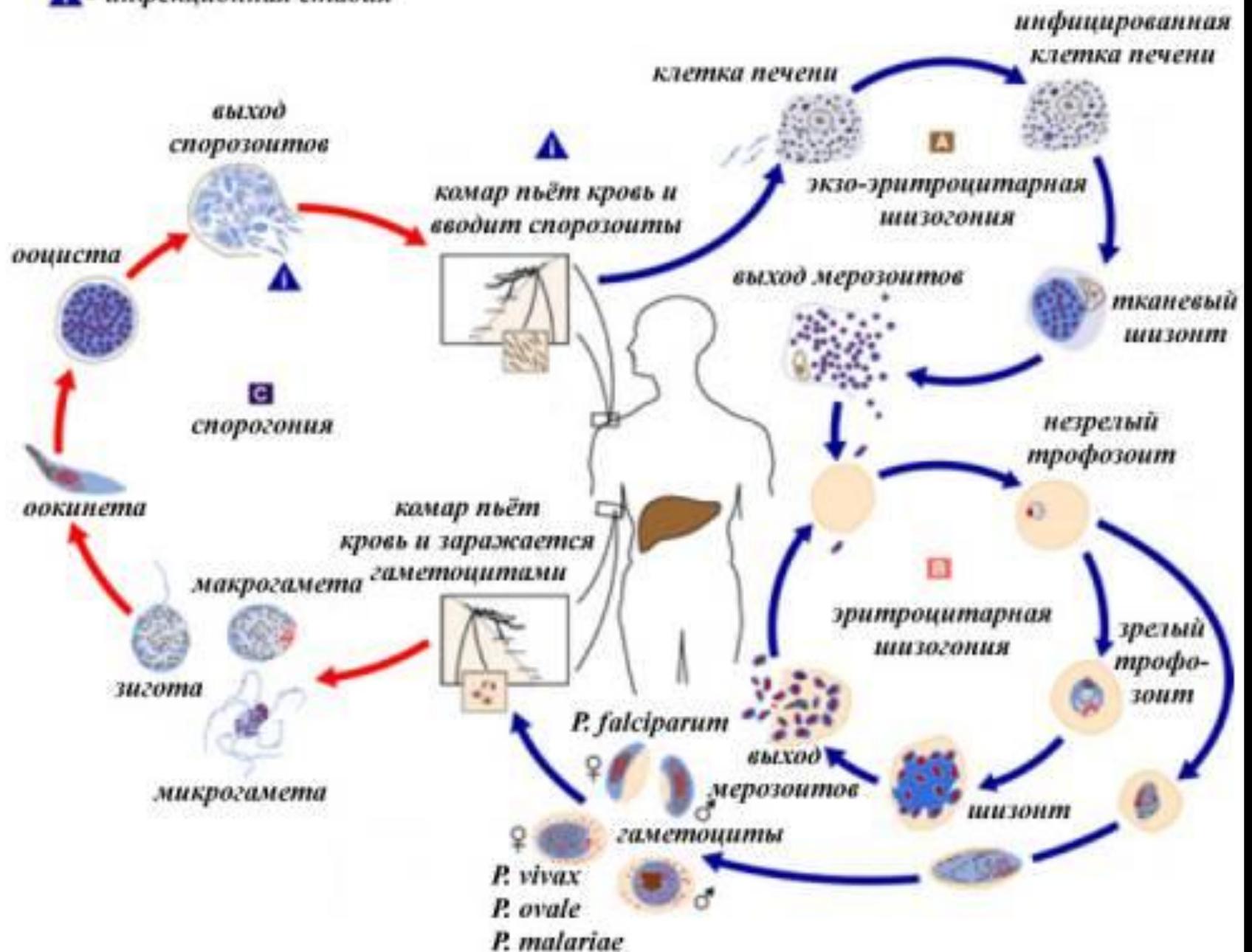
- ***Plasmodium falciparum*** вызывает самую опасную форму малярии (**тропическую**), протекающую молниеносно и часто приводящую к летальному исходу. Возбудитель тропической малярии самый мелкий из малярийных плазмодиев.
- ***Plasmodium vivax*** вызывает **трехдневную** малярию.
- ***Plasmodium malariae*** вызывает **четырёхдневную** малярию.
- ***Plasmodium ovale*** встречается редко, вызывает **малярию овале**, сходен с *Plasmodium vivax*.
- ***Plasmodium knowlesi*** также может вызвать малярию, но этот вид и его значение в эпидемической цепи малярии мало изучен.

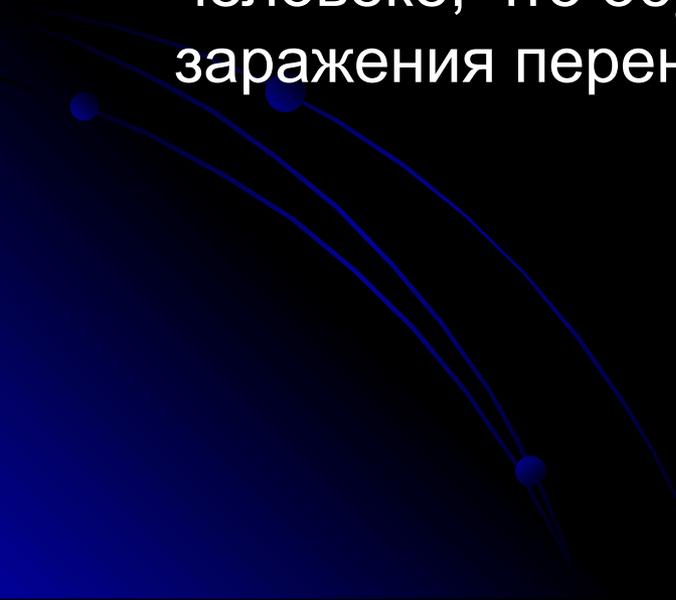
## Возбудители малярии в процессе жизнедеятельности проходят следующий цикл развития со сменой хозяев:

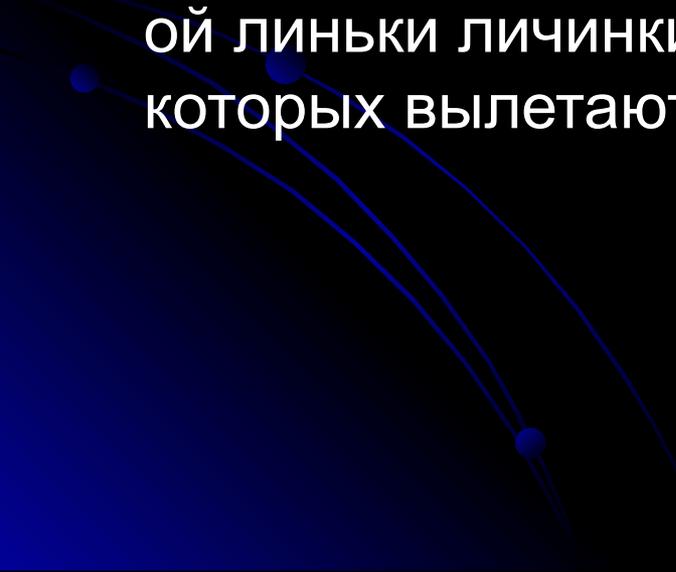
- бесполое развитие (шизогония) протекает в организме промежуточного хозяина — человека;
  - половое развитие (спорогония) проходит в организме окончательного хозяина — самки комара рода *Anopheles*.
- 



▲ = инфекционная стадия



- В организме комаров рода *Anopheles* происходит половой цикл развития малярийного паразита – спорогония, которая завершается при температуре не ниже 16 градусов.
  - При более высокой температуре процесс спорогонии ускоряется.
  - В условиях жаркого климата при высоких температурах быстрее происходит переваривание крови самками комара, они чаще питаются на человеке, что обуславливает интенсивность заражения переносчика спорозоитами.
- 

- Переносят возбудителя самки, так как только они сосут кровь животных и человека, самцы питаются соками растений и быстро погибают.
  - Комары рода *Anopheles* сидят, откинув брюшко под углом 45 градусов к поверхности, личинки их в водоемах располагаются параллельно поверхности воды.
  - Самки откладывают яйца в водоемах со стоячей или медленно текущей водой.
  - Из яиц через 2 – 4 дня вылупляются личинки. После 4-ой линьки личинки превращаются в куколок, из которых вылетают окрыленные комары.
- 

- Оплодотворенные самки с водоема устремляются к человеческому жилью, где нападают на человека.
- Напившись крови (обычно вечером или ночью), самки скапливаются в темных углах помещения и остаются там до окончания переваривания крови и созревания яиц (без кровососания яйца у самки не развиваются).
- После созревания яиц самки улетают на водоем, где откладывают яйца.
- Цикл развития от яйца до окрыленного комара составляет от 14,5 до 30,5 суток в зависимости от температуры окружающей среды.
- частности освоение и орошение новых земель, что ведет к образованию большого числа искусственных мест выплода комаров. Завоз малярии в эти районы в процессе миграции населения создает реальную возможность формирования новых малярийных очагов.

# Пути передачи возбудителя:

- Трансмиссивный,
- от матери плоду или новорождённому (вертикальная передача),
- трансфузионный путь — при переливании донорской крови, содержащей возбудитель,
- при трансплантации органов,
- парентеральное заражение возможно при медицинских манипуляциях.

- Малярия – сезонная инфекция, что связано с активностью комаров-переносчиков.
- В РФ длительность эпидемического сезона варьирует от 1,5 до 3 мес. и более.
- В тропической зоне инфекция передается круглогодично.
- В настоящее время малярия остается наиболее широко распространенной в мире тропической болезнью.
- В эндемичных регионах ежегодно заболевают от 300 до 500 млн человек, из них от 1,5 до 2,7 млн умирают.

Страна	Период передачи малярии и зоны внутри страны
Афганистан	С мая по ноябрь, в местах, расположенных ниже отметки 2000 м (здесь и далее — над уровнем моря), тропическая малярия — на юге
Бангладеш	Весь год, повсеместно, кроме Дакки, особенно часто — в лесных горных районах, расположенных вдоль юго-восточной границы. Тропическая малярия — повсеместно в лесных зонах
Бутан	Весь год в пяти провинциях, граничащих с Индией: Ширанге, Гайлегпуег, Самчи, Самдруптионгхаре и Шемганге
Вануату	Весь год, повсеместно, кроме острова Фукуна
Вьетнам	Весь год, повсеместно, кроме центральных промышленных районов
Индия	Весь год, повсеместно, кроме ряда районов (таких, как Химакал Прадеш, Джамма и Кашмир, Сикким)
Индонезия	Весь год, повсеместно, кроме крупных городов и Джакарты, туристских центров на островах Ява и Бали

- В России ежегодно регистрируют от 700 до 1000 больных малярией.
- Из четырех видов возбудителей наиболее распространен в мире *P.vivax*.
- В Западной Африке, заселенной преимущественно людьми негроидной расы, *P.vivax* не встречаются, что обусловлено врожденной невосприимчивостью африканских негров к *P.vivax*.
- Легко переносят тропическую малярию носители аномального гемоглобина S (серповидно-клеточная анемия) и лица с некоторыми другими генетически обусловленными аномалиями гемоглобина и ферментов эритроцитов (дефицит Г-6-ФДГ).

# КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

- По рекомендации ВОЗ различают малярию осложненную, тяжелую, неосложненную.
- Осложнения характерны в основном для инфицирования *P.falciparum*.
- Течение первично малярии имеет периоды: начальный, разгара, реконвалесценции.
- Без лечения или при неправильном лечении возникают рецидивы болезни.
- Различают рецидивы ранние (в течение 2 мес после первичных приступов) и поздние (позднее 2 мес).

# Характерная триада симптомов малярии:

- Лихорадочный приступ
- Анемия
- Гепато-спленомегалия



# Три фазы малярийного лихорадочного приступа:

- Озноб
- Жар
- Пот







# Георгий Милляр



## Трёхдневная малярия

- Инкубационный период составляет от 10–21 дня до 6–14 мес.
- Продромальные явления перед первичным малярийным приступом наблюдают редко.
- Чаще начинаются типичные малярийные приступы с интермиттирующей трёхдневной лихорадкой.
- Приступ начинается с озноба— от лёгкого познабливания до потрясающего озноба. Кожа становится сухой, на ощупь «гусиной», холодной, конечности и видимые слизистые цианотичными.
- Отмечают сильную головную боль, иногда рвоту, боли в суставах и поясничной области. Стадия озноба продолжается от нескольких минут до 1–2 ч, её сменяет стадия жара.
- Температура тела достигает 40–41°C, кожные покровы становятся сухими и горячими, лицо краснеет.
- Головная боль, боли в поясничной области и суставах усиливаются, возможны бред и спутанность сознания.
- Стадия жара продолжается от одного до нескольких часов и сменяется периодом потоотделения.

**Температура критически падает, потоотделение профузное, поэтому больному приходится неоднократно менять бельё.**

**Ослабленный перенесённым приступом, он вскоре засыпает. Продолжительность приступа составляет 6–10 ч. Характерным считают наступление приступов болезни в утренние и дневные часы.**

**После 2–3 температурных приступов отчётливо увеличиваются печень и селезёнка. Изменения в крови: анемия, развивающаяся постепенно со второй недели болезни, лейкопения, нейтропения с палочкоядерным сдвигом влево, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия и повышенная СОЭ.**

При естественном течении болезни без лечения после 12–14 приступов (4–6 нед) интенсивность лихорадки уменьшается, приступы постепенно угасают, размеры печени и селезёнки сокращаются.

Однако спустя 2 нед—2 мес возникают ранние рецидивы, характеризующиеся синхронной температурной кривой, увеличением печени и селезёнки, анемией.

В последующем с нарастанием иммунитета паразиты исчезают из крови и наступает латентный период. Если в это время не провести лечение, то через 6–8 мес (а иногда спустя 1–3 года) происходит активация «дремлющих» тканевых форм паразитов и развиваются отдалённые рецидивы.

Они характеризуются острым началом, более лёгким течением, ранним увеличением селезёнки, коротким числом приступов (до 7–8), меньшей интенсивностью и длительностью паразитемии, наличием гаметоцитов в крови.

## Овале-малярия

- По многим клинико-патогенетическим признакам сходна с трёхдневной vivax-малярией.
- Инкубационный период 11–16 дней.
- При овале-малярии наблюдают склонность возбудителя к первичной латенции. При этом длительность инкубационного периода может растянуться на 2 мес—2 года и более.
- Лихорадочные приступы чаще возникают в вечерние часы, а не в первой половине дня, как это свойственно другим формам малярии.
- Овале-малярию характеризует преимущественно лёгкое течение с небольшим количеством пароксизмов, протекающих без выраженного озноба и с менее высокой температурой на пике приступов.
- Характерно, что пароксизмы при первичной атаке очень часто прекращаются спонтанно. Это объясняется быстрым формированием стойкого иммунитета.
- Если не проводится лечение возможны 1–3 рецидива с межрецидивным интервалом от 17 дней до 7 мес.

## Четырёхдневная малярия

- Протекает обычно доброкачественно.
- Инкубационный период от 3 до 6 нед.
- Продромальные симптомы наблюдают редко.
- Начало болезни острое.
- Пароксизм обычно начинается в полдень, средняя его продолжительность составляет около 13ч.
- Период озноба длительный и резко выраженный.
- Период жара продолжается до 6 ч, его сопровождают головная боль, миалгия, артралгия, иногда тошнота, рвота. Иногда больные беспокойны и бредят.
- В межприступный период состояние больных удовлетворительное.
- Анемия, гепато-спленомегалия развиваются медленно — не ранее чем через 2 нед после начала болезни.
- При отсутствии лечения наблюдается 8–14 приступов, но процесс эритроцитарной шизогонии на низком уровне длится многие годы.
- В эндемичных очагах четырёхдневная малярия служит причиной нефротического синдрома с неблагоприятным прогнозом у детей.

## Тропическая малярия

Инкубационный период составляет 8–16 дней. В конце отмечают продромальные явления до 1–2 дней: слабость, разбитость, ломота в теле, миалгии и артралгия, головная боль.

У большинства больных тропическая малярия начинается остро, без продромального периода, с подъёма температуры тела до 38–39° С.

Приступы, протекающие с поочерёдной сменой фаз, начинаются с озноба продолжительностью от 30 мин до 1 ч. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь, «гусиная кожа».

С прекращением озноба наступает фаза жара. Кожные покровы горячие на ощупь, лицо гиперемировано.

Продолжительность этой фазы 12 ч, её сменяет потливость. Температура тела падает до нормальных и субнормальных цифр и через 1–2 ч повышается снова.

Иногда начало тропической малярии сопровождают тошнота, рвота, диарея.

В острой стадии у больных отмечают гиперемию конъюнктивы, при тяжёлом течении заболевания её могут сопровождать петехиальные или субконъюнктивальные кровоизлияния.

- Лихорадка продолжается сутками, периоды апирекции регистрируют редко. При лёгком течении болезни температура тела на пике достигает  $38,5^{\circ}\text{C}$ , продолжительность лихорадки 3–4 дня; при средней степени тяжести — соответственно  $39,5^{\circ}\text{C}$  и 6–7 дней.
- Тяжёлое течение болезни характеризуется повышением температуры тела до  $40^{\circ}\text{C}$  и выше, а продолжительность её составляет 8 и более дней.
- Длительность отдельных пароксизмов доходит до 30–40ч.
- Увеличение печени и селезенки определяют на 3 день болезни. Нарушения пигментного обмена наблюдают у больных с тяжёлым и среднетяжёлым течением тропической малярии.
- Более чем трёхкратное повышение активности АЛАТ в сыворотке расценивают как показатель неблагоприятного прогноза. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют функциональный характер, выражаются тахикардией, приглушённостью сердечных тонов, гипотонией.

- Часто наблюдают нарушения со стороны ЦНС, связанные с высокой лихорадкой и интоксикацией: головную боль, рвоту, менингизм, судороги, сонливость, иногда делириоподобный синдром, но сознание больного сохранено.
- Характерные признаки среднетяжёлой и тяжёлой инфекции — гемолитическая анемия и лейкопения, в лейкоцитарной формуле отмечают эозино- и нейтропению, относительный лимфоцитоз.
- При тяжёлых формах нейтрофильный лейкоцитоз; СОЭ значительно повышена.
- Тромбоцитопения — признак, типичный для всех видов малярии. У больных наблюдают преходящую протеинурию.
- Рецидивирующее течение тропической малярии обусловлено неполноценным этиотропным лечением, или наличием резистентности *P. falciparum* к используемым химиопрепаратам.

# Осложнения

- **Малярийная кома** бывает осложнением первичной, повторной и рецидивирующей малярии, но чаще её наблюдают при первичной малярии, преимущественно у детей, беременных и у лиц молодого и среднего возраста. В клинической картине церебральной малярии выделяют три периода: оглушение, сопор и истинную кому.
- Частое осложнение всех форм малярийной инфекции — **гипохромная анемия**. Тяжёлую анемию диагностируют в случаях, когда гематокрит падает ниже 20%, а уровень гемоглобина менее 50 г/л.
- **Гемоглобинурийная лихорадка** — следствие массивного внутрисосудистого гемолиза как при интенсивной инвазии, так и в результате применения некоторых противомаларийных препаратов (хинина, примахина, сульфаниламидов).
- **Малярийный алгид** характеризуется клиническими проявлениями, свойственными ИТШ: нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, нарушениями в системе гемостаза, полиорганной недостаточностью и гипотермией.
- **Острый отёк лёгких** у больных тропической малярией часто приводит к летальному исходу. Механизм этого тяжелейшего осложнения окончательно не изучен.
- Редкое, но грозное осложнение при любой клинической форме малярии с гиперреактивной спленоmegалией или без неё — **разрыв селезёнки**.

- **Обследованию на малярию подлежат лихорадящие больные с неустановленным диагнозом в течение 3 дней в эпидемический сезон и 5 дней в остальное время года;**
- **Больные с продолжающимися периодическими подъемами температуры, несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом;**
- **Реципиенты крови при повышении температуры в последние 3 мес после переливания;**
- **Лица, проживающие в активном очаге при любом повышении температуры тела.**

# Диагностика

- Основной метод лабораторной диагностики малярии — микроскопическое исследование препаратов крови (методы толстой капли и тонкого мазка), окрашенных по Романовскому–Гимзе.
- В современных условиях, особенно при массовых исследованиях, особое значение приобретает метод ПЦР, основанный на детекции ДНК малярийного паразита. С помощью метода можно определять носительство при низкой паразитемии и смешанную инфекцию разными видами плазмодиев.

# Лечение

Противомалярийные препараты в зависимости от их воздействия на ту или иную стадию развития паразита разделяют на следующие группы:

- гематошизотропные средства, действенные в отношении бесполой эритроцитарной стадии плазмодиев;
- гистошизотропные средства, эффективные в отношении бесполой тканевой стадии плазмодиев;
- гамотропные препараты, вызывающие гибель гаметоцитов в крови больного или нарушающие созревание гамонтов и образование спорозоитов в организме комара.

# **Используемые в настоящее время препараты для лечения малярии**

<b>№</b>	<b>Группы химических соединений</b>	<b>Название препаратов</b>
<b>1</b>	<b>4 – хинолинметанолаы</b>	<b>Хинин, Хинидин, Мефлохин (Лариад)</b>
<b>2</b>	<b>4 - аинохинолины</b>	<b>Хлорохин (Делагил), Амодиахин</b>
<b>3</b>	<b>Сульфоны и сульфамиды</b>	<b>Дапсон, Сульфален, Триметоприм</b>
<b>4</b>	<b>Бигуаниды и диаминопиридины</b>	<b>Прогуанил, Дараприм, Фансидар, Тиндури</b>
<b>5</b>	<b>8 - аинохинолины</b>	<b>Примахин</b>
<b>6</b>	<b>Антибиотики</b>	<b>Тетрациклин, Доксициклин, Азитромицин</b>
<b>7</b>	<b>«Артемизины» - препараты китайской полыни</b>	<b>Артемидр, Артемизинин, Артесунат</b>
<b>8</b>	<b>Нафтохиноны</b>	<b>Атоваквон</b>

**Фансидар®**  
сульфадоксин  
+ пириметамин

500 мг / 25 мг

3 таблетки

Roche

3 таблетки

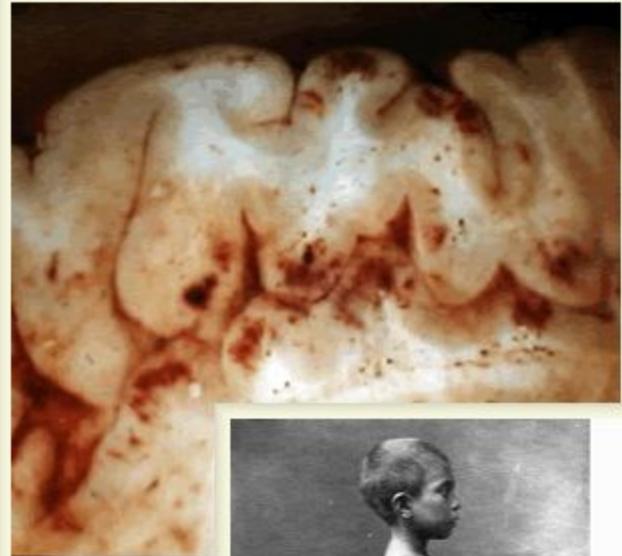
**Лариам®**  
мефлохин

250 мг

8 таблеток

Roche

8 таблеток



Множественные  
при 1



Фотография больного мальчишки с гепатоспленомегалией. Баку, 1921. Из паразитологического музея Е.Н. Павловского, ВМедА.

gsk GlaxoSmithKline

**Malarone® tablets**

atovaquone/proguanil

Each tablet contains:  
atovaquone 250 mg  
proguanil hydrochloride 100 mg



5 010706 006485

— Dispensing Label Area for Pharmacist Use —

1 tablet 250 / 100 mg

12 tablets

gsk GlaxoSmithKline

12 TABLETS  
**MALARONE®**  
(250/100)



POISON

- При обнаружении в крови *P.falciparum* в случаях нетяжелого течения препараты выбора, по рекомендациям ВОЗ, - мефлохин (лариам) и артемизинины.
- При отсутствии мефлохина и/или наличии противопоказаний – хинин + тетрациклин (0,5г×2 раза 7-10 дней) или доксициклин (0,1г/сут 7-10 дней).
- Эффективно лечение неосложненной тропической малярии комбинацией фансидар+артесунат.
- Когда не установлен вид возбудителя, то лечения проводят по схемам, применяемым при лечении тропической малярии.

# Профилактика

- Во время пребывания в местах, где распространена малярия, следует принимать меры предосторожности для защиты от укусов комаров.
- Для индивидуальной химиопрофилактики малярии в районах, где отмечают резистентность *P. falciparum* к хлорохину, используют мефлохин. Его рекомендуют принимать один раз в неделю по 250 мг в течение всего периода пребывания в очаге, но не более 6 мес.
- Хлорохин применяют в очагах, где к нему остаются чувствительными *P. falciparum*, а также употребляют как средство химиопрофилактики четырёхдневной, трёхдневной и овале-малярии.
- В некоторых эндемичных районах применяют саварин, содержащий в одной таблетке 200 мг прогуанила основания и 50 мг хлорохина.

- В соответствии с существующими правилами, препараты следует принимать до въезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед после выезда из очага.
- Прибывшим из высокоэндемичного региона для профилактики поздних рецидивов трёхдневной и овале-малярии дополнительно назначают примахин в дозе 0,25 мг/кг (основания) в течение 14 дней.
- Хотя химиопрофилактика не всегда предупреждает развитие болезни, она может предотвратить тяжёлое течение малярии и летальный исход.

**Спасибо за внимание!**

