

**УТВЕРЖДАЮ**  
Начальник Главного военно-медицинского  
управления Министерства обороны  
Российской Федерации

  
20» 09 2019 г.



**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
по профилактике, диагностике и лечению  
малярии в Вооруженных Силах Российской Федерации

г. Москва  
2019 г.

МИНИСТЕРСТВО ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГЛАВНОЕ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ МО РФ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**  
**по профилактике, диагностике и лечению**  
**малярии в Вооруженных Силах Российской Федерации**

Утверждены начальником Главного военно-медицинского управления  
Министерства обороны Российской Федерации

г. Москва  
2019 г.

В Указаниях на современном уровне изложены вопросы этиологии и патогенеза малярии. Приводится подробное описание основных методов диагностики. Рассматриваются клинические проявления различных форм заболевания, приведены наиболее эффективные схемы лечения, а также порядок проведения военно-врачебной экспертизы и диспансерного наблюдения. Изложены вопросы эпидемиологии малярии и рассматриваются противомаларийные мероприятия. Указан порядок организации и объем мероприятий, проводимых в Вооруженных силах Российской Федерации с целью предотвращения завоза и распространения малярийных паразитов на территорию Российской Федерации.

Указания предназначены для войсковых (корабельных) врачей, специалистов лечебно-профилактических и санитарно-эпидемиологических организаций.

Указания разработали: главный инфекционист МО РФ член-корреспондент РАН профессор полковник медицинской службы **Жданов К.В.**, доктор медицинских наук профессор **Козлов С.С.**, доктор медицинских наук профессор **Соловьев А.И.**, кандидат медицинских наук доцент полковник медицинской службы **Захаренко С.М.**, доктор медицинских наук доцент полковник медицинской службы **Кузин А.А.**, кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы **Ласкин А.В.**, кандидат медицинских наук подполковник медицинской службы **Гудков Р.В.**, кандидат медицинских наук доцент подполковник медицинской службы **Воронин С. В.**, кандидат медицинских наук доцент полковник медицинской службы **Аминев Р.М.**, доктор медицинских наук профессор **Жоголев С.Д.**, кандидат медицинских наук доцент **Токмаков В.С.**, доктор медицинских наук доцент **Жоголев К.Д.**

**Список сокращений**

АлАт	– аланинаминотрансфераза
АсАт	– аспартатаминотрансфераза
ИТЭ	– инфекционно-токсическая энцефалопатия
РЭС	– ретикуло-эндотелиальная система
СНГ	– Союз независимых государств
ЦГСЭН	– Центр Государственного санитарно-эпидемиологического надзора (СпН) МО РФ
СКП	– санитарно-контрольный (карантинный) пункт
ОМедБ	– отдельный медицинский батальон
МП	– медицинский пункт

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	8
1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ .....	9
1.1 Возбудители малярии .....	9
1.2 Жизненный цикл малярийных плазмодиев .....	9
1.3 Особенности биологии и жизненного цикла различных видов возбудителей малярии .....	10
1.4 Механизмы патогенного воздействия малярийных паразитов на организм хозяина .....	11
1.5 Особенности формирования специфического иммунитета .....	13
2. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ МАЛЯРИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....	14
2.1 Стадия первичных малярийных приступов .....	14
2.2 Стадия рецидивного течения .....	14
3. КЛИНИКА .....	15
3.1 Общая характеристика течения инфекции .....	15
3.2 Характеристика отдельных нозологических форм .....	16
3.2.1 Vivax-малярия (трехдневная малярия) .....	16
3.2.2 Ovale-малярия (малярия типа трехдневной) .....	17
3.2.3 Четырехдневная малярия .....	17
3.2.4 Тропическая малярия .....	17
3.2.5 Осложнения малярии .....	18
4. ДИАГНОСТИКА .....	21
4.1 Общие принципы диагностики .....	21
4.2 Дифференциальный диагноз .....	22
4.3 Лабораторная диагностика .....	23
4.3.1 Микроскопическая диагностика .....	23
4.3.1.1 Взятие крови, приготовление «тонкого мазка» и «толстой капли» .....	23
4.3.1.2 Плазмодии малярии в мазке крови .....	24
4.3.1.3 Плазмодии малярии в «толстой капле» .....	26
4.3.1.4 Изменения морфологии паразитов под действием противомаларийных химиопрепаратов .....	28
4.3.1.5 Определение уровня паразитемии .....	28
4.3.1.6 Интерпретация результатов микроскопического исследования крови .....	29
4.3.2 Иммунологическая диагностика малярии .....	29
4.3.2.1 Выявление специфических антител .....	29
4.3.2.2 Выявление антигенов малярийных плазмодиев .....	29
4.3.3 Молекулярно-генетическая диагностика .....	30
5. ЛЕЧЕНИЕ .....	31
5.1 Противомаларийные препараты и их характеристика .....	31
5.2 Лекарственная устойчивость малярийных паразитов .....	35
5.3 Лечение малярии .....	35
5.3.1 Общие принципы лечения малярии .....	35
5.3.2 Лечение трехдневной малярии .....	36
5.3.3 Лечение тропической малярии .....	37
5.3.3.1 Лечение неосложненной тропической малярии с легким и среднетяжелым течением .....	37
5.3.3.2 Лечение тропической малярии с тяжелым течением .....	38
5.3.3.3 Лечение осложненной тропической малярии .....	39
5.3.4 Лечение четырехдневной малярии .....	41
5.4 Критерии выздоровления и правила выписки .....	42
5.5 Военно-врачебная экспертиза .....	42
5.6 Диспансерное наблюдение .....	43

6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ .....	44
6.1 Источники инфекции .....	44
6.2 Механизм передачи .....	44
6.3 Переносчики .....	45
6.3.1 Развитие комаров рода <i>Anopheles</i> .....	45
6.3.2 Эпидемиологическое значение малярийных комаров .....	46
6.4 Восприимчивость населения.....	47
6.5 Характеристика эпидемического процесса .....	47
6.5.1 Природно-климатические условия.....	48
6.5.2 Географическое распространение .....	48
6.5.3 Сезонность .....	49
6.5.4 Случаи малярии, очаги инфекции и территории риска.....	51
6.6 Районирование территории Российской Федерации по риску возникновения передачи малярии.....	52
7. ГОСУДАРСТВЕННЫЙ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ.....	53
7.1 Государственный санитарно-эпидемиологический надзор .....	53
7.1.1 Нормативные правовые акты и методические документы, регламентирующие мероприятия государственного санитарно-эпидемиологического надзора в отношении малярии .....	53
7.2 Организация противомаларийных мероприятий в воинских частях .....	54
7.2.1 Мероприятия по выявлению больных и паразитоносителей .....	55
7.2.2 Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия при выявлении больного на территории воинской части (организации).....	56
7.2.3 Мероприятия по борьбе с переносчиком.....	56
7.2.4 Химиопрофилактика малярии .....	57
7.2.5 Гигиеническое воспитание и обучение военнослужащих мерам профилактики малярии .....	58
7.3 Подготовка воинских частей, убывающих в эндемичные по малярии регионы, профилактика малярии среди военнослужащих .....	58
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	60
Приложение 1. Схема жизненного цикла малярийных плазмодиев.....	61
Приложение 2. Длительность тканевой и эритроцитарной шизогонии для различных видов малярийных плазмодиев.....	64
Приложение 3. Стадии инфекционного процесса при малярии и периоды заболевания.....	65
Приложение 4. Характеристика стадий течения инфекционного процесса при малярии.....	67
Приложение 5. Клиническая классификация и сравнительная характеристика малярийных рецидивов .....	68
Приложение 6. Клиническая классификация малярии .....	69
Приложение 7. Характеристика клинических форм малярии (по степени тяжести).....	70
Приложение 8. Краткая сравнительная характеристика клинического течения различных нозологических форм малярии у неиммунных лиц, не принимавших противомаларийные химиопрепараты .....	71
Приложение 9. Дифференциальная диагностика коматозных состояний.....	73
Приложение 10. Сравнительная характеристика малярийных паразитов человека в «тонком мазке» (По В. Я. Подоляну и А. К. Шустрову) .....	75
Приложение 11. Стадии развития <i>P. vivax</i> в мазке крови.....	78
Приложение 12. Стадии развития <i>P. malariae</i> (1-15) и <i>P. falciparum</i> (16-30) в мазке крови .....	79
Приложение 13. Схема ориентировочного определения уровня паразитемии .....	80
Приложение 14. Классификация противомаларийных препаратов по химическому составу. ....	81
Приложение 15. Степени устойчивости малярийных плазмодиев к воздействию лекарственных препаратов.....	82

Приложение 16. Алгоритм назначения противомалярийных препаратов .....	83
Приложение 17. Характеристика комаров <i>Anopheles</i> , распространенных на территории СНГ .....	84
Приложение 18. Продолжительность спорогонии (количество суток) для различных видов малярийных плазмодиев (По Б.П. Николаеву) .....	88
Приложение 19. Малярийные зоны на территории России (по Н.К. Шипициной) .....	88
Приложение 20. Проведение основных противомалярийных мероприятий .....	89
Приложение 21. Характеристика инсектицидов, разрешенных МЗ РФ для уничтожения комаров в жилых помещениях .....	91
Приложение 22. Характеристика инсектицидов, рекомендуемых для ларвицидной обработки анофелогенных водоемов .....	92
Приложение 23. Цветная реакция Дилл-Глазго для определения хлорохина (делагила) в моче .....	92

## Введение

*Малярия* – одно из наиболее широко распространенных инфекционных заболеваний, имеющее важное военно-медицинское значение. По данным ВОЗ в мире ежегодно малярией заболевают до 300 млн. человек, из которых до 1 млн. умирают, при этом около 90% заболевших и около 90% умерших проживали в Африке. В настоящее время маляриологическая ситуация в мире характеризуется изменением структуры заболеваемости малярией, широким распространением штаммов паразитов, устойчивых к хлорохину, появлением популяций переносчиков, адаптированных к основным инсектицидным препаратам.

В настоящее время в сопредельных с Россией среднеазиатских государствах (Таджикистан, Азербайджан и др.) ситуация по малярии стабилизировалась. Все сопредельные страны получили статус территорий, свободных от малярии. В последние годы резко поменялся вектор завоза малярии в Россию. Если в начале двухтысячных годов основными «поставщиками» малярии в России были больные из южных стран бывшего Союза независимых государств (СНГ) и превалирующей была трехдневная малярия, то в настоящее время регистрируется завоз преимущественно тропической малярии из стран Африки и Юго-Восточной Азии.

Важное военно-медицинское значение малярии связано также с дислокацией российских военных группировок в условиях высокого риска заражения малярийными плазмодиями. Участие российских военнослужащих в составе миротворческих миссий ООН в различных регионах мира и существование реальной угрозы завоза инфекции на территорию нашего государства требует пристального внимания к этой проблеме со стороны военно-медицинской службы. Среди ежегодно регистрируемых в России случаев малярии немалая доля приходится на военнослужащих, проходящих службу на эндемичных территориях, а также на жителей тропических стран, которые посещают нашу страну.

Вследствие этого одной из важнейших задач военно-медицинской службы является изучение особенностей клиники, диагностики, лечения малярии в современных условиях и разработка на этой основе эффективной системы противомаларийных мероприятий в Вооруженных Силах РФ.

## 1. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

### 1.1 Возбудители малярии

**Малярия** (синонимы: *Febris inermittens* — лат., *Intermittent fever* — англ., *Wechselfieber*, *Sumpffieber* — нем., *Paludisme*, *Fieve palustre* — франц., *Febrefnalariche* — умал., *Paludisino* — исп.) – группа антропонозных острых инфекционных трансмиссивных заболеваний, вызываемых малярийными плазмодиями. Наиболее характерными признаками малярии служат: повышение температуры, увеличение печени и селезенки, а также анемия. Иммуитет после перенесенного заболевания является нестойким и может поддерживаться только за счет повторных инвазий. Заражение происходит с помощью переносчиков – малярийных комаров рода *Anopheles*, возможен трансфузионный и трансплацентарный путь передачи паразитов.

Малярийные плазмодии относятся к царству *Protozoa*, типу *Sporozoa*, классу *Coccidea*, отряду *Haemosporida*, семейству *Plasmodiidae*, роду *Plasmodium*. У людей малярию вызывают 4 основных вида паразитов: *Plasmodium vivax* – возбудитель трехдневной малярии, *Plasmodium ovale* – возбудитель овале-малярии (малярия типа трехдневной), *Plasmodium falciparum* – возбудитель тропической малярии, *Plasmodium malariae* – возбудитель четырехдневной малярии. В последнее время было установлено, что *Plasmodium knowlesi*, возбудитель малярии обезьян, распространённый в Юго-Восточной Азии, способен не только вызывать заболевание у человека, но и передаваться от человека к человеку. Виды возбудителей отличаются между собой особенностями морфологии, биологии, жизненного цикла и характером вызываемых ими патологических нарушений в организме человека.

### 1.2 Жизненный цикл малярийных плазмодиев

Развитие паразитов происходит в организме человека и в организме переносчика – комара рода *Anopheles* (прил. 1). В организме человека малярийные плазмодии размножаются бесполом путем, сначала в клетках печени в ходе тканевой шизогонии, затем внутри эритроцитов посредством циклически повторяющейся эритроцитарной шизогонии. В эритроцитах также происходит образование половых форм плазмодиев (гамонтов). Их развитие в организме переносчика и последующая спорогония сопровождается накоплением в слюнных железах комара множества спорозоитов – инвазионных стадий, обеспечивающих заражение человека.

Человек заражается малярией в результате инокуляции (впрыскивания) инфицированной самкой малярийного комара спорозоитов в кровь при кровососании. Через 15-45 минут с током крови паразиты попадают в печень, где активно внедряются в гепатоциты. С этого момента начинается этап **тканевой шизогонии**. Длительность тканевой шизогонии у разных видов плазмодиев составляет от 6 суток (для возбудителей тропической малярии) до нескольких месяцев (для медленно развивающихся форм возбудителей трехдневной малярии).

В процессе тканевой шизогонии спорозоиты превращаются в тканевые шизонты, которые растут, а затем многократно делятся, образуя большое количество тканевых мерозоитов. После разрушения пораженных гепатоцитов мерозоиты выходят в кровяное русло. Часть из них в течение 30-40 минут активно проникает внутрь эритроцитов, где протекает **эритроцитарная шизогония**. Остальные паразиты погибают.

В процессе эритроцитарной шизогонии малярийные плазмодии проходят несколько последовательных стадий развития. **Юный (кольцевидный) трофозоит** – начальная стадия развития, отличающаяся от мерозоита более крупными размерами и наличием центральной вакуоли, что придает паразиту форму кольца или перстня. **Зрелый трофозоит** – стадия подготовки к делению ядра. Паразит имеет крупное ядро, большое количество цитоплазмы, центральная вакуоль выражена слабо или отсутствует. Внутри пораженного эритроцита скапливается специфический пигмент, представляющий собой продукты метаболизма паразита. **Развивающийся (незрелый) шизонт** – многоядерный паразит, у которого внутри единой цитоплазмы располагаются глыбки хроматина, возникающие вследствие множественного деления ядра. Зерна пигмента отчетливо видны на фоне цитоплазмы и вокруг плазмодия. **Зрелый шизонт** – обладает большим количе-

ством оформленных ядер, вокруг которых в процессе цитокинеза обособляются участки фрагментированной цитоплазмы, завершая формирование мерозоитов. Внешний вид пигмента, количество и расположение дочерних паразитарных клеток специфично для каждого вида возбудителей. После разрушения оболочки эритроцита вновь образовавшиеся мерозоиты выходят в кровяное русло. Значительная часть из них погибает в результате взаимодействия с факторами иммунитета, остальные активно внедряются в эритроциты, повторяя цикл эритроцитарной шизогонии. Длительность эритроцитарной шизогонии определяется генотипом плазмодиев и составляет 48 часов – для возбудителей трехдневной и тропической малярии или 72 часа – для возбудителей четырехдневной малярии (прил. 2). Завершение каждого последующего цикла эритроцитарного развития приводит к прогрессивному увеличению количества паразитов, циркулирующих в крови.

По мере возрастания численности популяции паразитов в организме хозяина часть плазмодиев вступает на этапы гаметоцитогонии. Развиваясь внутри эритроцитов, мерозоиты превращаются в гаметоциты. В процессе дальнейшего развития гаметоциты дифференцируются, приобретая признаки мужских (микрогаметоцитов) и женских (макрогаметоцитов) половых клеток. Гаметоциты тропической малярии появляются в периферической крови не ранее 8-10 дня от начала первых клинических проявлений и способны длительно сохранять жизнеспособность (месяц и более). Гаметоциты остальных видов плазмодиев появляются в периферической крови с первых дней заболевания, однако срок их жизнеспособности составляет 2-3 дня.

В организм переносчика паразиты проникают с кровью больного человека или паразитоносителя. В желудке комара бесполое формы плазмодиев погибают. Мужские гаметоциты эксфлагеллируют с образованием 8 подвижных гамет. Зрелые женские гаметоциты оплодотворяются мужскими гаметами. При этом возможно слияние половых клеток, сформированных различными популяциями паразитов, в разное время проникших в организм одного и того же переносчика. Это способствует обмену генетической информацией между генофондами популяций малярийных плазмодиев, развивавшихся в различных условиях среды, обеспечивая тем самым повышение адаптационных способностей паразитов.

В результате слияния половых клеток происходит образование подвижной зиготы (оокинеты), которая активно проникает в подслизистый слой желудка комара. На наружной поверхности желудка оокинета инкапсулируется, формируя ооцисту, внутри которой в процессе спорогонии образуется множество спорозоитов. После разрушения ооцисты паразитарные клетки с током гемолимфы разносятся по органам и тканям переносчика, накапливаясь в слюнных железах, откуда в последующем спорозоиты проникают в кровь человека. В зависимости от условий окружающей среды и биологических особенностей переносчика длительность спорогонии может составлять от 6-8 суток (для возбудителей трехдневной малярии) до 1,5-2 месяцев (для возбудителей четырехдневной малярии). Срок сохранения жизнеспособности спорозоитов в слюнных железах комара составляет до 2-х месяцев.

### **1.3 Особенности биологии и жизненного цикла различных видов возбудителей малярии**

*P. vivax* и *P. ovale* сходны по своему развитию. Как правило, длительность их тканевой шизогонии составляет соответственно 6-9 и 9-10 суток. Из каждого спорозоида, внедрившегося в гепатоцит в результате тканевой шизогонии, развиваются и выходят в кровь 10-20 тыс. мерозоитов. Возбудители этих видов отличают возможность замедлять свое развитие и длительно (от 1,5 до 18 месяцев) сохраняться в клетках печени, не вызывая клинических проявлений заболевания. Эритроцитарная шизогония *P. vivax* и *P. ovale* протекает в течение 48 часов. Количество паразитов, циркулирующих в крови, в среднем составляет 10-20 тыс. в 1 мкл крови, поскольку плазмодии поражают, как правило, молодые эритроциты, недавно вышедшие из костного мозга в кровяное русло. В редких случаях тяжелого течения заболевания уровень паразитемии может достигать 50 тыс. в 1 мкл. В организме комара спорогония *P. vivax* при оптимальных условиях (28-30

°С) завершается в течение 6-7 суток. При среднесуточной температуре воздуха ниже 16 °С плазмодии в переносчике не развиваются. Спорозоиты *P. ovale* формируются при температуре не ниже 25 °С.

Умеренная интенсивность паразитемии, связанная с тем, что плазмодии этих видов способны паразитировать преимущественно в юных, только что сформировавшихся эритроцитах, обуславливает доброкачественное течение трехдневной и овале-малярии и их благоприятный исход. Кроме того, наличие длительной инкубации обеспечивает развитие поздних рецидивов заболевания и способствует распространению очагов малярии на территориях с длительным перерывом в сезоне передачи инфекции.

*P. falciparum* в клетках печени развиваются быстро в течение 5-7 суток. При этом множественное деление каждого спорозоида приводит к формированию и выходу в кровь большого количества мерозоитов (около 30-40 тыс.). Эритроцитарная шизогония *P. falciparum* продолжается 48 часов. Активное размножение плазмодиев в эритроцитах всех возрастов способствует высокому уровню паразитемии, который, как правило, во много раз выше, чем при других формах заболевания, и составляет до 500 тыс. паразитов в 1 мкл крови. В некоторых случаях количество *P. falciparum*, одновременно циркулирующих в крови, может достигать 2 млн. в 1 мкл крови. Развитие *P. falciparum* в организме переносчика происходит при температуре воздуха не ниже 19-20 °С. Минимальная продолжительность спорогонии при температуре 30 °С составляет 8-9 суток.

Непродолжительная тканевая шизогония, высокая репродуктивная активность и способность паразитов изменять свойства пораженных эритроцитов обуславливает развитие злокачественного течения тропической формы малярии и неблагоприятного исхода заболевания. Высокий температурный порог развития *P. falciparum* в организме переносчика существенно ограничивает географическое распространение очагов тропической малярии. Так, например, на Евразийском континенте северная граница распространения *P. falciparum* проходит по южным районам Таджикистана.

*P. malariae* длительно развиваются в клетках печени, тканевая шизогония протекает в течение 14-16 суток. Количество мерозоитов, образующихся при делении каждого тканевого шизонта, невелико и, как правило, не превышает 10-15 тыс. Продолжительность цикла эритроцитарной шизогонии дольше, чем у других видов плазмодиев, и составляет 72 часа. Количество паразитов, циркулирующих в крови, обычно значительно меньше, чем при других формах малярии. В большинстве случаев уровень паразитемии не превышает 5-10 тыс. в 1 мкл. Особенностью этого вида плазмодия является свойство существенно не увеличивать численность своей микропопуляции в организме хозяина и паразитировать, не вызывая клинических проявлений инфекции на протяжении многих лет.

В организме переносчика возбудители четырехдневной малярии развиваются при температуре не ниже 18 °С. При 24-25 °С длительность спорогонии составляет 16-18 суток, что служит одним из факторов, существенно ограничивающих географическое распространение очагов четырехдневной малярии.

#### **1.4 Механизмы патогенного воздействия малярийных паразитов на организм хозяина**

**Клинические проявления малярии являются следствием разрушения инфицированных эритроцитов.** Ведущими факторами патогенеза служат изменения свойств пораженных эритроцитов и их массовый распад, а также токсико-аллергическое воздействие продуктов метаболизма плазмодиев, поступающих в плазму крови. Патогенное действие паразитов проявляется характерными симптомами малярийной инфекции и развитием осложнений.

Одним из ведущих симптомов заболевания служит **лихорадка** и характерный тип температурной кривой. Приступ лихорадки — это проявление реакции терморегулирующих центров на выход в кровь патологически измененного белка эритроцитов, продуктов жизнедеятельности па-

разитов и самих мерозоитов. Для реализации малярийного приступа необходимо не только наличие достаточного количества плазмодиев, но и аллергическая перестройка организма в результате повторных антигенных раздражений.

Малярийные приступы сопровождаются генерализованным сужением периферических сосудов в период озноба и их резким расширением в период подъема температуры. Резкое расширение сосудов способствует усилению продукции кининов и других веществ, повышающих проницаемость сосудистой стенки. В результате пропотевания в околососудистое пространство воды и белков повышается вязкость крови и замедляется кровоток. Образующиеся в процессе гемолиза тромбопластические вещества усиливают гиперкоагуляцию. Плазмодии образуют цитотоксические факторы, ингибирующие клеточное дыхание и фосфорилирование. Недостаточность надпочечников, нарушения микроциркуляции и клеточного дыхания могут привести к острому почечному повреждению – «шоковой почке». При острых приступах малярии вследствие нарушений тканевого дыхания в клетках кишечного эпителия возможно развитие энтерита.

Характерными признаками малярии служит *гепато- и спленомегалия*. При первых приступах заболевания селезенка и печень увеличиваются вследствие острого кровенаполнения и значительного повышения реакции ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС) на продукты распада эритроцитов и метаболиты плазмодиев. Особенно ярко эти явления наблюдаются при вивакс- и овале-малярии. При большом количестве гемомеланина в печени и селезенке происходит гиперплазия эндотелия, а при длительном течении болезни — разрастание соединительной ткани, что выражается в уплотнении паренхимы этих органов. Замедление и даже прекращение кровообращения в дольках печени приводит к дистрофическим и некротическим изменениям гепатоцитов, повышению активности АлАт, АсАт, нарушению пигментного обмена.

Для малярийной инфекции характерно также развитие *анемии*. Её тяжесть зависит от уровня паразитемии и продолжительности болезни. Анемию усугубляет развитие аутоиммунных процессов — образование антител к эритроцитам. Также следует учитывать, что увеличенная селезенка приводит к развитию синдрома гиперспленизма, который сопровождается нарастающей анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией.

Микроциркуляторные расстройства в легких наиболее характерны при тропической малярии. Они проявляются симптомами бронхита, а в ряде случаев, пневмонией; энтерита и колита.

Нефротический синдром наиболее часто проявляется при четырехдневной малярии и является следствием отложения малярийных иммунных комплексов, состоящих из IgG, IgM и компонента, на базальной мембране клубочков.

Известно, что в патогенезе тропической малярии особое значение имеет формирование на поверхности пораженных эритроцитов малярийных бугорков («knobs structure», «knobs»), размером 50-80 нм. Бугорки формируются в результате встраивания в оболочку эритроцита паразитарных белков. На верхушке малярийного бугорка располагаются специфические вытянутые структуры по форме напоминающие крючки, образованные комплексом паразитарных белков PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). В зависимости от конкретного набора белков, входящих в PfEMP1, пораженные эритроциты способны адгезироваться на эндотелиальных клетках сосудов внутренних органов (головного мозга, легких, сердца, костного мозга и др.). Вследствие этого наблюдаются агрегация и адгезия поражённых эритроцитов на эндотелии мелких сосудов. При массивном разрушении эритроцитов остатки непереваренного гемоглобина и продукты обмена паразита негативно воздействуют на эндотелий. Увеличивается его проницаемость для плазмы, может развиваться диссеминированное внутрисосудистое свертывание и острое нарушение кровообращения. Наиболее остро проявляется реакциями со стороны центральной нервной системы.

Особенно тяжело малярия протекает у лиц с дефицитом массы тела при обезвоживании, перегревании, при сопутствующей анемии, при сочетании с брюшным тифом, вирусным гепатитом, амебиазом и некоторыми другими инфекциями.

### **1.5 Особенности формирования специфического иммунитета**

Специфический иммунитет при малярии является *нестерильным* и может поддерживаться в течение длительного времени только в результате повторных реинвазий. После выздоровления иммунный ответ быстро истощается (примерно через 4-6 месяцев) и не предотвращает развитие заболевания, вызванного повторным заражением возбудителями того же вида.

Формирование иммунного ответа существенно осложняется внутриклеточной локализацией малярийных паразитов на всех стадиях своего развития, а также присущей им ярко выраженной антигенной изменчивостью. В процессе каждого цикла эритроцитарной шизогонии в организме человека формируется новая популяция паразитов, отличающаяся от предыдущих по структуре поверхностных антигенов, что резко снижает эффективность гуморального звена иммунитета.

При малярии основу клеточного звена иммунитета составляют Т-лимфоциты ( $CD4^+$ ). Продуцируемые ими лимфокины оказывают непосредственное воздействие на паразитов, а также стимулируют фагоцитирующую активность других иммунокомпетентных клеток. Среди факторов гуморального иммунитета наиболее важное значение имеют IgM, вырабатываемые в ответ на первичное внедрение паразитов, а также IgG, продуцируемые при повторном контакте с антигенами возбудителей. На фоне малярийной инфекции также выявляются IgD. Специфические антитела могут проникать через гематоплацентарный барьер из крови матери в кровь плода, обеспечивая *пассивный* противомаларийный иммунитет у новорожденных.

При отсутствии лечения и естественном течении заболевания стадия первичных малярийных приступов завершается формированием активного иммунитета, действие которого направлено, главным образом, на бесполое эритроцитарные стадии развития паразитов и их метаболиты. Факторы иммунитета снижают паразитемию, что сопровождается исчезновением клинических признаков заболевания. Однако часть плазмодиев с измененными поверхностными белками остается жизнеспособной и через некоторое время развивается рецидив. Заболевание переходит в стадию рецидивного течения, которое только спустя 1,5-2 года (без лечения) может закончиться полным выздоровлением.

## 2. ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ МАЛЯРИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИОДОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инфекционный процесс при малярии представляет собой сложное взаимодействие микропопуляции возбудителей и макроорганизма. Без проведения лечения этот процесс может закончиться гибелью больного. Как правило, заболевание начинается со стадии первичных приступов малярии, в дальнейшем может переходить в стадию рецидивного течения (прил. 3).

### 2.1 Стадия первичных малярийных приступов

Стадия первичных малярийных приступов включает инкубационный период, начальный период заболевания и период разгара. В конце *инкубационного периода* происходит выход в кровь малярийных плазмодиев, завершивших этап тканевой шизогонии. Длительность инкубационного периода определяется биологическими особенностями малярийных паразитов и реактивностью макроорганизма.

*Начальный период* заболевания обусловлен первичным накоплением в крови паразитов, которые размножаются посредством циклически протекающей эритроцитарной шизогонии. Клиническая картина характеризуется преобладанием симптомов общей интоксикации.

*Период разгара заболевания* связан со значительным увеличением количества паразитов в крови и постепенной синхронизацией циклов эритроцитарной шизогонии возбудителей. Разгар заболевания характеризуется формированием типичной клинической картины, свойственной той или иной форме малярии. Основным признаком периода разгара служат малярийные пароксизмы, повторяющиеся с определенной периодичностью.

Своевременная рациональная этиотропная терапия приводит к быстрому *выздоровлению* и ограничивает течение малярии только стадией первичных малярийных приступов.

### 2.2 Стадия рецидивного течения

При отсутствии лечения или его недостаточной эффективности инфекционный процесс после завершения первичных малярийных приступов переходит в стадию рецидивного течения, которая длится от 1 года и более. При благоприятных обстоятельствах формирующийся иммунитет в конечном итоге способствует полному освобождению организма от возбудителей.

Стадия рецидивного течения характеризуется чередованием латентных периодов с рецидивами малярии (прил. 4).

*В латентном периоде* клинические проявления малярии отсутствуют. Возбудители сохраняются в очень низких концентрациях в крови, что делает невозможным их микроскопическое выявление. Длительность латентного периода во многом определяется биологическими особенностями возбудителей, общим состоянием макроорганизма, в том числе и его иммунной системы.

*Рецидивы малярии* по механизму их развития разделяют на экзоэритроцитарные и эритроцитарные, а по времени возникновения – на ранние и поздние (прил. 5).

*Эритроцитарные рецидивы* обусловлены размножением эритроцитарных форм паразитов, сохранившихся в крови после завершения стадии первичных малярийных приступов. Рецидивы, развивающиеся в течение 2 мес после первичных малярийных приступов, называются *ранними*. К *поздним рецидивам* относятся случаи манифестации латентно текущей инфекции, возникающие в более поздние сроки. Наиболее часто они регистрируются при четырёхдневной малярии. *Экзоэритроцитарные рецидивы* обусловлены поступлением в кровь паразитов, длительно сохранившихся в клетках печени. Эти рецидивы наблюдаются только при трёхдневной малярии (*P. vivax*) и малярии типа трёхдневной (*P. ovale*) и относятся к *поздним рецидивам*, поскольку обычно развиваются не ранее, чем через 3 месяца после купирования первичных малярийных приступов.

### 3. КЛИНИКА

Малярия отличается полиморфностью клинических проявлений. Картина заболевания может ограничиваться только жалобами больного и положительными результатами паразитологического исследования крови. Вместе с тем, возможно крайне тяжелое течение инфекции с опасными для жизни осложнениями. В зависимости от вида возбудителя, особенностей клинического течения заболевания и развития осложнений выделяют различные формы малярии (прил. б).

#### 3.1 Общая характеристика течения инфекции

У лиц, впервые инфицированных плазмодиями, малярия начинается с развития стадии первичных малярийных приступов.

**Начальный период.** После завершения инкубационного периода появляются симптомы общей интоксикации, которые служат первыми признаками заболевания. Среди них наиболее часто отмечается общая слабость, быстрая утомляемость, головные боли, легкое познабливание, ломота в суставах, боли в мышцах, снижение аппетита. Важным признаком начального периода заболевания служит повышение температуры тела (инициальная лихорадка). Для инициальной лихорадки не характерна периодичность пароксизмов, она может быть постоянной, послабляющей, перемежающейся или неправильной. Малярийные плазмодии появляются в крови в конце инкубационного периода, поэтому в начальный период заболевания становится возможным их микроскопическое выявление. Вместе с тем, в случаях первичного заражения, клинические проявления инфекции могут развиваться при очень низкой паразитемии, когда обнаружить плазмодии в крови с помощью микроскопии невозможно. В типичных случаях трехдневной малярии (*P. vivax*) и малярии типа трехдневной (*P. ovale*) длительность начального периода составляет 1-2 дня; при тропической малярии — 8-14 дней. В случаях злокачественного развития заболевания возможно сокращение продолжительности начального периода до нескольких часов. При четырехдневной малярии инициальная лихорадка отсутствует.

**Разгар болезни** характеризуется периодичным появлением малярийных приступов (пароксизмов), которые чередуются с безлихорадочными периодами. При трехдневной малярии пароксизмы наблюдаются через 1 день, при четырехдневной – через 2 дня, при тропической – через 1-2 дня или дважды в течение 3 дней. В периоде разгара селезенка увеличивается, особенно быстро при инвазии *P. vivax* и *P. ovale*. Отмечается также увеличение размеров печени, она уплотняется и становится болезненной. Специфическим признаком малярии также служит гипохромная анемия, проявляющаяся снижением содержания гемоглобина и уменьшением количества эритроцитов. При отсутствии лечения лихорадочные приступы и другие признаки периода разгара регистрируются на протяжении 3-6 недель, после чего они самопроизвольно купируются.

**Типичный малярийный приступ** протекает в три стадии. Перед началом очередного пароксизма, как правило, отмечаются продромальные явления, больной жалуется на повышенную утомляемость, общее недомогание, головную боль. Приступ начинается с резкого, потрясающего озноба, больной ощущает острое чувство холода и пытается укрыться всем, что есть под руками. Лицо и конечности становятся бледными или цианотичными, холодными на ощупь. Озноб продолжается от 15 минут до 2 часов, после чего переходит в стадию жара. Температура тела резко повышается до 39-41 °С, кожа становится сухой и горячей, дыхание учащается. В это время усиливается головная боль, возникает тошнота, возможна рвота и бред, могут отмечаться судороги отдельных мышечных групп. Артериальное давление снижается до 100/50 – 80/40 мм рт. ст., тоны сердца становятся глухими. Стадия жара продолжается несколько часов и сменяется пототделением. При трехдневной и овале-малярии наблюдается профузное потоотделение, когда от пота у пациента промокает нательное и постельное белье. Температура резко снижается, отмечается резкая слабость, на губах и крыльях носа могут появиться герпетические высыпания. Обычно после этого больной быстро засыпает. Проснувшись после наступления первой апирекции, больной ощущает полное физическое здоровье. Общая продолжительность малярийного приступа составляет 4-6 часов, безлихорадочные периоды между приступами продолжаются 40-

80 часов (в зависимости от длительности эритроцитарной шизогонии того или иного вида возбудителя). После каждого приступа в периоде апирексии у больных нарастает астения.

Тяжесть течения заболевания определяется высотой и длительностью пароксизмальной лихорадки, степенью выраженности синдрома общей инфекционной интоксикации, уровнем паразитемии, а также развивающимися осложнениями. Выделяют *легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое течение малярии* (прил. 7).

В настоящее время во многих регионах мирового распространения малярии наблюдается тенденция массового и не всегда обоснованного использования противомалярийных препаратов. Их нерациональный прием не только не предотвращает развитие малярии, но и способствует течению заболевания в *атипичной форме*. Лекарственное воздействие не полностью подавляет размножение малярийных плазмодиев, но значительно снижает интенсивность их накопления в крови. Медленное нарастание уровня паразитемии способствует увеличению длительности начального периода заболевания, когда в клинической картине преобладают признаки общей интоксикации (быстрая утомляемость, головная боль, повышение температуры тела, нарушение аппетита и др.). Типичные симптомы малярии (пароксизмальные приступы лихорадки, увеличение печени и селезенки, анемия), характеризующие период разгара, появляются поздно и слабо выражены. Возможно abortивное течение, когда клиническая картина проявляется лишь начальными симптомами с последующим выздоровлением.

**Период выздоровления** характеризуется постепенным угасанием клинических проявлений малярии до их полного исчезновения и освобождением организма от возбудителей. Длительность этого периода может изменяться в широких пределах. Своевременная и рациональная этиотропная терапия обеспечивает элиминацию паразитов в крови в течение нескольких дней. **Полное выздоровление** при трехдневной и овале-малярии наступает после завершения курса лечения гистошизотропными препаратами, обеспечивающими гибель паразитов, находящихся в печени.

Форма течения малярии, характеризующаяся *бессимптомным паразитоносительством*, называется *инаппарантной* и свойственна возбудителям четырехдневной малярии

Появление клинических признаков малярии на фоне её латентного течения свидетельствует о *рецидиве* заболевания. **Ранние рецидивы** развиваются в течение первых двух месяцев после купирования первичных малярийных приступов. Через более длительный промежуток времени возникают **поздние рецидивы**. Малярийные приступы при поздних рецидивах с самого начала протекают с четкой периодичностью без инициальной лихорадки.

## 3.2 Характеристика отдельных нозологических форм

### 3.2.1 Vivax-малярия (трехдневная малярия)

Инкубационный период трехдневной малярии может быть коротким (10-20 дней) или длительным (3-15 месяцев), в зависимости от особенностей штамма возбудителей, вызвавших заболевание (прил. 8). Эта форма малярии характеризуется длительным и относительно доброкачественным течением. В отдельных случаях заболевание может протекать тяжело и приводить к летальным исходам (например, при микст-инфекции, дефиците массы тела, эколого-профессиональном перенапряжении, а также у детей раннего возраста).

У неиммунных лиц болезнь начинается с продромы. Начальный период проявляется недомоганием, слабостью, головной болью, познабливанием, ломотой в спине и конечностях. В большинстве случаев типичным приступам малярии предшествует инициальная лихорадка (38-39 °С) неправильного типа, которая продолжается 1-2, иногда 3 дня. В дальнейшем лихорадочные приступы, свидетельствующие о начале периода разгара заболевания, становятся периодическими (через день), и, как правило, наступают в одно и то же время (днем, в период между 11 и 16 часами). Во время приступа больные ощущают холод, сопровождающийся потрясающим ознобом. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания во время озноба у больного отмечается выраженная слабость, резкая головная боль, тошнота, ломящие боли в крупных суставах и пояснице, учащенное дыхание. Кожные покровы бледные, холодные на ощупь. Озноб, который может продолжаться от 20 минут до 2 часов, в дальнейшем сменяется чувством жара. Температура

быстро достигает 38-40 °С. Лицо краснеет, кожа туловища становится горячей. Головная боль усиливается, появляется тошнота, возможна рвота. Нарастает тахикардия, артериальное давление снижается до 105/50 – 90/40 мм рт. ст., над легкими могут выслушиваться сухие хрипы, указывающие на развитие бронхита. Почти у всех больных отмечается умеренное вздутие живота, обильное мочеиспускание. Лихорадка продолжается от 2 до 6 часов. Затем наблюдается снижение температуры тела, в течение 1-2 часов она достигает нормальных значений. В этот период отмечается повышенное (профузное) потоотделение. Больные ощущают облегчение и засыпают. Продолжительность лихорадочного приступа составляет 5-8 часов, период между приступами длится 40-43 часа.

Увеличение печени и селезенки удается выявить уже с первых дней болезни. Анемия развивается постепенно, при прогрессирующем течении ее признаки регистрируются на 2-3 неделе заболевания, обычно число эритроцитов не снижается ниже  $3 \times 10^{12}/л$ . В периферической крови может определяться умеренный нейтрофильный лейкоцитоз или лейкопения, увеличивается СОЭ (10-20 мм/час и более).

При отсутствии этиотропного лечения и естественном течении болезни лихорадочные приступы наблюдаются на протяжении 4-5 недель, постепенно их выраженность снижается. Ближние рецидивы обычно возникают через 6-8 недель после купирования начальных приступов малярии. Отдаленные рецидивы развиваются после продолжительного латентного периода (от 3-6 месяцев до 1,5-2 лет).

### **3.2.2 Ovale-малярия (малярия типа трехдневной)**

Продолжительность короткого инкубационного периода при ovale-малярии составляет 11-16 дней. Длительная инкубация может продолжаться от 6 до 15 месяцев и более. Эта форма малярии отличается доброкачественным течением и нередко заканчивается спонтанным выздоровлением после завершения первичных приступов. По клиническим проявлениям ovale-малярия сходна с трехдневной. Отличительной особенностью служит редкое возникновение инициальной лихорадки, а также преимущественное развитие лихорадочных пароксизмов в вечерние часы. При отсутствии лечения заболевание продолжается около 2 лет. В редких случаях поздние рецидивы могут возникать через 3-4 года после купирования первичных приступов лихорадки.

### **3.2.3 Четырехдневная малярия**

При трансмиссивном заражении инкубационный период продолжается от 20 до 40 дней. В случаях внутривенного заражения длительность инкубации может варьировать от нескольких дней до нескольких месяцев. Заболевание обычно начинается без продромальных явлений и инициальной лихорадки. Лихорадочные пароксизмы, сопровождающиеся теми же симптомами, что и при трехдневной малярии, но с менее выраженным ознобом и потоотделением, и продолжаются около 13 часов с интервалами в 2 дня.

Течение четырехдневной малярии может осложняться развитием нефротического синдрома. Он возникает в результате оседания на базальной мембране почечных клубочков иммунных комплексов, образованных при взаимодействии IgG и IgM с паразитарными антигенами и комплементом. Нефротический синдром характеризуется нарастанием протеинурии, гипопротемии и проявляется отеками, гипертонией и явлениями острого почечного повреждения. При осложненном течении четырехдневной малярии прогноз крайне неблагоприятный, поскольку малярийная нефропатия не поддается лечению противомалярийными препаратами и кортикостероидами.

Важной особенностью четырехдневной малярии служит способность ее возбудителей на низком уровне паразитемии длительное время (десятки лет) сохраняться в организме человека после купирования первичных малярийных приступов.

### **3.2.4 Тропическая малярия**

Инкубационный период составляет от 7 до 12 дней, в среднем около 10 суток. При повторных заражениях, вследствие ранее приобретенного иммунитета, а также на фоне применения

противомалярийных препаратов, инкубационный период может значительно затягиваться. У неиммунных лиц тропическая малярия часто протекает в тяжелой и крайне тяжелой форме. При отсутствии лечения летальный исход может наступить в первые дни заболевания.

Начальный период заболевания характеризуется полиморфностью клинических проявлений. Первыми признаками болезни может служить общее недомогание, познабливание, потливость, головная боль, головокружение, снижение аппетита, тошнота, боли в спине, костях и суставах, кашель, послабление стула. В большинстве случаев у неиммунных лиц заболевание начинается внезапно, больной возбужден, жалуется на общую слабость, озноб, головную боль, ломоту в мышцах и суставах. В этот период возможно двух-трехкратное временное повышение температуры тела до 38°C., переходящее затем в инициальную лихорадку, которая продолжается от 6 до 10 дней, имеет постоянный характер, и только потом становится перемежающейся. У лиц впервые заболевших, тропической малярией, заболевание может протекать с коротким начальным периодом.

Типичные малярийные приступы при тропической малярии отличаются отсутствием строгой периодичности. Они могут начинаться в любое время суток, но чаще возникают в первой половине дня. Снижение температуры тела не сопровождается профузным потоотделением. Лихорадочные приступы длятся более суток (около 30 часов), периоды апиреksии короткие (менее суток). В периоды озноба и жара кожа сухая. Отмечается тахикардия и значительное снижение артериального давления до 90/50 – 80/40 мм рт. ст. Частота дыханий нарастает, появляется сухой кашель, сухие и влажные хрипы, указывающие на развитие бронхита или бронхопневмонии.

В периоде разгара нередко наблюдаются признаки диспепсии (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, боли в эпигастрии), возможно появление симптомов энтерита и энтероколита. С первых дней заболевания пациенты ощущают болезненность в левом подреберье, усиливающаяся при глубоком вдохе, что свидетельствует об увеличении селезенки, которая становится доступной для пальпации к 5-6 дню болезни. Её край плотный, гладкий и болезненный. Развитие заболевания может сопровождаться возникновением токсического гепатита, связанного с незначительным нарушением функции печени. При этом в сыворотке крови увеличивается содержание прямого и непрямого билирубина, в 2-3 раза возрастает активность аминотрансфераз. В некоторых случаях отмечается нарушение функций почек, проявляющееся признаками токсического нефрозонефрита. При типичном течении тропической малярии с первых дней болезни развивается анемия. Через 1-2 недели после начала заболевания содержание гемоглобина снижается до 70-90 г/л, количество эритроцитов уменьшается до  $2,5-3,5 \times 10^{12}/л$ . Клиническая картина крови характеризуется небольшим нейтрофильным лейкоцитозом, ретикулоцитозом и увеличением СОЭ. Особенно тяжело малярия протекает у лиц с дефицитом массы тела, а также при обезвоживании, перегревании и сопутствующей анемии. Степень тяжести малярии усугубляется в случаях её течения в сочетании с брюшным тифом, вирусным гепатитом, амебиазом и другими заболеваниями.

Продолжительность стадии первичных малярийных приступов при неосложненном течении тропической малярии обычно короче, чем при других формах заболевания и составляет 2-3 недели. Ближние рецидивы, возникающие вследствие нерационального лечения, наступают через 7-10 дней после купирования первичных пароксизмов. Формирующийся иммунитет способствует переходу заболевания в латентное течение. В некоторых случаях бессимптомное паразитонительство при тропической малярии (инаппарантная форма заболевания) может длиться в течение 1-1,5 лет.

### 3.2.5 Осложнения малярии

Осложнения, которые развиваются в основном при тропической малярии и нередко приводят к летальному исходу, могут появляться на любой стадии заболевания. В случаях неадекватного лечения осложнения обычно возникают на 1-3 неделе болезни. Наиболее часто встречаются церебральная форма малярии (малярийная кома), инфекционно-токсический шок (алгид), гемоглобинурийная лихорадка, острое почечное повреждение.

**Церебральная форма малярии (инфекционно-токсическая энцефалопатия, «малярийная кома»)** связана с поражением тканей головного мозга. Она возникает преимущественно у неиммунных лиц, вследствие поздно начатого и неадекватного специфического лечения. Кома развивается, как правило, в периоде разгара, на 2-3-й неделе болезни, вместе с тем, возможно ее возникновение в течение первых 48 часов. Раннее развитие церебральной формы малярии чаще наблюдается у лиц с дефицитом массы тела.

Осложнение протекает в три стадии (сомноленция, сопор и кома), отражающих глубину угнетения сознания и соответствующих степени выраженности инфекционно-токсической энцефалопатии (ИТЭ).

*Сомноленция (I степень ИТЭ)* проявляется незначительными нарушениями психики и сознания. Признаки этой стадии имеют наиболее важное диагностическое значение, поскольку их своевременное обнаружение и раннее начало интенсивной терапии позволяют рассчитывать на благоприятный исход заболевания.

Предвестниками развития церебральной формы малярии служат сильная головная боль, резкая слабость, не позволяющая больному даже сидеть, у пациента может наблюдаться апатия или, наоборот, беспокойство и суетливость. В прекоматозном периоде больные малоподвижны, у них наблюдается быстрое психическое истощение, они односложно и неохотно отвечают на вопросы и снова погружаются в состояние дремы.

При осмотре голова больного запрокинута назад. Ноги чаще находятся в положении разгибания, руки согнуты в локтевых суставах. Отмечаются менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского), обусловленные не столько церебральной гипертензией, сколько поражением нервных центров, обеспечивающих мышечный тонус, а также кровоизлияниями в оболочки мозга. В некоторых случаях отмечаются гиперкинезы, проявляющиеся тоническими сокращениями отдельных мышц туловища и конечностей, тетаническими или эпилептиформными судорожными приступами. Давление спинномозговой жидкости может незначительно повышаться. Ликвор прозрачен, содержит 1-2 г/л белка, в осадке выявляются единичные лейкоциты.

При обследовании больного отмечается лихорадка с температурой тела 38,5-40,5 °С. Кожа и слизистые бледные, субиктеричные, возможно появление точечных кровоизлияний. Тоны сердца приглушены, частота пульса соответствует температуре тела, артериальное давление снижено (90/50-80/40 мм рт. ст.). Дыхание поверхностное, учащенное (30-50 раз в минуту). Печень и селезенка увеличены, плотные при пальпации. Может наблюдаться самопроизвольное мочеиспускание и дефекация. В периферической крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз ( $12-16 \times 10^9/\text{л}$ ).

Важными признаками развивающегося осложнения служат симптомы выраженного токсического гепатита, отека легких, олигурии, тяжелой анемии (гематокрит менее 20%, гемоглобин – 60 г/л), а также высокая паразитемия (более 50 тыс. паразитов в 1 мкл крови).

*Сопор (II степень ИТЭ)* характеризуется существенным нарушением психики и сознания. Из состояния сонливости больного можно вывести только окриком или болевым раздражением. Сознание спутано, больной дезориентирован во времени и пространстве, глотательный и роговичный рефлексы сохранены. Сухожильные рефлексы, обычно нормальные в период сомноленции, по мере развития ИТЭ повышаются до степени клонуса. Реакция зрачков на свет становится вялой. Появляются непроизвольное мочеиспускание и дефекация. Сопорозное состояние постепенно углубляется и переходит в кому.

*Кома (III степень ИТЭ)* проявляется полной утратой сознания. В начале исчезает глоточный рефлекс, позднее – роговичный и зрачковый. Выявляется симптом «плавающих глазных яблок». Больные перестают реагировать на любые раздражители. Постепенно исчезают брюшные и крематорные рефлексы. По мере развития комы нарастает тахикардия, появляется одышка (40-60 дыханий в минуту). В агональном периоде развивается отек легких. В периферической крови отмечается нейтрофильный лейкоцитоз, СОЭ повышается до 60 мм/час.

Церебральная малярия протекает очень быстро, в течение 1-5 дней и часто заканчивается смертью больного. Своевременная и адекватная интенсивная терапия обеспечивает выздоровление больного и значительно снижает вероятность неблагоприятного исхода заболевания.

**Алгидная форма малярии (инфекционно-токсический шок, «алгид»)** развивается в результате массового поступления в кровь паразитарных антигенов. Обычно это осложнение возникает в случаях злокачественного течения заболевания, сопровождающегося интенсивным размножением возбудителей. Отсутствие интенсивной терапии или промедление в начале ее проведения неминуемо влечет смерть больного.

*В ранней фазе шока (I степень)* показатели артериального давления могут не выходить за пределы нормы. Осложнение проявляется признаками резко выраженной интоксикации. Отмечаются миалгии, боли в животе без определенной локализации, усиление головной боли. Больной может выглядеть подавленным и ощущать тревогу, возможно также возбуждение и беспокойство. При объективном исследовании выявляется тахикардия, пульсовое давление уменьшается. Соотношение частоты пульса и максимального артериального давления (шоковый индекс,  $N=0,5$ ) повышается до 0,7-1,0. О нарушении микроциркуляции свидетельствует снижение темпа мочеиспускания (менее 25 мл/час для взрослых).

*Фаза выраженного шока (II степень)* проявляется усилением признаков циркуляторной недостаточности. Отмечается критическое падение артериального давления, максимальное артериальное давление падает ниже 90-80 мм рт. ст., определение минимального затруднено. Пульс учащается до 100 ударов в минуту и более, его наполнение снижается. Шоковый индекс достигает 1,0-1,4. Кожа приобретает бледно-серый цвет, становится холодной и покрывается потом. Черты лица заостряются, взгляд становится безучастным, вокруг глубоко запавших глаз появляются синие круги. Температура тела снижается, пальцы рук и ног, а также кисти и стопы синюют. Дыхание становится поверхностным, его частота превышает 30 дыхательных движений в минуту. Возможно появление тошноты или позывов на рвоту, иногда возникает диарея. Отмечается уменьшение объема циркулирующей крови. Темп мочеиспускания составляет менее 20 мл/час.

*Фаза декомпенсированного шока (III степень)* характеризуется дальнейшим падением артериального давления при нарастании тахикардии. Шоковый индекс возрастает до 1,5 и более. Наблюдается общий цианоз. Развивающаяся полиорганная недостаточность сопровождается появлением одышки, желтухи, а также олигурией, сменяющейся в дальнейшем анурией. При исследовании крови регистрируются признаки декомпенсированного метаболического ацидоза, лактатцидемии, гипоксемии.

*В поздней фазе шока (IV степень)* температура тела снижается до субнормальной. Кожа холодная с землистым оттенком, вокруг суставов, а затем и по всему телу появляются цианотичные пятна. Шоковый индекс превышает 1,5, пульс – нитевидный. Больной находится в состоянии сопора, переходящего в кому. Наблюдается стойкая анурия, острая паренхиматозная дыхательная недостаточность, возможны повторные кровотечения, непроизвольная дефекация. Полиорганная недостаточность приобретает необратимый характер и неминуемо приводит к летальному исходу.

**Гемоглобинурийная лихорадка** развивается вследствие массового гемолиза эритроцитов. Она связана с одновременной гибелью большого количества плазмодиев и выходом в кровь паразитарных антигенов, а также с прямым токсическим действием на эритроциты противомалярийных препаратов, таких как хинин, примахин, сульфаниламиды.

Осложнение возникает внезапно и проявляется потрясающим ознобом, гипертермией (до 40°C и выше). Больной чувствует боли в мышцах, ломоту в суставах, резкую слабость, головную боль, неприятные ощущения в верхней половине живота и пояснице. Возможна рвота темной желчью. Кожа и слизистые быстро приобретают желтушную окраску. Наиболее характерным признаком гемоглобинурии служит выделение мочи черного цвета, что обусловлено содержанием в ней оксигемоглобина, который через некоторое время превращается в более светлый пигмент – метгемоглобин. В стеклянной посуде собранная моча разделяется на два слоя. Верхний слой прозрачный, темно-красного цвета, нижний – мутный, темно-коричневого цвета, содержит детрит. При микроскопическом исследовании в осадке мочи могут обнаруживаться глыбки

аморфного гемоглобина, единичные неизмененные и выщелоченные эритроциты, гиалиновые и зернистые цилиндры. Сыворотка крови приобретает темно-красный цвет, показатель гематокрита снижается, увеличивается содержание свободного билирубина. В периферической крови наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, увеличивается число ретикулоцитов.

В случаях быстрой отмены химиопрепаратов, вызвавших гемолиз эритроцитов, гемоглобинурия протекает легко и заканчивается в течение 3-5 дней. При длительном действии цитотоксических факторов развивается острое почечное повреждение ренального типа, которое в тяжелых случаях может привести к гибели больного.

**Острое почечное повреждение** при малярии может возникать на фоне инфекционно-токсического шока в результате нарушения системного кровообращения, а также вследствие обтурации почечных канальцев продуктами распада эритроцитов.

*I стадия (начальная)* не сопровождается клиническими проявлениями. При исследовании крови отмечается повышение показателей содержания креатинина, мочевины и калия. Диурез снижен, но объем выделяемой мочи составляет более 500 мл/сут.

*II стадия (олигоанурия)* характеризуется снижением темпов выделения мочи. Диурез составляет менее 500 мл/сутки (олигурия), а затем сокращается до 50 мл/сутки и менее (анурия). Выделяемая моча имеет низкую плотность (1,005-1,008), она становится мутной, содержит большое количество белка, клеток крови, эпителиальных клеток и цилиндров. В крови резко возрастает концентрация креатинина, мочевины и калия. Больной ощущает усиление головной боли, мучительную жажду, проявляется беспокойство и раздражительность. Кожа становится сухой, может отмечаться ее гиперемия. Возможно появление рвоты, метеоризма, диареи с примесью крови. Характерно развитие одышки, тахикардия. Постепенно усиливаются расстройства сознания. Возбуждение сменяется сомноленцией, сопором, комой. Смерть наступает при явлениях отека легких и отека-набухания головного мозга. Возможна остановка сердца вследствие гиперкалиемии.

*III стадия (полиурия)* наступает при благополучном разрешении олигоанурии. Суточное количество мочи постепенно, в течение 4-5 дней, увеличивается до 4-6 литров и более. Выделяемая моча сохраняет низкую плотность. Показатели содержания в крови мочевины, креатинина, остаточного азота нормализуются в течение 2 недель. Полное восстановление функций почек может затягиваться до 1 года.

**Разрыв селезенки** развивается вследствие быстрого и значительного увеличения селезенки. Признаками разрыва являются острая боль с симптомами раздражения брюшины и внутреннего кровотечения. В таких случаях показано экстренное хирургическое вмешательство.

**Отек легких** часто приводит к летальному исходу; развивается вследствие повышения проницаемости легочных капилляров из-за секвестрации в них лейкоцитов. Этому способствует нерациональная инфузионная терапия, когда с целью борьбы с интоксикацией вводят излишнее количество дезинтоксикационных растворов.

## 4. ДИАГНОСТИКА

### 4.1 Общие принципы диагностики

Заподозрить малярию позволяют данные эпидемиологического анамнеза: посещение эндемичных по малярии регионов в период последних двух лет, предшествовавших началу заболевания; перенесенная ранее малярия (последние три года); гемотрансфузии (последние три месяца). Заболевание диагностируют на основании характерных клинических проявлений (типичной перемежающейся лихорадки, наличия выраженного гепатолиенального синдрома и признаков анемии). Важное диагностическое значение имеют результаты клинического исследования крови (снижение показателей содержания гемоглобина, уменьшение числа эритроцитов, а также изменение их размеров и формы, ретикулоцитоз и ускоренная СОЭ). Окончательный диагноз малярии выставляется только на основании обнаружения в крови малярийных плазмодиев.

В случаях типичного течения заболевания возбудители трехдневной и четырехдневной малярии микроскопически могут быть обнаружены в начальном периоде болезни, когда в клинической картине преобладают симптомы общей интоксикации. Тропическая малярия характеризуется бурным развитием и коротким начальным периодом заболевания, поэтому выявление в крови *P. falciparum* нередко совпадает по времени с началом периода разгара. В препаратах крови, окрашенных по методу Романовского-Гимза, возбудители имеют характерный внешний вид, рубиновый цвет ядра и голубую цитоплазму, что позволяет легко их идентифицировать. При высоком уровне паразитемии (более 500 в 1 мкл крови) плазмодии наблюдаются в препарате «толстая капля» практически в каждом поле зрения микроскопа.

При атипичном течении малярийной инфекции характерные симптомы заболевания (лихорадка, гепато-, спленомегалия, анемия и др.) появляются поздно и имеют слабую степень выраженности. Среди ранних симптомов заболевания наибольшее диагностическое значение имеет повышение температуры тела. В ряде случаев обнаружение плазмодиев в крови может сопровождаться только жалобами больного. При микроскопическом исследовании крови таких больных выявляются видоизмененные паразиты, ядра которых имеют нечеткие контуры, а цитоплазма плохо прокрашена и фрагментирована.

Низкий уровень паразитемии (около 50 паразитов в 1 мкл крови) значительно затрудняет обнаружение плазмодиев. В связи с этим, для подтверждения или исключения диагноза малярии нельзя ограничиваться однократным исследованием крови. При наличии эпидемиологического анамнеза и характерных клинических признаков микроскопическое исследование крови следует проводить через каждые 8 часов, а при подозрении на тропическую малярию – через 6 часов на протяжении 3 дней.

#### **4.2 Дифференциальный диагноз**

В начальном периоде малярии при отсутствии выраженных органических поражений может наблюдаться лихорадка, общая слабость, ознобы. Такие же симптомы могут возникать при брюшном тифе, острых респираторных заболеваниях, пневмониях, лихорадке Ку, лептоспирозе, вирусных гепатитах.

*Брюшной тиф (паратифы)* характеризуется постоянной лихорадкой с суточными колебаниями не более 1 °С. Больные заторможены, жалуются на постоянную головную боль без определенной локализации, анорексию. При обследовании отмечается брадикардия. Язык влажный, обложен густым серым или грязно-серым налетом, утолщен, с отпечатками зубов. Живот умеренно вздут, при пальпации в правой подвздошной области отмечается болезненность, грубое урчание, а также укорочение перкуторного звука вследствие увеличения мезентериальных лимфатических узлов.

При сочетании брюшного тифа (паратифов) и малярии наблюдаются выраженные размахи температурной кривой, повторные ознобы, повышенная потливость, герпетическая сыпь на губах и крыльях носа, болезненность селезенки при пальпации.

*Острое респираторное заболевание (грипп)* протекает с головной болью, локализующейся в области лба и надбровных дуг, светобоязнью, болью при движениях глаз. Характерны признаки поражения верхних отделов респираторного тракта (заложенность носа, першение в горле, сухой болезненный кашель, осиплость голоса, гиперемия слизистой ротоглотки). Печень и селезенка не увеличиваются.

*Лихорадка Ку* проявляется болями в глазных яблоках при движении глаз, ретробульбарными болями, гиперемией лица, инъекцией сосудов склер. Увеличение печени отмечается на 3-4 день болезни. Позднее появляются признаки очаговой пневмонии (боли в груди, возникающие при глубоком дыхании, кашель со скудной слизистой мокротой, локализованные сухие или влажные хрипы).

*Лептоспироз* сопровождается болями в мышцах, особенно в икроножных. На коже наблюдается макулопапулезная (кореподобная) сыпь. Геморрагический синдром проявляется кровоизлияниями в область склер, в кожу, а также носовыми и желудочными кровотечениями. Покола-

чивание в области поясницы болезненно, в моче выявляется белок, гиалиновые и зернистые цилиндры, появляются эритроциты, увеличивается количество лейкоцитов. В крови повышается концентрация остаточного азота. Возможно развитие серозного менингита. При серологических исследованиях наблюдается нарастание титра специфических антител.

*Острые вирусные гепатиты* в начальном (преджелтушном периоде) могут проявляться гриппоподобным, диспептическим, астеновегетативным, артралгическим синдромами или их сочетанием. Характерно снижение или исчезновение аппетита, появление болей и тяжести в подложечной области или в правом подреберье. Возможна тошнота и рвота. У курящих уменьшается или пропадает желание курить. В конце преджелтушного периода становятся положительными пробы на содержание билирубина в моче, например, унифицированная проба Розина (с 1% спиртовым раствором йода). В преддверии желтушного периода отмечается потемнение мочи и просветление кала. Позже проявляется желтушность склер, слизистых оболочек ротоглотки, а затем и кожи.

**Период разгара** при типичном течении малярийной инфекции сопровождается характерными пароксизмальными приступами и, как правило, не вызывает диагностических затруднений. В случаях осложненного течения важное значение имеет дифференциальная диагностика малярийной комы с коматозными состояниями, развивающимися при вирусном гепатите, гнойных менингитах и диабете (прил. 9).

### **4.3 Лабораторная диагностика**

Основным методом лабораторной диагностики малярии остается микроскопическое исследование крови. Для подтверждения диагноза также могут применяться иммунохроматографические, серологические и молекулярно-биологические методы исследований.

#### **4.3.1 Микроскопическая диагностика**

Паразитологический метод диагностики малярии регламентируется МУК 4.2.3222-14 (Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов) и основывается на исследовании препаратов крови «толстая капля» и «тонкий мазок». «Толстая капля» окрашивается без предварительной фиксации, это приводит к разрушению эритроцитов и выходу наружу находящихся в них паразитов. Отсутствие в препарате эритроцитов позволяет просматривать более толстый слой крови, что повышает чувствительность метода. «Тонкий мазок» содержит фиксированные эритроциты, его эффективное исследование возможно только при условии расположения клеток крови в один слой. Находящиеся в эритроцитах плазмодии имеют характерный внешний вид, что делает их легко узнаваемыми, обеспечивая тем самым достаточно высокую специфичность паразитологического метода диагностики малярии.

##### **4.3.1.1 Взятие крови, приготовление «тонкого мазка» и «толстой капли»**

Для приготовления препаратов крови необходимо заблаговременно подготовить иглы, предметные стекла, стекла со шлифованными краями, спирт, эфир, гигроскопическую вату. Для обеспечения чистоты предметных стекол их кипятят в слабом растворе соды, затем моют с мылом в теплой воде, промывают в проточной водопроводной воде и вытирают чистым полотенцем. После этого их помещают в закрывающиеся банки со спиртом и выдерживают некоторое время. Извлеченные стекла протирают хлопчатобумажной стиральной материей, заворачивают в чистую гладкую не ворсистую бумагу небольшими партиями и стерилизуют.

Кровь обычно берут из мякоти последней фаланги безымянного или среднего пальца левой руки. Прокол производят острыми иглами одноразового пользования. Место укола протирают спиртом, а затем ватой, смоченной для быстрого обсушивания эфиром. Если кровь из ранки выступает плохо, то слегка массируют палец в направлении к месту укола или просят обследуемого сделать несколько энергичных сгибательных движений пальцами и кистью. Иногда производят повторный прокол. Когда от одного больного берут несколько мазков, а выступившая из пальца кровь свертывается, ее удаляют сухой ватой.

При изготовлении мазков палец держат проколом вверх. К выступившей капле крови прикасаются нижней поверхностью предметного стекла, отступив на 1,5-2 см от узкого края. Затем стекло переворачивают, берут в левую руку, а в правую - предметное стекло с шлифованными краями и сточенными углами. Его узким краем под углом 45° касаются капли крови. Кровь растекается по краю шлифованного стекла, после чего быстрым движением этого стекла вперед делают мазок. Последний должен быть тонким (эритроциты не должны налегать друг на друга) и располагаться в средней части стекла, не доходя до его боковых сторон и противоположного края, так как пораженные эритроциты в значительной степени группируются по периферии мазков. Мазки крови высушивают на воздухе, фиксируют и окрашивают. Для фиксации применяют этиловый 96° спирт (15 мин). Фиксатор можно наливать прямо на стекло, находящееся в горизонтальном положении, но лучше пользоваться специальными стаканчиками, в которые можно погружать сразу несколько препаратов. Фиксированные мазки высушивают на воздухе и окрашивают азур-эозином по методу Романовского-Гимза.

При изготовлении «толстых капель» палец поворачивают проколом вниз. К выступающим каплям крови прикасаются предметным стеклом, на которое берут 2-3 капли крови. Затем иглой или углом другого предметного стекла кровь размазывают, чтобы получить на стекле овал диаметром около 1 см или полосу длиной 2-3 см. Слой крови не должен быть слишком толстым, так как в последнем случае при высыхании он превращается в корочку и легко отстает от стекла. После изготовления «толстых капель» их высушивают, положив стекла на горизонтальную поверхность. Для ускорения высыхания стекла можно помещать в термостат (30-35 °С). Нужно предохранять стекла от запыления, а также от мух и тараканов, которые охотно поедают влажную и подсохшую кровь.

Концентрированный раствор краски перед употреблением разводят дистиллированной водой из расчета 1-2 капли краски на 1 мл воды. Рабочий раствор краски наносят пипеткой на мазки, помещенные на дно стеклянной ванночки или на стеклянные палочки, соединенные попарно резиновой трубкой и положенные на края кюветки. Продолжительность окрашивания – 30-45 мин. После окраски препарат промывают слабой струей воды и высушивают на воздухе. На стекле поверх окрашенного мазка можно написать простым карандашом фамилию больного, номер и дату. Эта надпись хорошо сохраняется.

Дистиллированная вода для разведения краски должна иметь нейтральную или слабощелочную реакцию (рН 7,0-7,2). Число капель основного раствора на определенный объем воды и продолжительность окрашивания рекомендуется устанавливать для каждой отдельной серии краски путем предварительных проб.

«Толстые капли» после высушивания на воздухе окрашиваются краской Романовского-Гимза без предварительной фиксации. Техника окрашивания такая же, как при окраске мазка. При этом происходит разрушение (гемолиз) эритроцитов и выход из них плазмодиев. Если «толстые капли» сохраняли неокрашенными более недели, то их следует предварительно обработать дистиллированной водой в течение 10-15 мин. Удалив со стекол дистиллированную воду вместе с выщелоченным гемоглобином, на них наливают красящий раствор. После окраски «толстой капли» препараты ополаскивают водой. Лучше всего промывать препарат, погружая его в баночку с водой, при этом следует соблюдать осторожность, чтобы не допустить смывания со стекла окрашенной капли крови.

Хранят окрашенные препараты завернутыми в бумагу, небольшими пачками, а лучше — в специальных папках с гнездами для каждого препарата. После микроскопирования иммерсионное масло удаляют мягкой фланелевой тряпочкой. Предварительно его можно растворять очищенным бензином. Для большей сохранности препаратов их можно покрывать раствором органического стекла в хлороформе.

#### 4.3.1.2 Плазмодии малярии в мазке крови

Микроскопия препаратов крови для выявления плазмодиев проводится при большом увеличении с иммерсионным объективом  $\times 90-100$  и окуляром  $\times 7-10$  при ярком освещении. Каплю иммерсионного масла наносят на тонкое место мазка.

*P. vivax* на стадии юного трофозоида имеет вид кольца (кольцевидный трофозоид). Большая часть паразита занята крупной вакуолью, оттесняющей ядро и цитоплазму к периферии клетки (прил. 10). В цитоплазме плазмодия пигмент отсутствует. На этой возрастной стадии плазмодий занимает около 1/3 объема эритроцита (прил. 11). Иногда встречаются 2-3 кольца в одном эритроците. Вследствие нарушения целостности ядра плазмодия во время подсыхания мазка крови иногда в кольце видны как бы два ядра, расположенные рядом или на некотором расстоянии одно от другого.

В зрелом трофозоиде, в отличие от кольцевидного, ободок цитоплазмы утолщен на стороне, противоположной ядру. В цитоплазме содержатся мелкие зерна пигмента. Зрелые трофозоиды обычно имеют неправильную амебовидную форму с одной или несколькими вакуолями. Размер их равен 1/2-2/3 диаметра эритроцита. По всей цитоплазме разбросан темно-бурый или золотисто-бурый пигмент. Зрелые трофозоиды занимают почти весь эритроцит. Они имеют круглую или овальную форму, без псевдоподий; цитоплазма без вакуоли. Пигмент у зрелых трофозоидов собирается в кучки (35-40 отдельных зернышек).

Созревание трофозоидов завершается делением их ядра. Образующийся шизонт имеет несколько ядер. Их число после окончания деления варьирует от 14 до 22 (обычно бывает 16-18 ядер). Иногда, если деление началось раньше, чем трофозоид достиг своего предельного размера, образуется всего 10-12 ядер.

После деления ядра образуется зрелый шизонт, из которого начинают формироваться дочерние клетки (мерозоиды). Пигмент к этому времени собирается в 1-2 кучки. Затем оболочка эритроцита разрывается, мерозоиды выходят в плазму крови и вновь внедряются в эритроциты. В одном эритроците могут находиться сразу два плазмодия на одной или различных стадиях развития.

После нескольких циклов шизогонии из некоторых мерозоидов развиваются мужские и женские половые клетки – гаметоциты. Вполне сформировавшийся женский гаметоцит (макрогаметоцит) крупнее мужского и, как правило, занимает весь объем увеличенного эритроцита. Он имеет сравнительно небольшое, интенсивно окрашенное в рубиновый цвет, компактное ядро, расположенное на периферии клетки. В темно-голубой протоплазме равномерно рассеяны почти черные палочковидные частицы пигмента. Макрогаметоцит весьма похож на крупный шизонт, от которого его не всегда легко отличить. Иногда в одном эритроците обнаруживаются два макрогаметоцита.

Мужской гаметоцит, или микрогаметоцит, имеет крупное, рыхлое, светло-розовое, центрально расположенное ядро. Бледно-голубая цитоплазма с обильно рассеянным в ней коричневатым пигментом окружает ядро узкой каемкой. Двойные инвазии микрогаметоцитами одного эритроцита встречаются реже, чем макрогаметоцитами. Число гаметоцитов *P. vivax* в крови обычно невелико. Появляются они на второй - третий день заболевания, и затем количество их значительно возрастает.

Эритроциты, пораженные *P. vivax*, увеличиваются в размерах по сравнению с нормальными почти в 1,5 раза. В них появляется красновато-фиолетовая зернистость (зернистость Шюффера). Она бывает особенно четко выражена в перекрашенных препаратах, что затрудняет выявление паразита. Сам инвазированный эритроцит постепенно обесцвечивается и бледнеет.

*P. malariae* на стадии кольца не отличается от соответствующей формы *P. vivax* (прил. 12). В эритроците встречается не более одного кольца. Трофозоиды имеют правильную, чаще всего округлую форму, нередко встречаются и лентовидные трофозоиды, которые обнаруживаются обычно в тонких участках мазка, где кровь подсыхает быстрее. В протоплазме шизонтов разбросан обильный пигмент в виде грубых округлых темно-бурых глыбок. Зрелый шизонт состоит из 6-12 (чаще из 8) мерозоидов, расположенных вокруг кучки пигмента как лепестки цветка («цветок маргаритки»).

Гаметоциты по форме сходны с гаметоцитами *P. vivax*, но более мелкие. Довольно обильный пигмент представлен грубыми, круглыми зернышками. У микрогаметоцита они коричневые, у макрогаметоцита темно-коричневые, почти черные. Гаметоциты в крови больных обнаруживаются в незначительном количестве не ранее второй - третьей недели от начала заболевания.

Эритроциты, пораженные *P. malariae*, не увеличиваются в размерах, а находящиеся в них плазмодии мельче, чем аналогичные жизненные стадии *P. vivax*.

*P. falciparum* в периферической крови находится, как правило, на стадии кольца. Диаметр колец в начале их развития значительно меньше, чем кольца остальных видов плазмодиев. При дальнейшем развитии размеры колец *P. falciparum* увеличиваются и отличить их от соответствующей стадии других видов плазмодиев становится труднее. Однако следует иметь в виду, что в одном эритроците часто находятся 2-3 кольца *P. falciparum*, а кольцо *P. malariae* бывает только одно. Эритроциты же с двумя или тремя кольцами *P. vivax* обычно уже увеличены, обесцвечены и содержат зернистость Шюффнера, тогда как величина эритроцитов, инвазированных *P. falciparum*, остается прежней и зернистость в их цитоплазме отсутствует. Иногда встречаются незамкнутые кольца *P. falciparum*.

При обычном течении тропической малярии в мазках обнаруживаются только кольца, т. к. дальнейшее развитие *P. falciparum* проходит в капиллярах внутренних органов. Лишь в очень тяжелых случаях заболевания трофозоиты и шизонты встречаются в периферической крови, хотя и в небольшом количестве. Трофозоиты мелкие, заполняют не более 2/3 эритроцита, по форме сходны с трофозоитами четырехдневной малярии. Для них характерно быстрое исчезновение вакуолей и раннее скупивание глыбок темного пигмента. Зрелый шизонт состоит из 12-24 мелких мерозоитов, которые располагаются беспорядочно вокруг кучки пигмента.

Сформировавшиеся гаметоциты имеют полулунную форму или напоминают банан. Они обнаруживаются на 7-14 день болезни. Макрогаметоциты – более узкие, вытянутые, окрашиваются в голубой, синевато-серый цвет. В центре находится компактное, окрашенное в красный цвет ядро, прикрытое черными, неправильной формы грубыми глыбками пигмента, вследствие чего оно кажется темным. Микрогаметоциты более короткие (особенно молодые). Цитоплазма их розовато-серая или сиреневая; ядро бледно-розовое, крупное, нечетко отграниченное от цитоплазмы. Зерна пигмента немногочисленные, грубые, коричневые, рассеяны по всей клетке паразита, несколько концентрируясь в средней ее части.

Гаметоциты полностью заполняют и растягивают эритроциты (в длину их размер может достигать двух диаметров эритроцитов), поэтому бывает видна только узкая пленка эритроцита на вогнутой стороне полулуния.

В крови реконвалесцентов после перенесенной тропической малярией могут обнаруживаться только одни гаметоциты, что наблюдается после проведенного курса лечения шизонтоцидными препаратами, к которым половые клетки весьма устойчивы.

*P. ovale* на различных стадиях эритроцитарного цикла развития имеет сходство с соответствующими стадиями *P. vivax* или *P. malariae*. Пораженные плазмодием эритроциты увеличиваются в размерах и принимают угловатую или овальную форму (отсюда название паразита); некоторые из них с фестончатыми краями. Эритроциты обесцвечиваются, и в их цитоплазме появляется обычно хорошо выраженная зернистость Джеймса, похожая на зернистость Шюффнера в эритроцитах, инвазированных *P. vivax*. В мазке встречаются кольца и зрелые трофозоиты *P. ovale*, похожие на такие же стадии *P. malariae*, но с более крупными ядрами. Пигмент в виде темно-бурых глыбок разбросан по всей цитоплазме трофозоида. У зрелого шизонта собранные в кучку глыбки пигмента лежат не в центре эритроцита, как у *P. malariae*, а сбоку, между беспорядочно расположенными мерозоитами. Паразит делится на 6-12 мерозоитов (чаще на 8). Гаметоциты сходны с гаметоцитами *P. vivax*.

#### 4.3.1.3 Плазмодии малярии в «толстой капле»

В толстой капле слой крови во много раз толще, чем в тонком мазке, поэтому число малярийных паразитов в поле зрения при просмотре капли значительно увеличивается. Одно поле зрения «толстой капли» соответствует примерно 60-80 полям зрения «тонкого мазка», благодаря чему сокращается время просмотра. Этим и определяется важное значение метода «толстой капли» для исследования крови на плазмодии и других кровепаразитов. Метод «толстой капли» нередко позволяет быстро обнаружить паразитов в тех случаях, когда в тонком мазке их не удается найти даже при просмотре очень большого числа полей зрения. Он является основным и

обязательным при диагностике малярии, как в клинической практике, так и при эпидемиологическом обследовании.

Малярийные плазмии в толстой капле выглядят несколько иначе, чем в мазке, так как вследствие разрушения эритроцитов при окрашивании нефиксированных мазков крови плазмии подвергаются деформации и лежат в поле зрения свободно. Они уменьшаются в размерах, изменяются их очертания. Эти изменения проявляются в различной степени у разных видов паразитов. Кроме того, при просмотре капли нельзя использовать такой важный диагностический признак, как изменение эритроцитов.

Окрашиваются плазмии в толстой капле в те же цвета, что и в мазке: ядро имеет различные оттенки красного, а цитоплазма – голубого или серовато-синего цвета.

*P. vivax* на стадии юного (кольцевидного) трофозоида редко сохраняет свойственную этому возрасту форму. Кольцевидная цитоплазма, как правило, разорвана. Возле обычно отдельно расположенного небольшого красного ядра находится комочек округлившейся цитоплазмы. Часто цитоплазма вместе с ядром образуют фигуры, напоминающие восклицательный знак, запятую или пропеллер.

Цитоплазма зрелых трофозоитов обычно разорвана на отдельные части. Среди цитоплазматических фрагментов находится ядро, лежащее отдельно или в одном из комочков цитоплазмы. В более крупных обрывках цитоплазмы видны зернышки пигмента. Преобладание разорванных трофозоитов над неповрежденными может служить одним из диагностических признаков *P. vivax*. Хорошо различимы в толстой капле развивающиеся и зрелые шизонты, которые имеют примерно тот же вид, что и в мазке. Макрогаметоциты обычно сохраняют круглую или овальную форму, но иногда принимают неправильные очертания вследствие надрыва цитоплазмы эритроцита. Микрогаметоциты повреждаются чаще. Нередко ядра их располагаются отдельно от бледно окрашенных (иногда почти неразличимых) обрывков цитоплазмы, содержащих пигмент. Макрогаметоциты практически неотличимы от крупных шизонтов. В хорошо окрашенных и особенно отчетливо в перекрашенных препаратах нередко можно видеть, что плазмии лежат на полупрозрачных розоватых дисках – строме эритроцитов, в которых они находились. Чаще эти диски можно обнаружить в более тонком слое крови по краям препарата. Наличие таких «теней» эритроцитов — важный диагностический признак *P. vivax*.

*P. malariae* в толстой капле по сравнению с *P. vivax* изменяются незначительно. Юные (кольцевидные) трофозоиты этих видов сходны между собой, но в препаратах *P. malariae* кольцевидных трофозоитов обычно бывает больше. Зрелые трофозоиты мелкие, круглой или овальной формы, без вакуоли, с глыбками темного пигмента по периферии цитоплазмы. Зрелые шизонты состоят из 6-12 мерозоитов, сохраняющих форму «розетки» или разбросанных в беспорядке вокруг кучки пигмента. Гаметоциты имеют такой же вид, как и в мазке, сходны с гаметоцитами *P. vivax*, но мельче их.

*P. falciparum* в начале болезни представлены лишь стадиями юных (кольцевидных) трофозоитов, в более поздний период обнаруживаются также гаметоциты. В толстой капле, как и в мазке, зрелые трофозоиты и шизонты выявляются обычно лишь в тяжелых случаях и служат неблагоприятными прогностическими признаками. Кольцевидные трофозоиты *P. falciparum* часто сохраняют свою обычную форму, но иногда деформируются и разрываются. В этих случаях видна красная точка (ядро) и лежащий рядом маленький комочек цитоплазмы. Гаметоциты, как правило, сохраняют ту же характерную форму, что и в мазке; лишь те из них, которые видны в поперечном сечении или под углом, имеют овальную или округлую форму. Однако наличие грубых коричневых зерен пигмента, собранных в кучку, и ободка цитоплазмы вокруг них позволяет и в этих случаях распознать макрогаметоцит. У микрогаметоцита пигмент представлен единичными грубыми зернами, и диагностировать его труднее.

*P. ovale* в препаратах капли на стадиях юного (кольцевидного) и зрелого трофозоитов сходны с *P. malariae*. Отличие возбудителей малярии типа трехдневной заключается в том, что они нередко лежат на фоне дисков стромы эритроцитов, слабо окрашенных в бледно-розовый цвет с глыбками зернистости, которая более заметна в краевой, быстрее высыхающей зоне препарата, где скорее прекращается гемолиз.

#### 4.3.1.4 Изменения морфологии паразитов под действием противомаларийных химиопрепаратов

Маларийные паразиты, развивающиеся под действием противомаларийных химиопрепаратов, претерпевают специфические изменения. Непродолжительное воздействие низких концентраций лекарственных средств приводит к изменению морфологии паразитов, затрудняя их идентификацию. Длительное применение недостаточно эффективных препаратов может привести к морфологической деградации плазмодиев, что в ряде случаев делает практически невозможным выявление паразитов в крови. Лекарственное воздействие на *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* проявляется снижением интенсивности окраски и деформацией ядер, уменьшением количества и нарушением целостности цитоплазмы, изменением состояния пигмента.

Кольцевидные трофозоиты *P. falciparum*, развивающиеся под действием противомаларийных препаратов, характеризуются бледной окраской ядер, границы которых теряют ровную очерченность. У паразитов уменьшается объем цитоплазмы, она фрагментируется. Гаметоциты *P. falciparum* округляются, их пигмент становится трудно различимым.

#### 4.3.1.5 Определение уровня паразитемии

Обязательным элементом паразитологической диагностики служит определение уровня паразитемии. Количество паразитов в 1 мкл крови является важным критерием при оценке степени тяжести заболевания. Изменение паразитемии на фоне проводимого лечения позволяет судить об эффективности этиотропной терапии и чувствительности плазмодиев к лекарственным препаратам. С этой целью, как правило, исследуют препарат «толстая капля». В каждом препарате необходимо просмотреть не менее 100 полей зрения. При подсчете учитываются как бесполое, так и половые формы паразитов.

*Количественный метод определения числа паразитов в 1 мкл крови.* Подсчитывается количество паразитов по отношению к определенному количеству лейкоцитов. При наличии 10 и более паразитов на 200 лейкоцитов подсчет заканчивается. При обнаружении 9 и менее паразитов на 200 лейкоцитов подсчет продолжают для определения количества паразитов на 500 лейкоцитов. Если обнаруживаются единичные паразиты, то их подсчет производят на 1000 лейкоцитов.

Определение количества паразитов в 1 мкл крови проводится по следующей формуле:

$$X = A \times B/C,$$

где X — количество паразитов в 1 мкл крови;

A — количество паразитов;

B — количество лейкоцитов в 1 мкл крови данного больного;

C — подсчитанное количество лейкоцитов.

В тех случаях, когда нет возможности определить количество лейкоцитов у данного больного, то используют ориентировочный метод (табл.1).

Таблица 1. Схема ориентировочного определения уровня паразитемии

Уровень паразитемии	Количество паразитов в 1 мкл крови	Результат просмотра 100 полей зрения препарата крови «толстая капля» (объектив ×90, окуляр ×7)
+++++	50000 и более	В каждом поле зрения содержится 100 и более паразитов
++++	5000 - 50000	В каждом поле зрения содержится от 10 до 100 паразитов
+++	500-5000	В каждом поле зрения содержится от 1 до 10 паразитов
++	50-500	В 100 полях зрения обнаруживаются от 10 до 100 паразитов

+	5-50	В 100 полях зрения обнаруживаются от 1 до 10 паразитов
---	------	--

Этот метод может применяться для динамического наблюдения за изменением количества паразитов в крови. При каждом исследовании определяется средний показатель количества паразитов в 1 поле зрения микроскопа по результатам просмотра не менее 100 полей зрения.

*Определение интенсивности паразитемии по «тонкому мазку».* Этот метод основан на определении доли пораженных эритроцитов. Он может применяться в случаях относительно высокой паразитемии. Просматривается 10000 эритроцитов, подсчитывается количество клеток, содержащих малярийных плазмодиев. Процент пораженных эритроцитов определяется по следующей формуле:

$$X = N \times 100 / 10000, \text{ где}$$

$X$  – процент пораженных эритроцитов;  $N$  – число пораженных эритроцитов на 10000 подсчитанных эритроцитов.

#### **4.3.1.6 Интерпретация результатов микроскопического исследования крови**

При оформлении результатов паразитологического исследования крови в случае выявления малярийных плазмодиев указываются виды найденных возбудителей, перечисляются обнаруженные возрастные стадии их развития, а также указывается интенсивность паразитемии.

Отрицательный результат однократного паразитологического исследования крови не свидетельствует об отсутствии малярии. В этом случае повторные исследования крови должны проводиться через каждые 8 часов, а при подозрении на тропическую малярию через каждые 6 часов. При наличии клинических признаков диагноз малярии может быть отвергнут только на основании отрицательных результатов паразитологического исследования крови, проводимого в течение не менее 3 дней.

### **4.3.2 Иммунологическая диагностика малярии**

Иммунологическая диагностика малярии направлена на выявление в крови паразитарных антигенов и специфических антител к ним. Широкий спектр антигенов малярийных плазмодиев и сложная динамика содержания в крови специфических антител ограничивают использование иммунологических методов для диагностики малярии. Результаты исследований, полученные с их помощью, имеют вспомогательное значение, обеспечивая косвенное подтверждение диагноза.

#### **4.3.2.1 Выявление специфических антител**

Серологические методы определения специфических антител к плазмодиям в клинической практике не используются ввиду низких показателей специфичности и чувствительности.

#### **4.3.2.2 Выявление антигенов малярийных плазмодиев**

Разработка методов выявления паразитарных антигенов служит перспективным направлением в совершенствовании лабораторной диагностики малярии. Для достижения этой цели важное значение имеет определение диагностической значимости антигенов и разработка способов их получения.

В последнее время широкое распространение получили экспресс-методы диагностики малярии на основе твердофазового иммунохроматографического метода (ParaSight<sup>tm</sup>-F, ICT, KAT Quick-Malaria и др.), обеспечивающие выявление в крови антигенов *P. falciparum* и *P. vivax*. Их чувствительность и специфичность в отношении *P. falciparum* сопоставимы с аналогичными характеристиками паразитологического метода. К важным достоинствам перечисленных экспресс-методов относится простота их использования и отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Описание постановки реакции приводится в инструкции к каждой тест-системе.

### **4.3.3 Молекулярно-генетическая диагностика**

Молекулярно-генетическая диагностика малярии основана на технологии полимеразной цепной реакции (ПЦР). В последнее время получили распространение методы выявления генетических маркеров малярийной инфекции с помощью модификации ПЦР в режиме реального времени (Real-time PCR) (Malaria Parasite Real Time PCR Kit, Liferiver™, USA; RealStar® Malaria PCR Kit, Altona Diagnostics GmbH; Malaria Detection Kit (Multiplex), India; Artus Malaria RG PCR kit, QIAGEN, GmbH и др.). Указанные диагностические средства обладают высокой чувствительностью, специфичностью и обеспечивают возможность количественной оценки содержания фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей в крови больного. Это позволяет использовать их в качестве высокотехнологичных экспресс-методов диагностики малярии в клинической практике для мониторинга критических состояний.

## 5. ЛЕЧЕНИЕ

В течение длительного времени для лечения малярии использовался только хинин, получаемый из коры хинного дерева. В дальнейшем были разработаны синтетические лекарственные средства, для лечения малярии стали использоваться антибиотики. В настоящее время спектр противомаларийных препаратов значительно расширился. Появились препараты, способные избирательно воздействовать на различные жизненные стадии паразитов и обеспечивающие эффективное лечение, и качественную профилактику заболевания.

### 5.1 Противомаларийные препараты и их характеристика

Используемые в настоящее время противомаларийные препараты относятся к 8 группам химических соединений (прил. 14). Действуя на различные стадии жизненного цикла паразитов, они вызывают гибель плазмодиев или прекращают их дальнейшее развитие. Установлено, что все противомаларийные препараты способны оказывать те или иные виды токсического воздействия на организм человека.

**Хинин** – первый эффективный противомаларийный препарат, являющийся алкалоидом коры хинного дерева (*Cinchona*). В медицинской практике применяются соли хинина: гидрохлорид дигидрохлорид (содержат 82% основания хинина), и сульфат (содержит 82,6% основания хинина). Механизм противомаларийного эффекта точно не установлен. Предполагается, что он может быть связан с нарушением функции лизосом и блокированием синтеза нуклеиновых кислот в клетках плазмодия. Оказывает слабое анальгезирующее и жаропонижающее действие.

Обладает гематошизонтотоксическим действием в отношении всех видов малярийных плазмодиев. Хинин быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ, биодоступность не зависит от пищи. Максимальная концентрация в крови развивается через 1,5 ч после приема внутрь. На 85-90% связывается с белками плазмы. Плохо проходит через ГЭБ, содержание в СМЖ при церебральных формах малярии составляет 2–7% уровня в плазме крови. Проникает через плаценту и определяется в грудном молоке. Метаболизируется в печени, экскретируется почками (более интенсивно при кислой реакции мочи). Период полувыведения - 2–4 ч.

Нежелательными и наиболее грозными реакциями при применении хинина являются: гемолитическая анемия (при дефиците глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы), массивный гемолиз с развитием гемоглинурийной лихорадки, снижение сократимости миокарда, гипотензия (чаще при парентеральном введении), шум в ушах, ослабление слуха, снижение зрения, головокружение, рвота, сердцебиение, тремор конечностей, бессонница; аллергические реакции, гипертермия, внезапная смерть (при наличии идиосинкразии).

Хинин – препарат выбора для лечения тяжелых и осложненных форм тропической малярии. Вначале используют инъекционные формы хинина (*хинина дигидрохлорид*). Препарат разводят в 200-250 мл 5% глюкозы или физиологического раствора и вводят внутривенно капельно медленно в течение 2-4 часов. Первая доза составляет 20 мг/кг, в дальнейшем используют в дозе 10 мг/кг. Интервал между введениями составляет 8 часов. Высшая суточная доза для взрослых 3,0 г, рекомендуемая суточная – 2,0 г. Внутривенные вливания хинина проводят до выхода больного из тяжелого состояния, после чего переходят на пероральный прием *хинина дисульфата* по 10 мг/кг три раза в сутки в комбинации с тетрациклином (по 250 мг четыре раза в сутки) или доксициклином (по 100 мг два раза в сутки). Общий курс лечения 7-10 дней.

**Мефлохин** препарат выбора для лечения неосложненной тропической малярии, устойчивой к *хлорохину*. Он также служит эффективным средством профилактики малярии. Обладает гематошизонтотоксическим действием.

Для лечения назначается однократно в дозе 15 мг/кг (или в 2 приема с интервалом 6 часов). В настоящее время снижение чувствительности *P. falciparum* к мефлохину зарегистрировано в основном в странах Индокитайского полуострова (Камбоджа, Мьянма, Вьетнам, Таиланд). По рекомендациям ВОЗ, заразившимся там больным необходимо увеличить суточную дозу мефлохина до 25 мг/кг (в 2-4 приема с интервалом 6 ч, желательно после еды). Препарат принимают

внутри после еды, запивая жидкостью (не менее 200 мл). Максимальная концентрация в крови наблюдается через 7-24 часа после приема, период полувыведения – 2-4 недели.

Для профилактики малярии принимают одну таблетку (250 мг) за неделю до предполагаемого прибытия в эндемичную зону и в течение всего срока пребывания в ней (одна таблетка еженедельно в один и тот же день недели). После выезда из эндемичной зоны прием мефлохина следует продолжать в течение 4 недель.

Прием мефлохина в лечебных дозах может сопровождаться возникновением побочных эффектов: головокружение, тошнота, рвота, синусовая брадикардия, аритмия, галлюцинации. При профилактическом использовании отмечена тенденция к кумуляции препарата. Через 3-4 месяца непрерывной химиопрофилактики вероятность возникновения побочных эффектов составляет 55-60%. Это ограничивает возможность использования мефлохина с профилактической целью у пилотов, водителей, беременных женщин и детей в возрасте до 2 лет или с массой тела менее 15 кг.

**Хлорохин** обладает гематошизонтоцидным действием. Служит основным препаратом для лечения и профилактики всех форм малярии, за исключением тропической. Длительное использование этого препарата в клинической практике, а также бесконтрольный прием и применение нерациональных схем химиопрофилактики способствовали формированию и широкому распространению в мире хлорохинустойчивых штаммов *P. falciparum*.

При неосложненной хлорохинчувствительной малярии лечебная доза составляет 25 мг соли препарата на 1 кг веса. В первый день препарат назначают в два приема. Вначале дают 10 мг/кг и через 6-8 часов – 5 мг/кг. Во второй и третий дни лечения суточная доза препарата составляет по 5 мг/кг.

Обычно улучшение самочувствия и нормализация температуры тела у больного наступают в течение 48 часов. В ряде случаев, когда у пациента имеется высокая паразитемия и лихорадка сохраняется на 3 сутки лечения, курс лечения *хлорохином* может быть продолжен еще на 2-3 дня, в суточной дозе 5 мг/кг за один прием.

Для профилактики малярии хлорохин принимают по 500 мг 2 раза в течение первой недели, а в последующем один раз в один и тот же день недели. В регионах, где выявлены штаммы *P. falciparum*, умеренно устойчивые к хлорохину, назначение препарата следует дополнять ежедневным приемом прогуанила (200 мг).

Лечение хлорохином может сопровождаться снижением аппетита, болями в животе, головной болью, головокружением, расстройством сна. Возникновение побочных явлений при профилактическом приеме препарата является следствием индивидуальной повышенной чувствительности к нему.

При отсутствии *хлорохина* можно использовать *гидроксихлорохин* взрослым в разовой дозе 800 мг, через 6 - 8 часов дополнительно еще 400 мг. В последующие 2 суток по 400 мг в день. На трёхдневный курс лечения – 2000 мг.

Для профилактики малярии *гидроксихлорохин* принимают по 400 мг каждый 7 день (за 2 недели до въезда в эндемичную зону и в течение 8 нед. после выезда из неё).

**Сульфален** – действует на эритроцитарные стадии развития *P. falciparum*, приостанавливая их развитие. Для лечения малярии используется только в сочетании с другими противомалярийными средствами. Максимальная концентрация в крови регистрируется через 4-6 часов после приема внутрь. Длительно сохраняется в организме, активно реабсорбируясь из почечных канальцев, период полувыведения около 65 часов. При приеме сульфалена может наблюдаться тошнота, аллергические реакции, головная боль, лейкопения.

**Метакельфин** – комплексный препарат, включающий сульфален и пириметамин. Применяется для лечения хлорохинустойчивой тропической малярии. Возможное возникновение побочных явлений обусловлено действием входящих в него компонентов. В Российской Федерации не сертифицирован.

**Сульфадоксин** – препарат, действующий на эритроцитарные стадии развития всех видов малярийных паразитов. Активен в отношении хлорохинустойчивых штаммов *P. falciparum*. Для

лечения тропической малярии применяется в сочетании с пириметамином. В Российской Федерации не сертифицирован.

**Фансидар** – комплексный препарат, включающий сульфадоксин и пириметамин. До недавнего времени активно использовался для лечения хлорохинустойчивой тропической малярии. Лечебная доза препарата (3 таблетки) принимается однократно. Она содержит 1500 мг сульфадоксина и 75 мг пириметамина. Имеется лекарственная форма для внутримышечного введения.

Появление на территории Юго-Восточной Азии, Африки и Южной Америки штаммов *P. falciparum* устойчивых к фансидару, а также тяжелые побочные явления (апластическая анемия и агранулоцитоз) которые могут развиваться при приеме этого препарата, существенно ограничивают его широкое использование.

**Прогуанил** действует на тканевые стадии, развития плазмодиев, за исключением возбудителей трехдневной малярии, длительно сохраняющихся в печени (брадиспорозоиты), а также активен в отношении гаметоцитов *P. falciparum*. На эритроцитарные стадии паразитов оказывает слабое воздействие.

В качестве лечебного препарата прогуанил используется ограниченно. В сочетании с дапсоном возможно его применение для лечения неосложненной тропической малярии. В комбинации с хлорохином эффективен для химиопрофилактики тропической малярии в регионах с риском заражения слаборезистентными штаммами *P. falciparum*. С целью химиопрофилактики препарат применяется по 200 мг ежедневно в комбинации с еженедельным приемом 500 мг хлорохина.

**Пириметамин** – действует на бесполое эритроцитарные и тканевые стадии развития всех видов малярийных плазмодиев. Гаметоцидным действием не обладает, но подавляет оплодотворение в организме переносчика (гамонтостатическое действие). Период полувыведения 4-5 дней. В связи с этим он может использоваться для химиопрофилактики.

Для лечения и профилактики малярии пириметамин применяется только в сочетании с другими противомалярийными препаратами (хлорохин, сульфаниламиды, сульфоны). В последнее время использование пириметамина существенно ограничено в связи с широким распространением в мире устойчивых к нему штаммов *P. falciparum* и *P. vivax*.

**Примахин** – действует на тканевые стадии развития паразитов, а также на гамонты. Используется для радикального лечения и профилактики трехдневной малярии с длительной инкубацией (по 0,015 г основания ежедневно в течение 14 дней), а также для уничтожения циркулирующих в крови гаметоцитов *P. falciparum* (по 0,015 г основания ежедневно в течение 2-3 дней).

Прием препарата может сопровождаться болями в животе, диспепсией, общей слабостью, возможно развитие метгемоглобинемии. С особой осторожностью его используют у беременных и у лиц с врожденным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

**Доксициклин** – обладает слабым действием на бесполое эритроцитарные стадии развития малярийных паразитов. Используется только в качестве дополнительного средства при лечении тропической малярии на территориях с широким распространением *P. falciparum*, слабо резистентных к хинину (например, в странах Юго-Восточной Азии). Взрослым и детям старше 8 лет доксициклин назначается по 1-2 г ежедневно в 4 приема на протяжении недели. Противопоказанием к его назначению служит острое почечное повреждение, осложняющее течение тропической малярии, а также беременность.

**Клиндамицин** – обладает выраженным воздействием на эритроцитарные стадии развития малярийных плазмодиев. Эффективен в отношении *P. falciparum*. Для лечения неосложненной тропической малярии применяется в комбинации с хинином. В зонах распространения паразитов со сниженной чувствительностью к хинину хорошие результаты получают при проведении 3-х дневного лечения по схеме, предполагающей ежедневный прием 20 мг/кг клиндамицина и 15 мг/кг хинина. Внутрь принимают по 150-450 мг через каждые 6-8 часов. Важным достоинством препарата является его хорошая переносимость. Низкая проницаемость гемато-энцефалического барьера делает неэффективным применение клиндамицина для лечения церебральной формы тропической малярии. Негативное воздействие на функции печени и почек исключает возможность использования препарата в случае осложненного течения инфекции.

**Артемизинин** – активно воздействует на эритроцитарные стадии развития всех видов малярийных паразитов. Эффективен в отношении лекарственноустойчивых *P. falciparum*. Действует на половые стадии плазмодиев, циркулирующие в крови, но не активен против *P. vivax* и *P. ovale*, длительно сохраняющихся в печени. Артемизинин и препараты его группы принципиально отличаются от других основных противомаларийных препаратов тем, что для их приготовления используется трава *Artemisia annua* (одна из разновидностей полыни).

Препарат выпускается в виде таблеток и капсул по 250 мг. Используется для лечения тяжелых случаев тропической малярии, резистентной к хинину и другим противомаларийным препаратам. Препарат принимают в течение 5 дней. В первый день – 20 мг/кг, затем ежедневно по 10 мг/кг. Препарат легко переносится и не оказывает серьезных побочных действий. Лечебный эффект наступает быстро, на 3-й день лечения приступы малярии, как правило, купируются. Для предупреждения рецидивов заболевания после завершения основного курса, как правило, назначают лечение комбинацией артемизинина и мефлохина по схеме: артемизинин по 10 мг/кг в течение 3-х дней, мефлохин 15-25 мг/кг однократно на второй или третий день.

**Артесунат** – производное артемизинина. Производится в таблетках по 50 мг. Для лечения осложненной тропической малярии назначается по 2 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. С целью предупреждения рецидивов проводится лечение сочетанием артесуната (по 4 мг/кг в течение 3 дней) и мефлохина (15-25 мг/кг – однократно).

**Артеметер** – производное артемизинина. Применяется в основном для лечения осложненной тропической малярии. Производится в виде капсул по 50 мг. Назначение артеметера осуществляют аналогично схемам применения артесуната.

**Коартем** - комплексный препарат, каждая таблетка которого содержит 20 мг артеметера и 120 мг люмефантрина. Препарат обладает выраженным действием в отношении эритроцитарных стадий развития *P. falciparum*. Отмечена его высокая эффективность при лечении случаев заболевания тропической малярии, вызванной лекарственноустойчивыми штаммами. При лечении лекарственночувствительной малярии у взрослых лечебная доза препарата составляет 16 таблеток, однократная – 4 таблетки. После начала лечения повторный прием препарата назначают через 8, 24 и 48 часов. В случаях лекарственноустойчивой малярии лечебная доза составляет 24 таблетки. Курс лечения продолжается 3 дня, препарат назначается 2 раза в день по 4 таблетки на прием.

Препарат рекомендован путешественникам для самостоятельного употребления в случае появления первых признаков заболевания.

**Дигидроартемизинин** – производное артемизинина, выпускается в Китае, в таблетках по 20 мг. Отличается выраженным действием в отношении бесполок стадий паразитов, развивающихся в крови. Преимущественно используется для лечения тяжелых форм тропической малярии. Назначается по 2 мг/кг ежедневно в течение 5 дней. Для профилактики рецидивов малярии назначается по 4 мг/кг в течение 3 дней в сочетании с однократным приемом 15-25 мг/кг мефлохина.

Для химиопрофилактики малярии артемизинин и его аналоги не используются. В Российской Федерации препараты этой группы государственную регистрацию не проходили.

**Атоваквон** – препарат группы нафтохинонов, эффективен в отношении *P. falciparum* с высокой степенью устойчивости к другим противомаларийным препаратам. Преимущественно действует на эритроцитарные стадии паразитов. Для лечения тропической малярии назначается в сочетании с прогуанилом. В Российской Федерации не сертифицирован.

**Малорон** – комплексный препарат, каждая таблетка которого содержит 250 мг атоваквона и 100 мг прогуанила. Применяется для лечения полирезистентной тропической малярии. Курс лечения продолжается 3 дня. Взрослым назначается по 4 таблетки в день в один прием. Детям с массой тела до 20 кг ежедневно назначают по 1 таблетке, при массе тела ребенка 20-30 кг и 30 - 40 кг ежедневная доза составляет соответственно 2 и 3 таблетки.

Препарат противопоказан беременным, детям до 1 года и больным с острым почечным повреждением. В Российской Федерации «Малорон» государственную регистрацию не проходил.

**Галопантрин** – противомаларийный препарат, действие которого направлено на эритроцитарные стадии развития паразитов. Выпускается в форме таблеток по 250 мг. Применяется для лечения всех форм малярии, обладает активностью в отношении лекарственноустойчивых штаммов *P. falciparum*. Для взрослых лечебная доза препарата составляет 20 мг/кг, которая назначается в 3 приема с интервалом 6 часов. При необходимости курс лечения повторяют через 7 дней. К побочным действиям препарата относится возможность развития аритмии и аллергические реакции вследствие повышенной индивидуальной чувствительности. В Российской Федерации не сертифицирован.

**Тафенохин** – препарат из группы 8-аминохинолинов, его применяют для лечения больных трёхдневной малярией (после 3-х дней лечения хлорохином), 400 мг в первый день, затем в 2 приёма по 200 мг в следующие 2 дня. Хорошо абсорбируется и переносится больными. В активных очагах применяют в дозе 400 мг в день взрослому в течение 3-х дней. По сравнению с примахином более удобен из-за краткосрочного курса применения. В последние годы препарат эффективно используется с целью химиопрофилактики малярии. В Российской Федерации не сертифицирован.

## 5.2 Лекарственная устойчивость малярийных паразитов

Бесконтрольный прием химиопрепаратов, использование нерациональных схем химиопрофилактики, изменения, происходящие в популяциях паразитов и переносчиков, способствовали формированию лекарственноустойчивых малярийных плазмодиев. В литературе первые сообщения об этом появились в 1960-61 гг., когда в Колумбии, а затем в Таиланде у больных тропической малярией после проведенного им лечения хлорохином в крови были выявлены бесполое формы *P. falciparum*. В настоящее время проблема лекарственной устойчивости малярийных паразитов приобрела глобальное значение.

Термином «лекарственная устойчивость» или «резистентность» принято обозначать способность малярийных паразитов размножаться или сохранять жизнеспособность в присутствии таких концентраций лекарственных препаратов, которые в норме приводят к гибели аналогичных возбудителей, останавливают их развитие или препятствуют размножению. Установлено, что лекарственная устойчивость малярийных плазмодиев формируется в результате спонтанных изменений в структуре их наследственного материала. Фактором отбора паразитов, обладающих соответствующими мутациями, служит широкое использование в лечебной практике недостаточно эффективных доз лекарственных препаратов.

Способность формировать резистентность к противомаларийным препаратам во многом определяется видовыми особенностями паразитов. Наиболее остро эта проблема стоит в отношении возбудителей тропической малярии. В настоящее время в мире широко распространены штаммы *P. falciparum*, обладающие различной степенью устойчивости к основным противомаларийным препаратам. У возбудителей трёхдневной малярии лекарственная резистентность выражена значительно слабее. В последние годы большинство штаммов *P. vivax* приобрели устойчивость к пириметамину, а на территории Новой Гвинеи, Индонезии, Мьянме и Вануату отмечены случаи снижения чувствительности к хлорохинолу.

Степень лекарственной устойчивости малярийных плазмодиев определяется на основании результатов клинико-лабораторного наблюдения. В случае полной чувствительности плазмодиев к лечебному препарату приступы малярии купируются на 3-5 день лечения. В ходе лечения кровь больного исследуется ежедневно, что позволяет оценить изменения уровня паразитемии и своевременно выявить лекарственную устойчивость к применяемому химиопрепарату. В настоящее время выделяют три степени лекарственной устойчивости плазмодиев (прил. 15).

## 5.3 Лечение малярии

### 5.3.1 Общие принципы лечения малярии

Лечение больных малярией осуществляют в условиях инфекционных отделений военных госпиталей.

Успешность лечения малярии во многом определяется правильностью выбора этиотропного препарата и своевременностью его назначения. Исход заболевания зависит от формы малярии, тяжести течения, наличия осложнений, состояния иммунной системы и преморбидного фона (переутомление, истощение, сопутствующие соматические заболевания и т.п.) больного. Эффективность лечения малярии существенно осложняет наличие случаев микст-инфицирования различными видами малярийных плазмодиев, а также широкое распространение лекарственноустойчивых штаммов возбудителей.

Жизненные стадии различных видов малярийных паразитов отличаются приспособлениями к паразитированию в организме человека. В настоящее время не существует лекарственных препаратов, способных одинаково эффективно воздействовать на все формы плазмодиев. Поэтому для лечения каждого случая малярии этиотропные средства необходимо подбирать индивидуально.

Для постановки окончательного диагноза и выбора рациональных схем терапии требуется определенное время. Вместе с тем, в случаях развития тропической малярии у неиммунных лиц отсрочка начала специфического лечения может привести к смерти больного. Поэтому при наличии соответствующего эпиданамнеза и при обнаружении клинических признаков заболевания больному с подозрением на малярию после взятия крови («толстая капля» и тонкий мазок) проводят *предварительное лечение*, которое предотвращает возможность злокачественного течения и исключает вероятность летального исхода (прил. 16). С этой целью назначают суточную дозу препарата, действующего на эритроцитарные стадии паразитов (1-1,5 г мефлохина). Поскольку предварительное лечение не может обеспечить полное освобождение организма от возбудителей, то после подтверждения или уточнения диагноза с помощью лабораторных методов исследования производится подбор лечебных препаратов, определяется эффективность их комбинаций и осуществляется *радикальное лечение* инфекции.

При подтверждении диагноза с помощью лабораторных методов исследования производится подбор лечебных препаратов исходя из их эффективности в отношении того или иного вида возбудителя и осуществляется радикальное лечение инфекции. Это лечение может быть одно- или двухэтапным. При лечении тропической и четырехдневной малярии в условиях России используется один курс противомалярийных препаратов эритрошизотропного действия. Для радикального излечения трехдневной малярии и овале-малярии после проведения стандартного лечения хлорохином, купирующего приступы заболевания, необходимо вторым этапом назначить препараты, которые обеспечивают гибель тканевых форм паразитов и предотвращают развитие отдаленных рецидивов (примахин). Критериями выздоровления больного, перенесшего малярию, служит купирование клинических проявлений заболевания и отсутствие паразитов в крови. Выписка производится при полном клиническом выздоровлении и трех отрицательных результатах микроскопического исследования крови.

### 5.3.2 Лечение трехдневной малярии

В остром периоде болезни и во время рецидивов, в зависимости от состояния больного, рекомендуется соблюдать постельный или полупостельный режим. Лечебное питание назначается в соответствии с диетой №15. Для восполнения жидкости, потерянной вследствие профузного потоотделения и гипертермии рекомендуется обильное питье. При необходимости с этой целью используется парентеральное введение водно-солевых растворов.

Для лечения трехдневной малярии препарат выбора – хлорохин. Разовая доза препарата принимается перорально и составляет 5 мг основания на 1 кг массы тела (для взрослого 0,5 г). В случае индивидуальной повышенной чувствительности больного к хлорохину, применение препарата может сопровождаться развитием диспептических расстройств. Рвота, появившаяся в течение 30 минут после приема лекарства, служит показанием к повторному приему разовой дозы препарата. В 1-й день взрослому назначают 1,0 г. (по 0,5 г. дважды с интервалом 6-8 часов), на 2-й и 3-й день лечения больному дают по 0,5 г. Обычно клиническое улучшение и нормализация температуры тела наступают в течение 48 часов после начала лечения. Через 72 часа из крови

исчезают бесполое стадии паразитов. Если на 3-й день лечения у больного сохраняется лихорадка, то прием хлорохина продлевают, назначая по 0,5 г. на 4-й и 5-й день. При этом каждые 8-12 часов необходимо проводить микроскопическое исследование крови, поскольку отсутствие эффекта от проводимой терапии может служить признаком смешанной инфекции и присутствия в крови хлорохинустойчивых *P. falciparum*.

В качестве резервного препарата может быть использован мефлохин. Его полную лечебную дозу, которая для взрослого составляет 1,5 г (15 мг/кг), принимают в два приема с интервалом 6-12 часов.

Лечение хлорохином или мефлохином не обеспечивает освобождение организма от штаммов *P. vivax* и *P. ovale*, способных длительно сохраняться в печени. Радикальное излечение больных трехдневной малярией достигается назначением примахина из расчета по 0,25 мг/кг (для взрослого – 3 таблетки по 9 мг) ежедневно в течение 14 дней. По возможности, препарат назначают сразу после завершения приема хлорохина, в этом случае весь курс противомаларийного лечения составляет 17 дней. Допускается проведение лечения примахином спустя несколько недель или месяцев, при этом эффективность радикального лечения не снижается. Беременным и детям до 4-х лет примахин не назначают.

Лечение смешанной малярийной инфекции осуществляют в соответствии со схемами, применяемыми для лечения тропической малярии. С целью радикального излечения сопутствующей трехдневной малярии дополнительно назначают примахин в течение 14 дней.

### 5.3.3 Лечение тропической малярии

С целью своевременного выявления возможных осложнений заболевания постоянно осуществляют контроль температуры тела, пульса, артериального давления. Ежедневно определяют уровень паразитемии и содержание гемоглобина в крови, подсчитывают число эритроцитов. В течение всего периода лечения необходимо контролировать диурез, цвет и состав мочи.

Прием лечебных доз противомаларийных препаратов практически всегда сопровождается возникновением побочных эффектов. В этой связи в процессе лечения следует обращать пристальное внимание на индивидуальную переносимость пациентом назначаемых этиотропных средств. В случае рвоты или профузного поноса после приема лекарства его назначают повторно или переходят на парентеральное введение. При стойкой непереносимости лекарственного средства его следует заменить другим адекватным препаратом.

При появлении признаков осложненного течения больных переводят в отделения интенсивной терапии. В остром периоде болезни и во время рецидивов, в зависимости от состояния больного, рекомендуется соблюдать постельный или полупостельный режим. Лечебное питание назначается в соответствии с диетой №2 или №15. Для повышения эффективности противомаларийной терапии важное значение имеет своевременное восполнение потери жидкости и солей. С этой целью в межприступные периоды назначается обильное питье (чай, компот, соки – до 1 л в сутки). В тяжелых случаях, а также во время лихорадочных приступов проводится инфузионная терапия путем введения глюкозы или кристаллоидных растворов, объемом не более 450 мл.

Неиммунным лицам лечение должно быть назначено сразу после установления диагноза. Вследствие возможности быстрого развития церебральной формы малярии, удовлетворительное состояние больного не может служить поводом для отсрочки начала специфической терапии.

При выборе этиотропных средств, следует отдавать предпочтение препаратам, действие которых не будет ограничиваться возможной резистентностью паразитов. Это позволит предотвратить злокачественное течение тропической малярии и снизит риск возможных осложнений. Прием максимальных доз высокоактивных противомаларийных препаратов повышает вероятность развития побочных явлений и может осложнять течение сопутствующих заболеваний, что определяет необходимость повышенного внимания к больным в процессе лечения.

#### 5.3.3.1 Лечение неосложненной тропической малярии с легким и среднетяжелым течением

Для лечения хлорохинустойчивой малярии в настоящее время целесообразно применять мефлохин или хинин. Мефлохин принимают однократно из расчета 15 мг основания препарата

на 1 кг массы тела. Эта доза может быть назначена в 2 приема, интервал между которыми может составлять от 8 до 24 часов. Для снижения интенсивности побочных эффектов рекомендуется назначать парацетамол (по 1 таблетке 3 раза в день).

Хинин в виде солянокислой или серноокислой соли назначают каждые 8 часов в дозе 10 мг соли на 1 кг массы тела в течение 7 дней. Детям до 8 лет ежедневно назначают 20 мг/кг препарата, детям старше 8 лет – 25 мг/кг в сутки. Для предотвращения возможных ранних рецидивов заболевания после завершения курса хинина или во время него дополнительно назначают лечение тетрациклином или клиндамицином. Взрослым ежедневно в течение 7 дней назначают по 1,2 г тетрациклина или 1,2 г клиндамицина (по 0,4 г 3 раза в день). Беременным и детям до 8 лет тетрациклин не назначается.

При тропической малярии, вызванной полирезистентными штаммами *P. falciparum*, распространенными в некоторых районах Юго-Восточной Азии, более целесообразно использование одного из препаратов группы артемизинина. Особенно эффективна комбинация артемизинина и мефлохина по схеме: артемизинин ежедневно по 10 мг/кг в течение 3 дней, мефлохин 25 мг/кг однократно на второй день лечения. Аналогичные результаты получают при использовании схемы: артезунат или артеметер ежедневно по 4 мг/кг в течение 3 дней, мефлохин по 10 мг/кг – на 2-й и 3-й день лечения.

Для лечения лекарственноустойчивой тропической малярии может быть использован комплексный препарат «Малорон», каждая таблетка которого содержит 250 мг атоваквона и 100 мг прогуанила. Взрослым рекомендуется назначать ежедневно по 4 таблетки «Малорона» в один прием в течение 3 дней. Препарат противопоказан беременным, детям до 1 года и пациентам с острым почечным повреждением.

В случае если после завершения курса приема гемостазотропных препаратов в крови обнаруживают половые формы плазмодиев (гаметоциты), то больному необходимо назначить примахин однократно в дозе 0,75 мг/кг. Повторное назначение препарата проводится не ранее чем через неделю. Беременным и детям до 4 лет примахин не назначают.

### 5.3.3.2 Лечение тропической малярии с тяжелым течением

Признаками тяжелого течения малярии служат нарушения сознания, упорная рвота, понос, уменьшение объема выделяемой мочи, высокая паразитемия. Больным с тяжелым течением малярии до улучшения состояния показан постельный режим. Для своевременного выявления признаков приближающегося осложнения таким пациентам через каждые 4 часа измеряют температуру тела, пульс, артериальное давление, частоту дыхания. Количество паразитов в крови определяют через каждые 12 часов. Строго следят за количеством вводимой и выводимой жидкости. Ежедневно исследуют показатели функции почек и печени, производят общий клинический анализ крови.

Лечение тропической малярии с тяжелым течением проводится парентеральным введением хинина. Препарат разводят в 200-250 мл 5% глюкозы или физиологического раствора и вводят внутривенно капельно медленно в течение 2-4 часов, со скоростью 20-40 капель в минуту. Более быстрое введение препарата может спровоцировать остановку сердца. Первая доза составляет 20 мг/кг, в дальнейшем используют в дозе 10 мг/кг. Если в течение 24 часов, предшествовавших началу лечения, больной принимал хинин, хинидин или мефлохин, первая доза хинина составляет 10 мг/кг. Интервал между введениями составляет 8 часов. Внутривенные вливания хинина проводят до выхода больного из тяжелого состояния, после чего переходят на пероральный прием *хинина дисульфата* по 10 мг/кг три раза в сутки в комбинации с тетрациклином (по 250 мг четыре раза в сутки) или доксициклином (по 100 мг два раза в сутки). Общий курс лечения 7-10 дней.

При парентеральном введении противомаларийных препаратов необходимо постоянно следить за основными гемодинамическими показателями (частота пульса, артериальное давление) и применять патогенетические средства (преднизолон и сердечные гликозиды). Преднизолон назначают одновременно с этиотропной терапией, его вводят по 30 мг внутривенно 3-4 раза в сутки. При пероральном применении противомаларийных препаратов преднизолон назначают

внутри по 15 мг 3-4 раза ежедневно в течение 3-4 дней. Вместо преднизолона могут быть использованы эквивалентные дозы других глюкокортикостероидов. Коргликон назначают в виде 0,06% раствора внутривенно по 1 мл 2 раза в сутки. Ежедневно 1-2 раза в сутки внутривенно вводят по 5 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты в 5% растворе глюкозы. После стабилизации состояния больного рекомендуется назначать поливитамины внутрь.

### 5.3.3.3 Лечение осложненной тропической малярии

Лечение больных осложненной тропической малярией следует осуществлять в палатах интенсивной терапии. Постоянно проводят мониторинг за температурой тела, пульсом, артериальным давлением, частотой дыхания. Через каждые 8 часов определяют уровень паразитемии. При коме проводят катетеризацию мочевого пузыря, в случае необходимости больного переводят на искусственную вентиляцию легких.

В качестве этиотропного средства используют хинин, по схеме, используемой для лечения тяжелой формы заболевания. При лечении осложненной тропической малярии важное значение имеет целенаправленная и адекватная патогенетическая терапия.

**Церебральная форма малярии (малярийная кома)** наиболее часто осложняет течение тропической малярии у впервые заболевших неиммунных лиц. Эта форма заболевания характеризуется бурным развитием, нередко приводящим к летальному исходу. О возможности развития малярийной комы свидетельствует психоэмоциональная вялость больного, периодическое затемнение сознания, единичные судорожные движения, появление менингеальных симптомов, психомоторное возбуждение.

При первых признаках острой церебральной недостаточности необходимо незамедлительное проведение интенсивной патогенетической терапии или расширение ее объема. С целью своевременного выявления нарушений функций жизненно важных органов следует постоянно контролировать показатели электролитного баланса, кислотно-основного состояния, свертывания крови.

Для предотвращения возможности развития энцефалопатии, при нарушении сознания необходимо организовать постоянное наблюдение за больным и обеспечить надлежащий уход. Психомоторное возбуждение купируют внутримышечной инъекцией 2-4 мл 0,5% раствора сибазона или 1 мл 0,5% галоперидола. В случае необходимости может быть назначен тиопентал натрия (до 1 г в сутки). Во избежание остановки дыхания, препарат следует вводить внутривенно медленно, со скоростью 1-2 мл/мин.

С целью поддержания функций миокарда и стабилизации гемодинамических показателей показано применение неотона (аналога фосфокреатина – естественного метаболита организма), который обеспечивает регуляцию энергообмена сердечной мышцы. Препарат вводят внутривенно струйно через каждые 12 часов по 2-4 г. Для увеличения сократительной способности сердца и улучшения перфузии жизненно важных органов возможно использование адреномиметиков (допамин, дебутамин). Допамин назначают внутривенно капельно со скоростью 4 мкг/кг/мин. Дебутамин помимо основного действия, способен обеспечивать рост артериального давления, поэтому препарат вводят с начальной скоростью 5-10 мкг/кг/мин, увеличивая ее по мере необходимости до 20-40 мкг/кг/мин.

Для уменьшения токсического отека мозга показано назначение глюкокортикоидов. Гормоны способствуют снижению проницаемости сосудистых стенок и тканевых мембран, блокируют выделение тучными клетками гистамина, серотонина и кининов, повышают тонус капилляров.

Преднизолон вводят внутривенно капельно. Целесообразно назначение препарата в 3 приема с интервалами между введением 12 часов, первая доза составляет 1000 мг, вторая – 500 мг, третья – 250 мг. С целью нормализации внутричерепного давления, устранения дыхательной недостаточности и циркуляторной гипоксии больным через носовые катетеры осуществляют ингаляцию увлажненного кислорода, при необходимости применяют искусственную вентиляцию легких.

При составлении программы инфузионной терапии больному необходимо обеспечить поступление в течение суток 40-50 мл воды на 1 кг массы тела. В качестве основного инфузионного

раствора используется 10% раствор глюкозы с добавлением инсулина, препаратов калия, магния и кальция. Хлорид калия вводят по 1,5-2 ммоль/кг/сут, но не менее 6 г/сут. Хлорид кальция назначают из расчета 1/6 от количества вводимого калия. Белковый баланс поддерживают инфузией растворов альбумина.

При коматозном состоянии особую осторожность следует соблюдать при проведении инфузионной терапии, направленной на дезинтоксикацию и регидратацию организма больного. Избыток жидкости может усилить явления отека мозга и спровоцировать развитие отека легких.

При развитии церебральной гипертензии, сопровождающейся появлением менингеальных симптомов, иногда повышением артериального давления, с целью дегидратации 2 раза в сутки внутривенно или внутримышечно вводят по 4-6 мл 1% раствора лазикса.

В случаях отека и набухания головного мозга, проявляющихся развитием судорог, нарушением ритма дыхания и изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, назначают внутривенно 15% раствор маннитола. Перед применением препарата целесообразно ввести его пробную дозу (200 мг/кг внутривенно струйно в течение 3 минут). Эффективность действия маннитола оценивают в соответствии с интенсивностью мочеотделения. В случае увеличения показателей уровня диуреза в 2 и более раза, вводят основную дозу препарата (200 мл в течение 5 минут).

Для предупреждения бактериальных осложнений, развития пневмонии, пиелостита, сепсиса целесообразно внутривенное введение антибиотиков широкого спектра действия.

Развитие *инфекционно-токсического шока (алгидная форма малярии)* часто начинается с появления резкой слабости, больной становится заторможенным, сознание сохранено, температура тела быстро снижается до 35 °С. В дальнейшем, наблюдается падение максимального артериального давления до 80 мм рт. ст. и ниже, пульс учащается до 100 ударов в минуту, его наполнение уменьшается. Гипотензия способствует ухудшению коронарного кровотока, уменьшению сердечного выброса крови, повышая вероятность возникновения аритмии и фибрилляции сердечной мышцы. Дыхание становится поверхностным, свыше 30 раз в минуту. Развивается олигурия, а затем анурия. Отсутствие своевременной адекватной интенсивной терапии неминуемо влечет смерть больного.

При лечении инфекционно-токсического шока одним из основных направлений патогенетической терапии служит применение глюкокортикоидов. Начальную дозу преднизолона (1000 мг) вводят внутривенно струйно, в дальнейшем используют капельный способ введения. Вторую дозу препарата (500 мг) и третью (250 мг) назначают через равные промежутки времени продолжительностью 12 часов. Отсутствие эффекта при проведении гормональной терапии служит показанием к назначению вазоактивных веществ быстрого действия. В центральную вену микроструйно вводят допамин (20 и более мкг/кг/мин). Дозу препарата регулируют, добиваясь поддержания эффективного уровня артериального давления, показатели которого определяют через каждые 5-10 мин. Вазоактивные лекарственные вещества назначают в изотоническом растворе хлорида натрия на фоне продолжающейся инфузионной терапии.

Для восстановления реологических свойств крови и восполнения жидкости, потерянной организмом вследствие гиперпирексии, упорной рвоты, поноса, производят инфузию плазмозаменяющих растворов. Раствор Лабори рекомендуется вводить по 500 мл 4 раза в сутки, одновременно назначают 10 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты и 10 мл панангина. Белковый баланс поддерживают введением 10% раствора альбумина. Для профилактики геморрагического синдрома показано внутривенное вливание 2-4 мл 12,5% раствора дицинона с периодичностью 3 раза в сутки. Контрикал вводят по 100000 КИЕ каждые 4 часа. Гордокс назначают по схеме: первая доза 500000 КИЕ, в последующем по 100000 КИЕ через каждые 6 часов.

Интенсивную терапию при инфекционно-токсическом шоке проводят непрерывно до стабилизации основных гемодинамических показателей. Наиболее значимо в этом отношении снижение частоты пульса ниже 100 ударов в минуту и повышение максимального артериального давления выше 100 мм рт. ст. Важным критерием эффективности проводимых терапевтических мероприятий является восстановление объема диуреза до 0,5 мл в минуту.

**Гемоглинурийная лихорадка** развивается вследствие массового гемолиза эритроцитов, связанного с массовой гибелью плазмодиев, а также с токсическим действием повышенных доз противомаларийных препаратов, таких как хинин, примахин, сульфаниламиды. Основными проявлениями этого осложнения служат лихорадка, гемолитическая желтуха и гемоглинурия, которые развиваются внезапно и сочетаются с ознобом, головной болью, рвотой. У больных наблюдается учащение пульса и снижение максимального артериального давления ниже 100 мм рт. ст.

Лечение при малярийной гемоглинурии проводится по неотложным показаниям. Важное значение имеет своевременная отмена хинина, примахина и других препаратов, способных вызывать гемолиз. Вместо них, как правило, назначают эквивалентные дозы хлорохина. Больным проводят гормональную терапию, вводя преднизолон через каждые 12 часов по схеме: 1-я доза – 1000 мг (внутривенно струйно), вторая – 500 мг (внутривенно капельно), третья – 250 мг (внутривенно капельно). При анурии необходимо обеспечить общее согревание организма. На поясницу накладывают грелки, производят диатермию области почек, выполняют околопочечную новокаиновую блокаду. Внутривенно вводят 500 мл 4% раствора гидрокарбоната натрия, 10 мл 2,4% эуфиллина и 100 мл 1% лазикса.

При отсутствии эффекта от проводимых мероприятий и развитии *острого почечного повреждения*, сопровождающегося стойкой анурией, прекращают введение противомаларийных препаратов, отменяют глюкокортикоиды. С целью предотвращения развития дополнительных осложнений необходимо обеспечить строгий учет вводимой жидкости, при этом целесообразно ограничиться инфузией 20% раствора глюкозы.

В тяжелых случаях необходимо проведение операции острого гемодиализа. Показаниями к ее проведению является отсутствие диуреза на протяжении двух суток и изменение показателей крови (повышение уровня креатинина свыше 600 мкмоль/л, мочевины – свыше 33,3 ммоль/л, калия – свыше 6,5 ммоль/л). Гемодиализ также эффективен в случае развития отека легких, начальными признаками которого служит гипергидратация, повышение ЦВД более 200 мм водного столба, а также характерные рентгенологические признаки. При отсутствии условий для проведения гемодиализа детоксикация может быть обеспечена проведением изолированной ультрафильтрации или ее сочетанием с гемосорбцией на неселективных угольных сорбентах (типа СКН, СУГС). Ультрафильтрация и гемосорбция противопоказаны при продолжающихся кровотечениях, а также при терминальном состоянии вследствие тяжелой, нарастающей сердечно-сосудистой недостаточности.

После восстановления диуреза назначают введение изотонического раствора хлорида натрия 4-5 раз в сутки по 500 мл. При выраженной анемии и снижении гематокрита ниже 30% производят переливание свежей одногруппной крови в объеме 200-300 мл или эритроцитарной массы. Назначают вливание 500 мл 5% раствора глюкозы, с последующим введением 4 мл 1% раствора лазикса. Для стимуляции диуреза рекомендуется 3-4 раза в сутки вводить по 10 мл 2,4% раствора эуфиллина.

После стабилизации состояния больного необходимо добиваться радикального излечения малярии, так как ее рецидив может привести к повторному развитию малярийной гемоглинурии. Для лечения лекарственночувствительной малярии используют хлорохин по схемам лечения тяжелых форм заболевания. У больных с нарушениями функций печени и почек в крови наблюдается повышенное содержания противомаларийных препаратов, что связано с их замедленным выведением. Поэтому в случаях печеночной недостаточности и острого почечного повреждения лечебные дозы хлорохина следует снижать на 25%. После устранения гемоглинурии и купирования острого почечного повреждения повторное применение хинина или примахина недопустимо. В этой связи для лечения лекарственноустойчивой малярии следует использовать весь спектр других доступных противомаларийных препаратов.

### 5.3.4 Лечение четырехдневной малярии

Это наиболее редкая форма малярии. Ее возбудители распространены в Экваториальной Африке, в Новой Гвинее, встречаются на Северном Кавказе и в Азии. Моноинфекция при четы-

рехдневной малярии наблюдается редко. Заражение *P. malariae*, как правило, сочетается с инвазией *P. falciparum*. Четырехдневная малярия отличается продолжительным инкубационным периодом и длительным течением. После купирования приступов болезни *P. malariae* способны сохраняться в крови в течение нескольких лет. Опасным осложнением длительно протекающей инфекции является развитие необратимой нефропатии.

Все штаммы *P. malariae* чувствительны к действию хлорохина, поэтому этот препарат является препаратом выбора при лечении четырехдневной малярии. В отличие от других видов малярийных паразитов, продолжительность эритроцитарной шизогонии *P. malariae* составляет 72 часа. В связи с этим при лечении четырехдневной малярии, для создания в крови эффективных концентраций препарата на протяжении нескольких циклов развития плазмодиев, хлорохин назначают в течение 5 дней. Препарат принимают перорально, в 1-й и 2-й день - по 10 мг/кг, (взрослым по 1,0 г.) в последующие 3 дня – по 5 мг/кг (взрослому по 0,5 г.).

В случаях смешанной инфекции, обусловленной заражением *P. malariae* и *P. falciparum*, этиотропные препараты назначают по схемам, используемым при лечении тропической малярии.

#### **5.4 Критерии выздоровления и правила выписки**

Критериями выздоровления после завершения противомаларийного лечения служат отсутствие клинических признаков заболевания и отрицательные результаты паразитологического исследования крови на протяжении не менее 3 дней. Выписка реконвалесцентов производится после нормализации картины крови и восстановления нормальных показателей мочи. В выписном эпикризе указывается окончательный диагноз, результаты лабораторных исследований, а также применявшиеся схемы лечения.

#### **5.5 Военно-врачебная экспертиза**

Военно-врачебная экспертиза лиц, перенесших малярию, проводится в соответствии со статьей 1 расписания болезней (Раздел II Требований к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту, граждан, поступающих в военно-учебные заведения, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных Сил Российской Федерации (приложение к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565).

Категория годности к военной службе военнослужащих, перенесших малярию, определяется по окончании лечения в зависимости от состояния функций органов и систем.

Отпуск по болезни предоставляется в случаях тяжелого и осложненного течения заболевания, при сохранении астенизации после лечения в стационарных условиях, когда для оценки стойкости остаточных изменений и полного восстановления способности освидетельствуемого исполнять обязанности военной службы требуется срок не менее 30 суток.

В отношении военнослужащих, перенесших заболевание легкой или среднетяжелой неосложненной формы, заключение о необходимости предоставления отпуска по болезни не выносится. Восстановительное лечение этой категории переболевших завершается в реабилитационных отделениях военно-медицинских организаций (специальных центрах выздоравливающих) или в медицинских пунктах воинских частей, где может быть организован необходимый комплекс реабилитационных мероприятий. В исключительных случаях допускается проведение реабилитации в инфекционных или терапевтических отделениях военно-медицинских организаций. В отдельных случаях военнослужащие, проходящие военную службу по контракту, перенесшие заболевание тяжелой или среднетяжелой формы, могут быть переведены для реабилитации в санаторно-курортные организации соответствующих федеральных органов исполнительной власти, в которых федеральным законом предусмотрена военная служба, по бесплатной путевке на срок не менее 20 дней. Курсанты и слушатели военно-учебных заведений в этих случаях в реабилитационные отделения и центры реабилитации не переводятся, а выписываются в воинскую часть.

### **5.6 Диспансерное наблюдение**

Больные, после перенесенной малярии выписываются под наблюдение врача части сроком на **два года**. Внеочередные обследования проводятся при повышении температуры тела или появлении других признаков малярии. В этих случаях паразитологическое исследование крови выполняется через каждые 8 часов, а при подозрении на тропическую малярию – через 6 часов. Если отрицательные результаты микроскопии сохраняются на протяжении 3 дней, диагноз малярии может быть отвергнут. В случае возникновения рецидива заболевания в период диспансерного наблюдения, больной подлежит повторной госпитализации. Основаниями для снятия с учета служат отсутствие рецидивов или повторного заражения малярией и отрицательные результаты лабораторных исследований.

## 6. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**Малярия** – антропоноз протозойной этиологии с трансмиссивным механизмом передачи, требующий проведения мероприятий по санитарной охране территории (СП 3.4.2552-09 Санитарная охрана территории).

Распространение малярии возможно при наличии источников инфекции, переносчиков, восприимчивого населения и необходимых для развития эпидемического процесса природно-климатических факторов.

### 6.1 Источники инфекции

*Источником инфекции* служит больной человек или паразитоноситель, в крови которого циркулируют зрелые половые формы плазмодиев (гаметоциты). Гаметоциты *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* появляются в крови в первые дни болезни, их число нарастает после нескольких циклов эритроцитарной шизогонии. При тропической малярии гаметоциты обнаруживаются в периферической крови через 8-10 дней после появления первых признаков заболевания. На 2-3 неделе их количество значительно увеличивается. После этиотропной терапии половые клетки тропической малярии сохраняются в крови реконвалесцентов в течение месяца и более.

В высоко эндемичных районах наиболее активными источниками инфекции служат дети местного населения в возрасте от 6 месяцев до 5 лет. Отсутствие у них специфического иммунитета способствует развитию малярии с высоким уровнем паразитемии и интенсивному заражению переносчиков.

Среди местного населения эндемичных регионов регистрируется значительное количество бессимптомных паразитоносителей. Отсутствие у них клинических проявлений малярии не позволяет своевременно выявить заболевание и провести его радикальное лечение. Поэтому эти лица могут служить источниками инфекции на протяжении длительного времени. В крови взрослых людей, неоднократно инфицированных малярийными плазмодиями, большая часть гаметоцитов под действием факторов специфического иммунитета утрачивает способность к дальнейшему развитию. Это снижает вероятность заражения переносчиков при питании их кровью бессимптомных паразитоносителей.

На неэндемичных территориях источниками инфекции могут служить лица, возвращающиеся после посещения эндемичных регионов и заразившиеся там малярией. Однако выраженная клиническая картина и данные эпидемиологического анамнеза, в большинстве случаев, позволяют своевременно заподозрить, поставить диагноз и изолировать больных. Впервые заболевшие малярией, как правило, имеют ограниченное эпидемическое значение, поскольку в их крови присутствует небольшое количество гаметоцитов, которые обычно сохраняются в течение непродолжительного времени.

В современных условиях наибольшую эпидемическую опасность представляют выходцы из высоко эндемичных регионов, инфицированные малярийными плазмодиями. Переселяясь на временное или постоянное место жительства в ранее оздоровленные регионы, где существуют условия для распространения малярии, эти лица могут в течение длительного времени служить активными источниками инфекции. Нестерильный иммунитет, сформированный в результате неоднократного заражения и длительного присутствия в крови малярийных плазмодиев, способствует атипичному или бессимптомному течению инфекции. Зачастую, даже при наличии клинических проявлений заболевания, нелегальные эмигранты из стран Африки, Азии, Южной и Центральной Америки избегают обращаться за медицинской помощью. Занимаясь самолечением, они лишь купируют клинические признаки заболевания, но не обеспечивают полной санации организма от возбудителей.

### 6.2 Механизм передачи

**Малярия** – трансмиссивная инфекция. Однако возможна ее передача от матери плоду или новорожденному, а также при введении инфицированной донорской крови.

*Трансмиссивный* путь передачи является основным. Он осуществляется при участии переносчиков – комаров рода *Anopheles*. В кровь человека в результате инокуляции проникают малярийные спорозоиты, образовавшиеся в теле комара в процессе спорогонии.

*Трансплацентарное* заражение плода наблюдается редко. Чаще инфицирование происходит в родах при отслойке плаценты. Передача малярии плоду реализуется только при условии полного отсутствия иммунитета к этой инфекции у матери.

*Трансфузионная* передача плазмодиев зависит от количества паразитов в донорской крови и выживаемости их в консервантах. Установлено, что плазмодии сохраняют жизнеспособность при хранении в холодильнике (при 4 °С) до 2 недель. В районах, давно освободившихся от малярии, при переливании крови передается только *P. malariae*.

*Парентеральное* заражение может произойти при нарушении правил асептики и использовании необеззараженных медицинских инструментов. Этот путь передачи малярийных плазмодиев особенно актуален среди лиц, употребляющих наркотики.

### 6.3 Переносчики

Комары рода *Anopheles* служат единственными переносчиками возбудителей малярии человека и других млекопитающих. Поэтому их называют *малярийными комарами* (прил. 17).

#### 6.3.1 Развитие комаров рода *Anopheles*

Начальные стадии жизненного цикла малярийных комаров (яйцо, личинка и куколка) развиваются в воде, взрослые насекомые (стадия имаго) значительную часть времени проводят в жилых помещениях, хозяйственных постройках или среди растительности на открытом воздухе. Отложенные самкой комара яйца плавают на поверхности воды поодиночке или небольшими группами. Обычно местами яйцекладок служат водоемы со стоячей, хорошо прогреваемой водой, такие как лужи, канавы и др. (анофелогенные водоемы). Развитие яиц, в зависимости от температуры воды, может продолжаться от 50 до 200 часов. Вышедшие из яиц личинки обитают у поверхности воды, питаются органическим детритом и микроорганизмами, они также могут заглатывать частицы инсектицидов, распыленных по поверхности воды. После четырехкратной линьки личинки превращаются в куколки, которые обладают подвижностью, но не питаются. Водные стадии развития комаров весьма чувствительны к изменению физико-химических свойств среды обитания. Резкое изменение водного режима в анофелогенных водоемах неблагоприятно для личинок и может вызвать их гибель. Продолжительность развития от яйца до крылатого комара зависит от температуры окружающего воздуха, при 16-19 °С появление взрослых особей наблюдается через 4 недели после яйцекладки, при 24-27 °С – через 2 недели. При температуре воды 10 °С и ниже водные стадии малярийных комаров не развиваются.

Взрослые особи после выхода из оболочек куколки некоторое время пребывают в окружающей растительности. Затем имаго эндофильных видов перелетают в помещения, располагаясь в затененных непродуваемых местах. Взрослые особи экзофильных видов после первого вылета скапливаются на открытом воздухе, обычно выбирая в качестве дневных убежищ густые заросли травы.

Самцы комаров питаются нектаром и соками растений, они живут значительно меньше самок. Биологическая роль самцов сводится к обеспечению самок половыми клетками в процессе однократной копуляции. В дальнейшем самки на протяжении всей жизни сохраняют мужские гаметы в специальной капсуле, расположенной на конце брюшка. Самки питаются кровью людей (промежуточных хозяев малярийных плазмодиев), а также кровью животных. Белки, содержащиеся в крови, необходимы насекомым для формирования яиц. После копуляции вся дальнейшая жизнь самки складывается из *гонотрофических циклов*, представляющих собой совокупность взаимосвязанных процессов питания и размножения. Каждый гонотрофический цикл включает поиск прокормителя и кровососание, переваривание поглощенной крови и созревание яиц, поиск места для яйцекладки и откладку яиц.

*Поиск прокормителя и кровососание.* Обычно популяции комаров обосновываются в местах размещения их основных прокормителей. Насекомые могут скапливаться на пастбищах,

скотных дворах, фермах, а также на территории населенных пунктов и внутри помещений. В поисках прокормителя комары способны перемещаться на значительные расстояния. Как правило, кровососущие комары в дневное время неактивны, скрываясь от зноя, они скапливаются в тенистых местах. На человека и других прокормителей насекомые обычно нападают в вечерние часы, ночью, а также на рассвете. Их наибольшая активность отмечается в сумеречное время. При поиске добычи комары ориентируются посредством зрительного восприятия, а на близком расстоянии от объекта нападения – по повышенной концентрации углекислого газа в воздухе, выдыхаемом человеком или животными. Насекомые также способны распознавать некоторые компоненты секрета сальных и потовых желез млекопитающих. Кровососание начинается с введения в ранку небольшого количества слюны, содержащей антикоагулянты и анестезирующие вещества. При этом в кровь человека могут проникать спорозоиты малярийных плазмодиев, содержащиеся в слюнных железах самки комара. Самка поглощает определенное количество крови, как правило, превосходящее вес ее тела. Кормление завершается после максимального наполнения желудка кровью и раздражения находящихся в его стенках рецепторов насыщения. Обычно питание продолжается от 15-20 минут. В случае преждевременного прерывания кормления самка завершает кровососание, нападая на другого или того же самого прокормителя. Всякий раз возобновление питания начинается с введения в ранку новой порции слюны.

*Переваривание поглощенной крови и созревание яиц* происходят одновременно. Этот период самки проводят на дневках, в затененных непродуваемых местах. Скорость созревания яиц и сроки перехода к следующему периоду гонотрофического цикла во многом зависят от температуры окружающего воздуха. При 25 °С откладка яиц может произойти через 2-3 дня после кровососания. При 18 °С яйца созревают в течение 4-5 дней. В умеренном климате при 10-12 °С и сокращенном световом дне развитие яиц приостанавливается. При температуре ниже 7,5 °С у самок наступает диапауза. В этом состоянии они сохраняются в холодных помещениях до весны.

*Поиск места для яйцекладки и откладывание яиц.* В поисках анофелогенного водоема самка может совершать длительные перелеты, удаляясь от места кровососания на расстояние до 3 км. Насекомых привлекает повышенная влажность воздуха над водоемами и их блестящая поверхность. Откладка яиц продолжается 20-30 минут, она начинается на лету и завершается во время посадки на воду или выступающие над водой части водных растений.

### 6.3.2 Эпидемиологическое значение малярийных комаров

Особенности географического распространения малярии, цикличность эпидемического процесса, сезонные изменения уровня эпидемической заболеваемости и интенсивности передачи возбудителей обусловлены сложившимися взаимоотношениями между популяциями малярийных плазмодиев, их переносчиками и людьми.

Передавать возбудителей малярии способны только самки комаров рода *Anopheles*. Заражение переносчиков и развитие в их организме возбудителей малярии осуществляется в определенных климатических условиях, а интенсивность передачи зависит от численности комаров и определяется их биологическими особенностями.

Спорогония малярийных плазмодиев в организме комаров рода *Anopheles* завершается при температуре не ниже 16 °С. При более высокой температуре процесс спорогонии ускоряется. Температура выше 30 °С неблагоприятна для развития плазмодиев в теле комара, при 37 °С и выше паразиты, находящиеся на стадии спорогонии, погибают. При различных температурах продолжительность спорогонии разных видов плазмодиев существенно различается (прил. 18). Отрицательная температура воздуха губительна для малярийных плазмодиев. Самки комаров, заразившиеся в предшествующем сезоне, весной эпидемической опасности не представляют.

В течение жизни самка комара рода *Anopheles* может совершить от 1 до 10 гонотрофических циклов (в среднем – 4-8). После каждой яйцекладки на яйцевых трубочках комара остается маленькое расширение. По их количеству можно подсчитать число проделанных самкой гонотрофических циклов и определить ее физиологический возраст. С каждым последующим циклом, сопровождавшимся кровососанием, увеличивается вероятность передачи зараженным комаром

созревших спорозоитов. В этой связи одним из наиболее важных показателей эпидемиологического значения переносчиков служит удельный вес в популяции физиологически старых самок.

Различные виды комаров рода *Anopheles* обладают не одинаковой восприимчивостью к одному и тому же виду плазмодиев. Способность заражаться и передавать малярийных паразитов служит генетически детерминированным признаком, отличающим популяции комаров одного вида.

Экзофильные виды комаров живут на открытом воздухе. На человека нападают достаточно редко, используя в качестве основных прокормителей преимущественно домашних животных. Эндофильные комары значительную часть времени проводят в жилых помещениях. В этой связи даже при относительно небольшой численности их популяции именно эндофилы, предпочитающие питаться кровью людей, могут выполнять основную роль в сохранении и поддержании активности эпидемического очага малярии.

#### 6.4 Восприимчивость населения

У большинства людей наблюдается абсолютная восприимчивость ко всем видам возбудителей малярии. Устойчивость к заражению малярийными плазмодиями отмечается в случаях формирования нестерильного иммунитета (см. раздел 1.5), а также у лиц, имеющих некоторые особенности генотипа.

Иммунологической устойчивостью обладают люди, постоянно проживающие в высоко эндемичных регионах и постоянно подвергающиеся нападению зараженных комаров. Антигены малярийных плазмодиев, периодически проникающие в их кровь, оказывают стимулирующее воздействие на иммунную систему, обеспечивая тем самым поддержание необходимого уровня специфических антител. Отсутствие антигенного стимулирования в течение даже 3-4 месяцев приводит к ослаблению иммунного ответа и способствует развитию манифестной формы заболевания.

В зонах с высоким риском заражения тропической малярией относительная устойчивость к заболеванию наблюдается у маленьких детей в возрасте до 6 месяцев. Это обусловлено наличием у них пассивного иммунитета, сформированного вследствие проникновения в их кровь специфических антител из организма матери.

Генетически детерминированная невосприимчивость к заражению *P. vivax* отмечается у представителей негроидной расы. Это связано с отсутствием у коренных жителей Африки группового изоантигена Даффи, который имеется в эритроцитах других людей. Среди населения некоторых регионов Африканского континента также отмечается устойчивость к заражению *P. falciparum*, обусловленная высокой частотой встречаемости аллеля (HbS), определяющего синтез атипичного гемоглобина и развитие в гомозиготном состоянии серповидно-клеточной анемии. На островах тихоокеанского архипелага зарегистрировано большое число местных жителей, в генотипе которых присутствует аллель Меланезийского овалоцитоза. Носители этого аллеля обладают высокой устойчивостью к заражению возбудителями тропической малярии. Относительная устойчивость к инвазии *P. vivax* свойственна лицам с генетической аномалией, определяющей дефицит фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г6ФД) в эритроцитах.

Широкое распространение ряда генетических аномалий среди населения регионов, высоко эндемичных по малярии, может рассматриваться в качестве эволюционного приспособления, возникшего в результате длительного взаимодействия популяций возбудителей и их хозяев.

#### 6.5 Характеристика эпидемического процесса

Эпидемическое распространение малярии определяется природно-климатическими условиями, а также характером взаимодействия между популяциями паразитов, переносчиков и людей. Малярийный эпидемический процесс характеризуется особенностями географического распространения различных форм малярии, спецификой годовой динамики заболеваемости в различных природно-климатических зонах и разнообразием эпидемических очагов.

### 6.5.1 Природно-климатические условия

Распространение малярии зависит от природно-климатических условий, необходимых для развития комаров рода *Anopheles* и обеспечивающих возможность завершения спорогонии малярийных паразитов в организме переносчиков. На развитие паразитов большое влияние оказывает температурный фактор. Жизнедеятельность комаров значительно ограничивает влажность и освещенность.

Северная граница зоны природно-климатических условий благоприятных для эпидемического распространения малярии достигает 49° в Северной Америке и 64° в Евразии. Южная граница доходит до 38° в Южной Америке, 31° – в Африке и 20° в Австралии. В зоне умеренного климата, очаги малярии могут функционировать в горных районах на высоте порядка 1000 м над уровнем моря, в зонах субтропического и тропического климата малярия регистрируется у жителей селений, расположенных на высоте 1500-2500 м.

Зона благоприятных природно-климатических условий значительно шире, чем современный ареал малярии. Это связано с искусственным сокращением области распространения малярии в результате целенаправленных противоэпидемических мероприятий, а также наличием изолирующих факторов, препятствующих распространению переносчиков на территориях, экологически благоприятных для существования их популяций. Так, во второй половине 20 века от малярии была освобождена большая часть Северной Америки и Евразии, в том числе территория России. Усиление миграции населения создает предпосылки для распространения переносчиков малярии в регионы, где комары рода *Anopheles* до настоящего времени не обнаруживались.

### 6.5.2 Географическое распространение

Сформировавшиеся в настоящее время нозоареалы отдельных форм малярии имеют существенные особенности, знание которых имеет важное значение для определения риска заражения различными видами плазмодиев в пространстве.

**Нозоареал трехдневной малярии (*vivax*-малярии)** характеризуется очень широким географическим распространением. Это объясняется способностью паразитов развиваться в организме переносчика при относительно низких температурах, а также возможностью длительного сохранения возбудителей в клетках печени. Нозоареал трехдневной малярии разделяется на 3 географические зоны, отличающиеся друг от друга, прежде всего, соотношением штаммов паразитов с короткой и длительной инкубацией.

**Северная зона** охватывает значительную часть Азиатского континента. В этой зоне преобладают штаммы *P. vivax*, способные задерживать свое развитие на стадии тканевой шизогонии. Длительная инкубация в клетках печени позволяет малярийным плазмодиям сохраняться в течение продолжительного межэпидемического сезона и обеспечивает возможность выхода паразитов в кровь спустя 3-6 месяцев после заражения. Благодаря этому *P. vivax* приспособлены к существованию в условиях короткого сезона передачи в умеренном климате, когда возможен всего один пассаж возбудителя через переносчика.

**Южная зона** характеризуется сбалансированным соотношением штаммов *P. vivax* как с длительной, так и с короткой инкубацией, что способствует ее широкому географическому распространению. Благоприятные условия для существования данной системы наблюдаются на территориях, расположенных в зоне тропического климата.

**Тихоокеанская зона** охватывает только острова Тихоокеанского архипелага, где распространены возбудители трехдневной малярии штамма Чессон, для которых характерна непродолжительная инкубация и неоднократные рецидивы через короткие интервалы времени.

**Нозоареал тропической малярии** характеризуется относительным однообразием популяционной структуры, поддерживающимся за счет интенсивного перекрестного оплодотворения между различными штаммами возбудителей. Заболевание распространено преимущественно в зоне тропического и субтропического климата. Оптимальные условия для существования *P. falciparum* наблюдаются в Экваториальной Африке, где паразитарные системы тропической малярии играют ведущую роль в формировании заболеваемости и с трудом поддаются воздействию современных противомаларийных мероприятий. В результате взаимодействия с популяциями

теплокровных хозяев и переносчиков *P. falciparum* приобрели некоторые штаммовые отличия. Так, переносчики, распространенные в настоящее время на территории России и стран СНГ, обладают устойчивостью к заражению Африканскими штаммами паразитов, в отличие от возбудителей, завозимых из более удаленных от экватора регионов. В ряде районов Юго-восточной Азии и Африки широкое распространение получили лекарственноустойчивые штаммы *P. falciparum*. Сохранение и расширение очагов тропической малярии, резистентной к воздействию лекарственных средств, связано с биологическими особенностями возбудителей, их способностью к быстрому размножению, а также массовым и не всегда оправданным применением противомалярийных препаратов.

**Нозоареал четырехдневной малярии** представлен очагами, расположенными в пределах зоны распространения *P. vivax* и *P. falciparum*. В первой половине 20 века эпидемические очаги четырехдневной малярии существовали на Северном Кавказе, в районах Среднего и Нижнего Поволжья, на территории Азербайджана, Грузии, а также в Армении.

Неравномерность распространения *P. malariae* связана с особенностями их биологии. Развитие возбудителей четырехдневной малярии в организме человека сопровождается образованием небольшого количества гаметоцитов, отличающихся низкой устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды. Очаги четырехдневной малярии, как правило, легко поддаются воздействию противомалярийных мероприятий, несмотря на способность возбудителей длительно персистировать в крови человека.

**Нозоареал ovale-малярии (малярии типа трехдневной)** расположен в виде очагов в зоне экваториального и субэкваториального пояса. Эпидемические очаги ovale-малярии могут поддерживаться только при участии отдельных видов высоко эффективных переносчиков. Заболевание преимущественно распространено в Западной Африке, где возбудители передаются комарами *Anopheles gambiae*, а также в Новой Гвинее с помощью переносчиков *Anopheles punctulatus*. Очаги заболевания выявлены также во Вьетнаме, Камбодже, Лаосе и Мьянме. В большинстве случаев передача *P. ovale* сочетается с тропической малярией.

### 6.5.3 Сезонность

На эндемичной территории риск заражения возбудителями малярии в значительной степени зависит от изменений интенсивности трансмиссивной передачи возбудителей, которая осуществляется в период активного лета комаров.

Часть года, на протяжении которой климатические условия благоприятны для размножения и развития комаров соответствует *периоду активности переносчиков*. В зоне влажного экваториального климата активность переносчиков может сохраняться в течение всего года, что обуславливает непрерывный сезон трансмиссивной передачи инфекции. На периферии ареала распространения малярии наблюдаются периоды снижения или прекращения активности переносчиков, которые вызывают перерывы в сезоне трансмиссивной передачи возбудителей. Прекращение активности комаров в регионах с умеренно-континентальным климатом происходит под влиянием низкой температуры воздуха и недостаточной освещенности. В тропическом и субтропическом поясе активность переносчиков может снижаться вследствие уменьшения влажности воздуха и сокращения мест их выплода.

Особенности годовой динамики заболеваемости зависят от структуры эпидемиологического года, который включает: малярийный (эпидемический) сезон и межэпидемический сезон.

**Малярийный (эпидемический) сезон** - часть года, в течение которой заболевания малярией проявляются в наибольшем количестве. Остальная часть года соответствует **межэпидемическому сезону**. Сроки малярийного сезона определяются природно-климатическими условиями, а также биологическими особенностями комаров и малярийных паразитов, распространенных в данной местности. В структуре малярийного сезона выделяются периоды, имеющие ключевое значение при планировании противомалярийных мероприятий: период *эффективной заражаемости комаров* и период *передачи малярии человеку*.

В очагах трехдневной малярии заболеваемость формируется за счет проявления инфекции после короткой и длительной инкубации, ранних и поздних рецидивов, а также случаев бессимптомного паразитоносительства. Проявления случаев малярии после длительной инкубации и развитие поздних рецидивов заболеваний наблюдается в течение всего эпидемиологического года. В зимние месяцы во время межэпидемического сезона отмечаются спорадические случаи заболеваний, вызванные штаммами *P. vivax* с длительной инкубацией, а также другими видами возбудителей, вызывающими развитие поздних рецидивов малярийной инфекции. Весной в начале малярийного сезона уровень заболеваемости возрастает. Больные и паразитоносители, в крови которых находятся половые формы плазмодиев, служат источниками заражения комаров, вылетающих с зимовок, поскольку самки, заразившиеся в предшествовавшем сезоне и зимовавшие при 0 °С и ниже, весной эпидемической опасности не представляют.

Выход комаров из состояния диапаузы, в которой они пребывали в течение зимних месяцев, происходит после стабилизации среднесуточной температуры воздуха на уровне 12 °С. Однако, эта температура недостаточна для протекания спорогонии малярийных паразитов. Поэтому в это время года даже те комары, которые питались кровью, содержащей возбудителей, эпидемической опасности не представляют. Заражение переносчиков и появление у них способности передавать плазмодиев происходит в более поздние сроки.

**Период эффективной заражаемости комаров** соответствует части года, на протяжении которой в данной местности поддерживаются климатические условия, необходимые для развития малярийных паразитов в организме переносчиков до стадии спорозоитов. Этот период начинается с момента, когда среднесуточная температура воздуха достигает 16 °С (для *P. vivax*) или 17-18 °С (для *P. falciparum* и *P. malariae*). Эффективная заражаемость комаров продолжается до того момента, пока климатические условия обеспечивают возможность завершения спорогонии. Окончание этого периода, как правило, происходит еще до того, как средняя суточная температура воздуха упадет ниже 16 °С.

В начале периода эффективной заражаемости наблюдается интенсивное размножение комаров, они часто питаются кровью, активно заражаясь плазмодиями от больных малярией и паразитоносителей. Однако переносчики становятся опасными и приобретают способность передавать плазмодиев, проникших в их организм в новом эпидемическом сезоне, только после завершения спорогонии и накопления в их слюнных железах инвазионных стадий паразитов.

Продолжительность спорогонии плазмодиев зависит от вида возбудителей и интенсивности ежедневного прироста среднесуточной температуры окружающего воздуха. Точное определение сроков наступления периода, во время которого осуществляется передача малярии, необходимо для рационального планирования противомаларийных мероприятий. С этой целью подсчитывается *сумма эффективных температур*, которая служит показателем количества тепла, необходимого для завершения спорогонии малярийных плазмодиев. С момента стабилизации среднесуточной температуры на уровне 16 °С, ежедневно определяется разница между среднесуточной температурой воздуха и константой, соответствующей 14,5 °С (для *P. vivax*). Полученные значения суммируются. Наблюдения продолжаются до тех пор, пока сумма эффективных температур не достигнет определенной величины, свидетельствующей о *вероятном завершении спорогонии*. Для *P. vivax* эта величина составляет 100 градусо-дней, для *P. falciparum* и *P. malariae* – 111 и 144, соответственно.

**Период передачи малярии** – это часть года, в течение которой возможна передача возбудителей от комара к человеку. Он начинается со дня вероятного завершения спорогонии малярийных плазмодиев, проникших в начале периода эффективной заражаемости. Начало его отстает от начала сезона эффективной заражаемости на время, необходимое для созревания спорозоитов в комаре в данных конкретных условиях.

Клинические проявления случаев малярии, возникшие в результате заражения плазмодиями в новом эпидемическом сезоне, называются *ранними*. Они возникают в начале *периода передачи малярии*. Как правило, это происходит после истечения инкубационного периода, который составляет для *P. vivax* – 10-14 дней, для *P. falciparum* – 9-11 дней, для *P. malariae* – 20-22 дня. В начале периода проявлений заражений данного года наблюдается резкое увеличение количества

больных. Как правило, малярия протекает с ярко выраженными клиническими признаками. Нередко наблюдается среднетяжелое и тяжелое течение болезни. Возможно развитие летальных исходов. Во время периода проявлений заражений данного года в общей структуре заболеваемости малярией доля бессимптомных паразитоносителей значительно сокращается.

Продолжительность и сроки завершения ранних проявлений малярии зависят от климатических условий, вида возбудителей и биологических особенностей комаров, распространенных в данной местности. Для трехдневной малярии с короткой инкубацией после завершения *сезона активности переносчиков* до завершения ранних проявлений малярии проходит еще 3-4 недели. Для тропической малярии этот срок составляет 2,5 недели, а для четырехдневной формы заболевания – 2 месяца.

#### 6.5.4 Случаи малярии, очаги инфекции и территории риска

Для осуществления санитарно-эпидемиологического надзора за малярией важное значение имеет определение разновидностей случаев малярии, установление типа очага инфекции, а также оценка риска заражения плазмодиями.

**Случаи малярии** принято классифицировать в зависимости от способа, времени, места и источника заражения.

*Завозным* считается случай малярии, выявленный на неэндемичной территории, и возникший после посещения больным региона эндемичного по малярии.

*Вторичный от завозного* случай малярии регистрируется в неэндемичном регионе у пациента, который длительное время не покидал данную местность, но на территории которой в нынешнем или предыдущем сезоне передачи был зафиксирован завозной случай малярии.

*Местный* случай малярии регистрируется у больного, постоянно проживающего в местности, где на протяжении последних двух лет не выявлялась завозная малярия, а возникавшие случаи заболевания расценивались как вторичные от завозных, местные или прививные.

*Прививной* случай малярии возникает вследствие заражения, произошедшего после введения пациенту крови, инфицированной малярийными паразитами.

**Очаг малярии** представляет собой место проживания людей с прилегающими к нему анофелогенными водоемами.

Малярийные очаги различаются по виду возбудителей и структуре. *Простые* очаги образованы при участии только одного вида плазмодиев, *сложные* формируются несколькими видами паразитов. Образование простых очагов в естественных условиях чаще происходит при участии *P. vivax* или *P. falciparum*. В сложных очагах может наблюдаться сочетание *P. vivax* и *P. falciparum*, *P. falciparum* и *P. malariae* или *P. falciparum* и *P. ovale*.

Очаги могут быть *активными*, когда выявляются свежие местные случаи малярии, и *неактивными*, в которых передача возбудителей прекращена и в течение двух лет после выявления последнего местного случая новых больных не было. *Новым активным* очагом считается такой очаг, в котором появились местные случаи от завозных.

Очаги разделяются также на независимые и зависимые (потенциальные).

*Независимыми* называются очаги, которые могут существовать неопределенно долгое время без завоза возбудителей извне. Они поддерживаются при наличии достаточного количества разнообразных источников инфекции в благоприятных климатических условиях, которые способствуют осуществлению эффективной передачи возбудителей переносчиками.

В *зависимых (потенциальных)* очагах во время малярийного сезона передача инфекции возможна, однако для начала эпидемического процесса необходимо поступление возбудителей из других очагов.

*Псевдоочаг* характеризуется отсутствием условий для естественной передачи плазмодиев, он может существовать только за счет завозных случаев.

В зависимости от наличия между малярийными очагами эпидемических связей они могут быть *изолированными*, не связанными друг с другом, или *сопряженными*, когда между очагами происходит обмен переносчиками и возбудителями. Формирование связей между малярийными

очагами зависит, прежде всего, от биологических особенностей переносчиков, удаленности очагов друг от друга и наличия между ними общих анофелогенных водоемов.

О стабильности существования малярийных очагов судят по характеру ежегодной заболеваемости. В *стойких* очагах случаи малярии регистрируются ежегодно на протяжении не менее 3 лет подряд. Такие очаги характерны для территорий с благоприятными, ничем не ограниченными условиями передачи инфекции. Для *неустойчивых* очагов характерны периоды (длительностью 1-2 года), когда случаи заболевания малярией не регистрируются. Подобные очаги могут возникать, например, на ранее оздоровленной территории. Если в очаге случаи заболевания малярией не выявляются на протяжении 3 лет подряд, такой очаг считается *оздоровленным*.

**Территории риска.** Совокупность малярийных очагов составляет **эндемичную территорию**. Территория, свободная от малярийных очагов, называется **неэндемичной**.

Эндемичные территории разделяются по уровню пораженности (эндемичности) населения. Эндемичность служит интегральным показателем распространения малярии в данном регионе. При отсутствии возможности получения объективных данных об уровне заболеваемости среди населения для оценки уровня эндемии определяется селезеночный индекс (доля местных жителей в возрасте от 2 до 9 лет, у которых отмечается увеличение селезенки). В соответствии с классификацией ВОЗ (1950) выделяется 4 уровня эндемичности. Территория считается гипоэндемичной, если селезеночный индекс не превышает 10%; в мезоэндемичной местности этот показатель колеблется в пределах от 11 до 50 %; в гиперэндемичной – от 51 до 75%; в голоэндемичной – свыше 75%.

Эндемичные территории по географическому принципу принято разделять на **маляриогенные ландшафты** (горный, долинный, пустынный). Ландшафты включают различные **ландшафтно-маляриогенные зоны** (ущельно-речная, горно-речная, холмистая, долинно-речная, оазисная, арычная). Каждая из зон характеризуется сочетанием определенных разновидностей малярийных очагов. Знание закономерностей их функционирования дает возможность судить о риске заражения и позволяет оптимизировать разработку комплекса противомаларийных мероприятий.

## **6.6 Районирование территории Российской Федерации по риску возникновения передачи малярии**

Территория России занимает различные ландшафтно-климатические зоны, различающиеся между собой по маляриогенности и возможности возникновения передачи малярии в случае завоза возбудителей или появлении зараженных переносчиков. В связи с этим на территории страны выделяются три основные малярийные зоны (прил. 19).

**Немалярийная зона** характеризуется недостатком тепла для существования переносчиков малярии.

**Зона потенциально неустойчивой малярии (зона эпидемической малярии)** расположена южнее. Климатические условия, характерные для этой зоны, благоприятны для существования переносчиков. Вместе с тем завершение развития паразитов в организме комара возможно лишь теплые годы, вследствие чего формирующиеся очаги инфекции являются неустойчивыми.

**Зона потенциально устойчивой малярии (зона эндемичной малярии)** расположена преимущественно в южных регионах России, где сумма летних температур обеспечивает завершение спорогонии малярийных плазмодиев. Эта зона разделяется на северную и южную подзоны.

**Северная подзона устойчивой малярии** расположена в зоне хвойных лесов, болот, южных районов тайги, а также в лесостепных районах. Для нее характерна умеренная интенсивность передачи возбудителей, оборот паразитов может не превышать одного раза в течение лета.

**Южная подзона устойчивой малярии** расположена в зоне смешанных и широколиственных лесов, а также в степных районах. Климатические условия, характерные для этой подзоны, обеспечивают в летние месяцы не менее двух оборотов возбудителей, способствуя высокой интенсивности передачи паразитов.

## **7. ГОСУДАРСТВЕННЫЙ САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ НАДЗОР И ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

В настоящее время территория Российской Федерации неэндемична по малярии. Вместе с тем, на большей части территории страны сохраняются условия, благоприятные для эпидемического распространения малярийных паразитов. В связи с этим одним из важных направлений государственного санитарно-эпидемиологического надзора на современном этапе служит предупреждение возникновения очагов малярии и предотвращение распространения инфекции на территории России.

### **7.1 Государственный санитарно-эпидемиологический надзор**

Государственный санитарно-эпидемиологический надзор в отношении малярии включает проведение динамического наблюдения за маляриогенной ситуацией, обеспечение оперативного сбора данных о случаях выявляемых заболеваний, энтомологические наблюдения, планирование и организацию противомаларийных мероприятий.

Ответственность за выполнение санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий несут командиры воинских частей, дислоцирующихся на эндемичной по малярии территории, а также на территории, где возможна передача инфекции; руководители организаций (учреждений), направляющие своих сотрудников в эндемичные по малярии регионы; командиры кораблей ВМФ и воинских частей военно-транспортной авиации, осуществляющие перевозки на международных линиях; руководители лечебно-профилактических организаций, центров заготовки и переливания крови. Контроль за выполнением противомаларийных мероприятий осуществляется центрами государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН).

Непосредственный контроль за предотвращением завоза малярийной инфекции на территорию Российской Федерации осуществляется силами штатных и нештатных санитарно-контрольных (карантинных) пунктов (СКП), на которые возлагается:

- осуществление контроля за подготовкой военно-транспортных средств;
- инструктаж экипажей и перевозимых команд о мерах по профилактике малярии и других инфекционных и паразитарных болезней;
- проведение медицинского (санитарного) досмотра военно-транспортных средств, пребывающих на территорию Российской Федерации из неблагополучных по малярии регионов;
- проведение до выгрузки багажа и груза дезинсекции военно-транспортных средств, прибывающих из неблагополучных по малярии регионов.

Деятельность штатных и нештатных санитарно-контрольных (карантинных) пунктов регламентируется требованиями следующих документов:

- Приказ МО СССР 1985 г. № 113 «Инструкция о порядке осуществления медико-санитарных мероприятий на военно-транспортных средствах Министерства обороны и на иностранных военно-транспортных средствах по предупреждению заноса инфекционных заболеваний на территорию РФ»;
- Методические указания МЗ РФ МУ 3.4.2552-09 и МУ 3.4.1030-01-2001 (см. раздел 7.1.1).

#### **7.1.1 Нормативные правовые акты и методические документы, регламентирующие мероприятия государственного санитарно-эпидемиологического надзора в отношении малярии**

Санитарная охрана территории Российской Федерации по предупреждению завоза малярии из других стран осуществляется в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами:

1. Руководство по медицинскому обеспечению Вооруженных Сил Российской Федерации на мирное время. Приказ Зам МО РФ № 999 от 25.11.2016.

2. Федеральный Закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.99 г. 52-ФЗ.
3. Международные медико-санитарные правила (2005 г.).
4. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.4 2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации»; СП 3.4 2366-08 «Изменения и дополнения №1 к санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.4 2318-08 «Санитарная охрана территории Российской Федерации».
5. Методические указания МУ 3.4.2552-09. «Санитарная охрана территории. Организация и проведение первичных противоэпидемических мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения».
6. Методические указания МУ 3.4.1030-01 «Организация, обеспечение и оценка противоэпидемической готовности медицинских учреждений к проведению мероприятий в случае завоза или возникновения особо опасных инфекций, контагиозных вирусных геморрагических лихорадок, инфекционных болезней неясной этиологии, представляющих опасность для населения Российской Федерации и международного сообщения».
7. «Оказание медицинской помощи без согласия граждан» (Статья 34) // Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, введенные в действие Постановлением Верховного Совета Российской Федерации от 22.07.93 г.
8. «Медико-социальная помощь гражданам, страдающим заболеваниями, представляющими опасность для окружающих» (Статья 42) // Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан, введенные в действие Постановлением Верховного Совета Российской Федерации от 22.07.93 г.
9. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации».
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1/3.2.3146-13 «Общие требования по профилактике инфекционных и паразитарных болезней».
11. Методические указания 3.2.974-00 «Малярийные комары и борьба с ними на территории Российской Федерации»
12. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.5.2.3472-17 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению дезинсекционных мероприятий в борьбе с членистоногими, имеющими эпидемиологическое и санитарно-гигиеническое значение».
13. Руководство по медицинской дезинсекции 3.5.2.2487-09.
14. Методические указания МУ 3.2.1756-03. Профилактика паразитарных болезней. Эпидемиологический надзор за паразитарными болезнями.

## **7.2 Организация противомаларийных мероприятий в воинских частях**

Профилактика малярии в войсках складывается из комплекса мероприятий, который включает воздействие на источник инфекции (больных малярией и паразитоносителей) и борьбу с переносчиком. Объем мероприятий устанавливается в соответствии с указанием главного санитарного врача военного округа (флота). В каждой воинской части (на корабле) на время эпидемического сезона создается нештатная команда бонификаторов из расчета 3 человека от 1000 человек личного состава, работающая под руководством врача (фельдшера).

Эпидемические вспышки и спорадические случаи заболевания малярией в воинских частях и на кораблях могут возникнуть:

- при дислокации воинских частей и подразделений на эндемичных по малярии территориях или посещении кораблями и судами ВМФ портов, неблагополучных по малярии;
- при появлении единичных случаев заболеваний малярией (рецидивы, завозные случаи)

среди местного населения, проживающего вблизи дислокации воинских частей и подразделений и наличии эффективных комаров-переносчиков.

Наибольшая степень риска заражения личного состава и угроза возникновения эпидемической вспышки отмечаются при дислокации частей и подразделений на эндемичных по малярии территориях с высокой заболеваемостью местного населения. Вероятность заражения существенно возрастает в период передачи малярии. В этом случае комплекс мер по профилактике малярии проводится в полном объеме. Он должен включать:

- мероприятия по выявлению больных малярией и паразитоносителей, диспансерное наблюдение за переболевшими малярией и лицами, прибывшими из неблагополучных по малярии районов;
- лечебно-диагностические мероприятия для своевременного выявления больных малярией;
- мероприятия по борьбе с переносчиками;
- индивидуальную химиопрофилактику личного состава;
- санитарно-просветительную работу.

Кроме того, комплекс мер по профилактике малярии в полном объеме проводится при:

- посещениях кораблями и судами ВМФ территорий и портов, неблагополучных по малярии;
- появлении в воинских частях или среди местного населения единичных случаев малярии и при наличии в районе дислокации части (подразделения) популяций комаров-переносчиков.

При дислокации частей (кораблей) в районах, ранее эндемичных по малярии, на которых отсутствуют больные малярией (или паразитоносители), комплекс мер по профилактике ограничивается диспансерным наблюдением за прибывшими из неблагополучных по малярии районов, а также проведением мероприятий, направленных на снижение численности комаров-переносчиков и защиту личного состава от их нападения.

### **7.2.1 Мероприятия по выявлению больных и паразитоносителей**

При дислокации воинских частей на территориях свободных (ранее освобожденных) от малярии на малярию в обязательном порядке паразитологическое исследование крови проводят следующим контингентам лихорадящих больных:

- лицам, прибывшим из неблагополучных по малярии государств, в течение двух лет после их возвращения;
- больным с неоднократно возникающими периодическими подъемами температуры тела;
- лихорадящим больным, если в течение 5 дней от момента госпитализации им не удается установить диагноз заболевания;
- пациентам, которым в последние 3 месяца проводилось переливание крови;
- лицам, в анамнезе которых имеются сведения о заболевании малярией, перенесенной ими в течение последних двух лет;
- пациентам с признаками гепато-, спленомегалии или анемии неясной этиологии.

При появлении sporadических случаев заболеваний среди личного состава, а также среди местного населения по эпидпоказаниям должны обследоваться следующие категории лиц:

- все температурающие больные;
- пациенты, предъявляющие жалобы на недомогание, боли в мышцах и озноб;
- лица с признаками увеличения печени и селезенки, желтушностью кожных покровов или анемией.

Выявление больных и паразитоносителей в воинских частях (на кораблях), находящихся в очагах малярии, должны проводить все работники медицинской службы в ходе медицинских обследований, на амбулаторных приемах, в стационарах и при оказании помощи на дому семьям военнослужащих. Выявление больных малярией и подозрительных на это заболевание лиц, проживающих на территории части, должно проводиться во всех возрастных группах, включая детей младшего возраста. Особое внимание следует обращать на личный состав подразделений, находящихся в полевых условиях в отрыве от основного расположения части.

В целях раннего выявления больных малярией все военнослужащие, предъявляющие жалобы во время утреннего осмотра на недомогание, подлежат немедленному врачебному осмотру с термометрией. Раннее выявление больных среди работников МО и членов их семей осуществляется по эпидпоказаниям путем еженедельного поквартирного (подворного) обхода. Лихорадящие больные, подозрительные на малярию, должны быть немедленно госпитализированы и обследованы на малярию.

У всех лиц, подлежащих обследованию на малярию, в медицинском пункте части берется кровь и изготавливаются препараты «тонкого мазка» и «толстой капли» (не менее 2-х стекол на каждый препарат), которые затем отправляют в лабораторию санитарно-эпидемиологического или лечебного учреждения (организации) данного гарнизона. Все препараты, в которых были обнаружены плазмодии, и 10% отрицательных проб направляются в вышестоящие ЦГСЭН с целью контроля и подтверждения диагноза.

### **7.2.2 Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия при выявлении больного на территории воинской части (организации)**

При выявлении военнослужащих, подозрительных на заболевание малярией, они помещаются в изолятор МП части на срок не более 2 суток. У больных и подозрительных на малярию врач (фельдшер) части берет мазок и «толстую каплю» крови, подсушивает их на воздухе и без фиксации и окрашивания отправляет в лабораторию ОМедБ, госпиталя или ЦГСЭН. При сохраняющейся лихорадке или лабораторном подтверждении диагноза малярии больной эвакуируется в инфекционное отделение госпиталя или ОМедБ.

Непосредственно после выявления больного малярией эпидемиологом ЦГСЭН и врачом части должно быть проведено:

- эпидемиологическое обследование очага с определением необходимого объема проведения профилактических мероприятий;
- обследование на малярию всех военнослужащих, проживающих в одном спальном помещении с заболевшим или выезжавших с ним на полевые занятия, работы, а также у всех членов семьи больного (если военнослужащий проживает вне казармы) и ближайших соседей с обязательной микроскопией препаратов крови.

После выявления больного трехдневной малярией (только в период передачи инфекции) всему личному составу подразделения или всем членам семьи больного и ближайшим соседям (микроочаг) назначается химиопрофилактика делагиллом. Препарат принимается в присутствии медицинского работника по 2 табл. (0,5 г) 1 раз в неделю после еды в течение 4-х недель. Выдачу препаратов регистрируют в списках, которые составляются в каждом подразделении. По решению вышестоящего медицинского начальника для химиопрофилактики вместо делагила могут применяться и другие препараты. При выявлении больных другими формами малярии (кроме трехдневной) химиопрофилактика не проводится.

### **7.2.3 Мероприятия по борьбе с переносчиком**

Эпидемиологическая эффективность мероприятий по борьбе с комарами чрезвычайно высока, если она проводится качественно и в надлежащие сроки. Наибольший противоэпидемический эффект дают обработка помещений инсектицидами, обладающими длительным остаточным действием, а также гидротехнические и личиночно-истребительные мероприятия.

Важнейшим условием правильного планирования и проведения противокомарных мероприятий является знание энтомологической ситуации в местах дислокаций частей и подразделений. Гарнизонный эпидемиолог составляет план работы по борьбе с переносчиками, который утверждается начальником гарнизона. Необходимые для составления плана данные представляет эпидемиолог ЦГСЭН по указанию главного государственного санитарного врача округа (флота). Энтомологические наблюдения на местах проводятся энтомологом ЦГСЭН (если таковой имеется по штату) и подготовленным на местах персоналом из нештатной команды бонификаторов. Мероприятия по борьбе с переносчиками проводятся силами и средствами медицинской службы частей гарнизона с привлечением специалистов ЦГСЭН и команды нештатных бонификаторов.

В отдельных случаях по согласованию с главным государственным санитарным врачом округа (флота) план может предусматривать проведение энтомологических наблюдений и мероприятий по борьбе с переносчиками за пределами военного городка силами органов местного здравоохранения.

Контактными инсектицидами с целью уничтожения взрослых малярийных комаров обрабатывают:

- все жилые помещения, бытовые комнаты, подсобные помещения, учебные классы (с обработкой потолков, стен, пространства за мебелью, под кроватями, столами и т.п.);
- внутренние поверхности палаток (при размещении личного состава в полевых условиях);
- веранды, навесы;
- в многоэтажных зданиях - два нижних этажа;
- подвалы и подполья;
- помещения для обслуживания и хранения боевой техники и автотранспорта;
- помещения для скота (внутренние и наружные поверхности стен, карнизы, окна с косяками, ниши). Обработка внутренних поверхностей стен на фермах для крупного рогатого скота производится на высоту не ниже 1,5 м от пола;
- сараи и наружные уборные.

Эффективность обработки инсектицидными препаратами оценивают по результатам наблюдения за насекомыми. Обнаружение в дневное время суток на обработанных поверхностях спокойно сидящих комаров с темной кровью свидетельствует о недостаточном действии инсектицида.

Обследование обработанных военных городков производят 2 раза в месяц. Выявленные необработанные помещения, а также помещения, на стенах которых инсектицид утратил токсичность, обрабатываются заново.

В целях предупреждения нападения малярийных комаров необходимо применять механические и химические средства индивидуальной и коллективной защиты.

В качестве средств коллективной механической защиты необходимо произвести засетчивание всех окон, дверей и вентиляционных отверстий в жилых помещениях противомоскитной сеткой с ячейками 1,5-2 мм, обработанной репеллентами. При размещении личного состава в лагерьных палатках кроме засетчивания, производится обработка входа и полов инсектицидами длительного действия.

Для индивидуальной механической защиты во время ночного отдыха необходимо использовать табельные тюлевые или марлевые пологи, которые устанавливают над кроватью, а края подворачивают под матрац.

Средствами индивидуальной химической защиты от нападения малярийных комаров являются репелленты, которые наносят на открытые участки тела перед сном, в соответствии с инструкцией по применению препарата.

В изоляторе МП части, в палатах лечебных учреждений, предназначенных для размещения больных малярией все окна должны быть засетчены, а в течение всего сезона передачи необходимо проводить дезинсекцию помещений (не реже 1 раза в 15 дней).

#### **7.2.4 Химиопрофилактика малярии**

При выборе схемы проведения *личной химиопрофилактики* учитываются: маляриогенная ситуация в регионе, особенности периодов эпидемического сезона, индивидуальная переносимость лекарственных препаратов, а также длительность пребывания на эндемичной территории. Выделяют сезонную и межсезонную химиопрофилактику малярии.

*Сезонная химиопрофилактика* направлена на предупреждение развития заболевания в период малярийного сезона. Препараты, рекомендуемые для проведения этого вида профилактики, воздействуют на эритроцитарные стадии развития плазмодиев и блокируют эритроцитарную шизогонию возбудителей. В зонах широкого распространения штаммов *P. falciparum*, обладающих устойчивостью к лекарственным препаратам, эффективную защиту от заболевания обеспечивает мефлохин, который принимают из расчета 1 раз в неделю по 0,25 г. В изолированных очагах

трехдневной малярии, а также там, где возможность заражения лекарственноустойчивыми возбудителями тропической малярии маловероятна, химиопрофилактика может ограничиваться применением хлорохина (делагила) по 0,25 г препарата 1 раз в неделю. Мефлохин не назначается пилотам, водителям автотранспортных средств, а также лицам, деятельность которых связана с выполнением операторских функций. Среди этих категорий военнослужащих предупреждение случаев малярии осуществляется посредством выполнения комплекса профилактических мероприятий, включающего:

- прием хлорохина по 0,25 г 1 раз в неделю, но не более 6 месяцев подряд;
- обеспечение максимальной степени защиты от нападения переносчиков.

*Межсезонная химиопрофилактика (превентивное лечение)* направлена на предотвращение развития случаев трехдневной малярии с длительной инкубацией, которые могут возникать после завершения малярийного сезона. Она проводится в начале межэпидемического периода лицам, находившимся на эндемичной по трехдневной малярии территории во время малярийного сезона. Для межсезонной химиопрофилактики применяется примахин, действующий на тканевые стадии развития плазмодиев. Препарат назначается на протяжении 14 дней ежедневно по 0,025 - 0,027 г. в один прием. Межсезонная химиопрофилактика не проводится лицам, перенесшим в течение последних 6 месяцев вирусный гепатит. Профилактическое лечение примахином в межэпидемический период также не проводится больным, лечившимся по поводу трехдневной малярии в течение прошедшего малярийного сезона и проводившим с помощью примахина профилактику развития поздних рецидивов заболевания.

### **7.2.5 Гигиеническое воспитание и обучение военнослужащих мерам профилактики малярии**

Гигиеническое воспитание и обучение военнослужащих мерам профилактики малярии направлены на предупреждение заражения и раннее выявление признаков заболевания. Эту работу осуществляют специалисты медицинской службы после предварительного инструктажа в санитарно-эпидемиологических организациях (учреждениях). В неэндемичных местностях санитарное просвещение по профилактике малярии проводится среди военнослужащих, убывающих в эндемичные регионы. При выявлении местных случаев малярии, а также в эндемичных регионах обучение военнослужащих мерам профилактики малярии должно охватывать все категории военнослужащих, а также членов их семей. Планирование санитарно-просветительной работы осуществляется с учетом особенностей учебной и боевой деятельности частей и подразделений.

В комплекс обязательных знаний, полученных военнослужащим в рамках санитарного просвещения по профилактике малярии должны входить:

- основные признаки заболевания малярией;
- необходимость проведения индивидуальной химиопрофилактики;
- способы защиты от нападения комаров.

Должностные лица несут ответственность за сокрытие или несвоевременное предоставление информации о наличии риска заражения для сотрудников, направляемых ими на эндемичную территорию в соответствии с Уголовным кодексом Российской Федерации» (Статья 237 - «Сокрытие или искажение информации о событиях, фактах или явлениях, создающих опасность для жизни или здоровья людей либо для окружающей среды, совершенные лицом, обязанным обеспечивать население и органы, уполномоченные на принятие мер по устранению такой опасности, указанной информацией»).

### **7.3 Подготовка воинских частей, убывающих в эндемичные по малярии регионы, профилактика малярии среди военнослужащих**

До убытия в эндемичный по малярии регион анализируется заболеваемость малярией среди местного населения, определяется структура малярийного сезона и тенденции развития эпидемической обстановки в регионе. Устанавливается видовой состав комаров, а также сезон активности переносчиков.

На основании данных эпидемиологического анализа разрабатывается проект приказа «*О мерах по профилактике малярии*» и составляется календарный план проведения противомаларийных мероприятий. В приказе перечисляются подразделения, личный состав которых должен применять противомаларийные препараты, указываются способы и сроки проведения личной химиопрофилактики малярии; перечисляются меры по защите военнослужащих от нападения малярийных комаров; устанавливаются сроки проведения профилактических мероприятий, назначаются ответственные исполнители. Определяются также дополнительные меры по профилактике малярии среди военнослужащих, которые могут подвергаться повышенному риску заражения малярией.

С целью обеспечения противомаларийных мероприятий производится расчет потребности лекарственных препаратов для проведения личной химиопрофилактики и средств защиты от нападения комаров. Устанавливаются нормы и порядок снабжения профилактическими препаратами, инсектицидами и репеллентами.

Для обеспечения эффективной диагностики малярии производится проверка навыков у всех сотрудников, выполняющих лабораторные исследования по диагностике малярии. При необходимости на базе госпиталя или ЦГСЭН для медицинского персонала организуются краткосрочные учебные сборы.

За 1 неделю до предполагаемого прибытия на территорию эндемичного региона каждый военнослужащий принимает 0,25 г мефлохина или хлорохина, или 0,3 г гидроксихлорохина (согласно разработанного календарного плана проведения противомаларийных мероприятий).

Во время пребывания на эндемичной территории командиры частей и подразделений организуют проведение химиопрофилактики среди военнослужащих. Выдача профилактических средств осуществляется организовано в один и тот же день недели, установленный приказом командира. Отметка о приеме препарата каждым военнослужащим заносится в «*Журнал проведения химиопрофилактики*». После возвращения из очага инфекции профилактический прием противомаларийных средств следует продолжать в течение 4 недель. Случаи уклонения от проведения личной химиопрофилактики должны незамедлительно пресекаться командованием части.

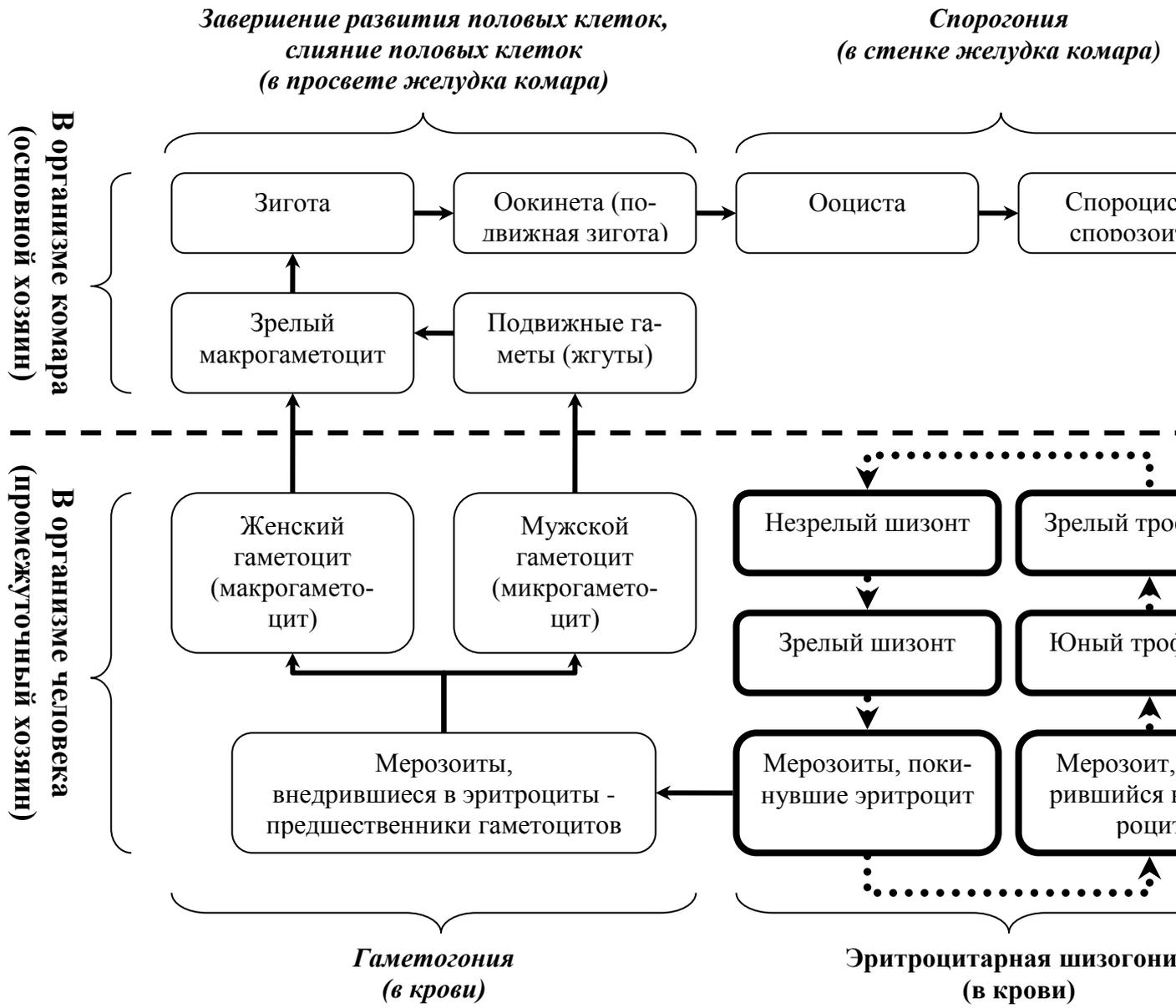
С целью защиты личного состава от нападения переносчиков производится регулярная обработка палаток, укрытий и инженерных сооружений инсектицидами (прил. 21). Окна и двери жилых помещений защищаются с помощью противомоскитных сеток. Для снижения численности переносчиков в пунктах размещения личного состава производится ларвицидная обработка мест выплода насекомых (лужи, канавы, заболоченные участки территории, не имеющие хозяйственного значения водоемы) (прил. 22).

С целью своевременного выявления больных малярией производится обязательное паразитологическое исследование крови у лиц с повышенной температурой тела, а также всем предъявляющим жалобы на неудовлетворительное самочувствие (слабость, недомогание, озноб, боль в мышцах, ломоту и др.). Результаты микроскопического исследования препаратов крови «толстая капля» и «тонкий мазок» заносятся в «*Журнал исследований крови на малярию*». Все препараты крови, в которых были выявлены возбудители малярии, а также 10% проб, не содержащих паразитов, направляются в ЦГСЭН для контроля за паразитологической диагностикой малярии.

Все военнослужащие, находившиеся за рубежом на территориях, неблагополучных по малярии, перед возвращением подвергаются превентивному лечению примахином в течение 14 дней по 0,015 г основания в один прием. Отметка о проведенном превентивном лечении делается медицинской книжке, а также на отдельном бланке в виде справки, которая заверяется подписью начальника медицинской службы части и гербовой печатью части. Справка представляется сотруднику СКП перед посадкой в транспортное средство.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

**Приложение 1. Схема жизненного цикла малярийных плазмодиев**





**Приложение 2. Длительность тканевой и эритроцитарной шизогонии для различных видов малярийных плазмодиев**

Стадии развития плазмодиев в организме человека	Трехдневная малярия		Четырехдневная малярия	Тропическая малярия
	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malaria</i>	<i>P. falciparum</i>
Тканевая шизогония в клетках печени	7-8 суток	8-9 суток	10-12 суток	6-7 суток
	1,5 – 15 месяцев (медленно развивающиеся штаммы)			
Эритроцитарная шизогония в крови	48 часов	48 часов	72 часа	48 часов

**Приложение 3. Стадии инфекционного процесса при малярии и периоды заболевания**

Стадии		I. Стадия первичных малярийных приступов				II. Стадия рецидивов		
Периоды		Инкубационный	Начальные проявления заболевания	Разгар заболевания	Выздоровление	Латентный период	Ранний эритроцитарный рецидив	Латентный период
Клинические признаки	Симптомы общей интоксикации	-----	++++	++++	+-----	-----	++++	-----
	Малярийные приступы	-----	-----	++++	-----	-----	+--+--	-----
Результаты паразитологического исследования крови		-----	+--+--	++++	+--+--	+--+--	++++	+--+--
Паразиты в крови		-----+	++++	++++	++++	++++	++++	++++
Паразиты в печени	<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	++++	++++	++++	++++	++++	++++	++++
	<i>P. falciparum</i> , <i>P. malariae</i>	++++	+--+--	-----	-----	-----	-----	-----

е н и								
-------------	--	--	--	--	--	--	--	--

«+» - положительный признак  
«+-» - признак проявляется не всегда  
«-» - признак отсутствует

**Приложение 4. Характеристика стадий течения инфекционного процесса при малярии**

Стадия инфекционного процесса	Сроки возникновения	Особенности проявления клинических и лабораторных признаков заболевания
<b>Стадия первичных малярийных приступов</b>	Начинается с момента истечения инкубации и появления начальных симптомов заболевания, завершается после затухания и купирования пароксизмальных приступов, характеризующих период разгара.	Определяются характерными признаками клинического течения соответствующих нозологических форм малярии
<b>Стадия рецидивного течения</b>	<b>Латентный период</b>	Основные клинические признаки малярии отсутствуют. Эритроцитарные формы развития плазмодиев могут быть обнаружены микроскопически только при паразитемии не ниже 5-50 паразитов в 1 мкл крови. Плазмодии, сохраняющиеся в клетках печени, паразитологически не выявляются.
	<b>Рецидив (эритроцитарный, экзоэритроцитарный; ранний, поздний)</b>	Как правило, степень выраженности клинических признаков несколько ниже, по сравнению с симптомами, возникающими во время первичных малярийных приступов. Малярийные пароксизмы не всегда достигают периодичности, характерной для соответствующих нозологических форм.

**Приложение 5. Клиническая классификация и сравнительная характеристика малярийных рецидивов**

Характеристики	Ранние	Поздние	
	Эритроцитарные	Эритроцитарные	Экзоэритроцитарные
<b>Сроки возникновения</b>	Не позднее 2 месяцев после завершения первичных малярийных приступов.	Более, чем через 2 месяца после завершения первичных малярийных приступов.	Обычно не ранее, чем через 3 месяца после завершения первичных малярийных приступов.
<b>Особенности происхождения</b>	Обусловлены усилением размножения эритроцитарных форм паразитов, сохранившихся в кровяном русле после купирования первичных малярийных приступов.		Обусловлены поступлением в кровь и размножением тканевых форм паразитов ( <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> ), длительно сохранившихся в клетках печени.
<b>Нозологические формы, в циклическом течении которых может наблюдаться та или иная разновидность рецидива</b>	Все нозологические формы.		Только трехдневная малярия (вивакс-малярия) и малярия типа трехдневной (овале-малярия).

**Приложение 6. Клиническая классификация малярии**

Нозологические формы	Клинические формы			Осложнения	
	По проявлениям	По степени тяжести	По течению		
1. Трехдневная малярия (вивакс-малярия) 2. Малярия типа трехдневной (овале-малярия) 3. Четырехдневная малярия 4. Тропическая малярия	1. Манифестная 2. Инаппарантная (бессимптомное паразитоносительство)	1. Легкая 2. Среднетяжелая 3. Тяжелая 4. Крайне тяжелая	1. Рецидивная 2. Нероцидивная	1. Типичная 2. Атипичная	1. Малярийная кома (церебральная форма малярии, инфекционно-токсическая энцефалопатия) 2. Инфекционно-токсический шок (алгид) 3. Гемоглинурийная лихорадка (острое почечное повреждение) 4. Вторичная гипохромная анемия 5. Отек легких 6. Малярийный гепатит 7. Разрыв селезенки

**Приложение 7. Характеристика клинических форм малярии (по степени тяжести)**

Клиническая форма (по степени тяжести)	Температура тела	Симптомы общей интоксикации	Осложнения	Паразитемия (количество паразитов в 1 мкл крови)	Уровень гемоглобина (г/л)	Количество эритроцитов ( $10^{12}/л$ )
<b>Легкая</b>	Не более 38°C	Слабость, недомогание, познабливание, общее состояние удовлетворительное, работоспособность может быть сохранена	Не развиваются	5-500	Более 130	Свыше 3,9
<b>Среднетяжелая</b>	39-40°C	Общая слабость, потрясающий озноб, пот, головная боль, тошнота, может быть рвота	Не развиваются	500-5000	70-115	2,5-3,9
<b>Тяжелая</b>	40-41°C	Сильная головная боль, тошнота, рвота, бред, нарушение сознания	Возможно развитие	5000-50000	50-70	1,5-2,5
<b>Крайне тяжелая</b>	39-41°C	Тяжелые нарушения со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, почек.	Развивается малярийная кома, инфекционно-токсический шок, гемоглобинурийная лихорадка и др.	5000–50000 и более	Не более 50	Не более 1,5

**Приложение 8. Краткая сравнительная характеристика клинического течения различных нозологических форм малярии у неиммунных лиц, не принимавших противомалярийные химиопрепараты**

ская	Длительность инкубационного периода и его особенности	Длительность начального периода и ранние симптомы заболевания	Период разгара и основные клинические признаки заболевания	Особенности периода выздоровления и развитие рецидивов	Исход заболевания	Общая длительность течения
ма-с-	10-20 дней, возможна длительная инкубация (6-15 месяцев), связанная со способностью <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> длительно сохраняться в клетках печени	3-7 дней, инициальная лихорадка непостоянная ремиттирующая или интермиттирующая	Характеризуется правильным чередованием малярийных пароксизмов с периодичностью через один день. Приступы могут продолжаться в течение 3-6 недель, затем они ослабевают с последующим исчезновением	При отсутствии лечения наступает латентный период с последующим развитием ранних и поздних рецидивов.	При отсутствии лечения наблюдается самопроизвольное выздоровление	2-4 года
а ия)						3-6 лет

зная	30-40 дней, при внутривенном заражении длительность инкубации от 5-7 дней до нескольких месяцев	Длительность неопределенная, инициальная лихорадка не характерна, продромальные явления слабо выражены или отсутствуют	Характеризуется четкой периодичностью малярийных приступов через 2 дня на 3-й. Приступы наблюдаются в течение 3-6 недель, после чего самостоятельно купируются.	При отсутствии адекватного лечения эритроцитарные стадии развития паразитов могут сохраняться в крови на протяжении нескольких десятков лет.	При отсутствии лечения наблюдается самопроизвольное выздоровление.	От 2 лет до нескольких лет
ма-	10-14 дней	1-5 дней, инициальная лихорадка постоянная или ремиттирующая без характерной периодичности пароксизмов	Характеризуется пароксизмами, не имеющими четкой периодичности. При нерациональном лечении возможно тяжелое и осложненное течение.	При неадекватном лечении возможно развитие ближних рецидивов.	В случаях тяжелого и осложненного течения при отсутствии лечения прогноз неблагоприятный	1-1,5 года

**Приложение 9. Дифференциальная диагностика коматозных состояний**

<b>Клинические и лабораторные признаки</b>	<b>Малярийная кома</b>	<b>Печеночная кома</b>	<b>Кома при гнойном менингите</b>	<b>Диабетическая кома</b>
<b>Температура тела</b>	Свыше 38,5°C	Ниже 38,5°C	Обычно выше 38,5°C	Нормальная
<b>Особенности кожи и слизистых</b>	Возможно появление желтушности и геморрагических высыпаний	Ярко выраженная желтушность, имеются геморрагии	Цвет обычный, возможны геморрагические высыпания (петехиальные, звездчатые)	Без особенностей
<b>Геморрагический синдром</b>	Могут возникать носовые и желудочные кровотечения	Наблюдаются носовые, желудочные и кишечные кровотечения	Возможны носовые и желудочные кровотечения	Не отмечается
<b>Тонус мышц</b>	Обычный или повышенный	Обычный	Отмечается ригидность затылочных мышц	Понижен
<b>Тонус глазных яблок</b>	Обычный	Обычный	Обычный	Снижен
<b>Дыхание</b>	Учащенное	Не учащенное, отмечается запах ацетона в выдыхаемом воздухе	Без особенностей	Глубокое Куссмаулевское дыхание, выдыхаемый воздух имеет ярко выраженный запах ацетона
<b>Размеры печени</b>	Увеличены	Резко уменьшены	Не изменены	Не изменены
<b>Менингеальные симптомы</b>	Слабо выражены	Отсутствуют	Ярко выражены	отсутствуют
<b>Протромбиновый индекс</b>	Более 40%	Менее 40%	Нормальный	Нормальный
<b>Концентрация сахара в крови</b>	Нормальная	Нормальная	Нормальная	Выше 6 ммоль/л
<b>Ацетон в моче</b>	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	имеется

<b>Особенности лик- вора</b>	Содержит до 10 клеток в 1 мкл	Без особеннос- тей	В 1 мкл содер- жатся тысячи кле- точных элемен- тов, повышено со- держание белка	Без особенностей
----------------------------------	----------------------------------	-----------------------	--	------------------

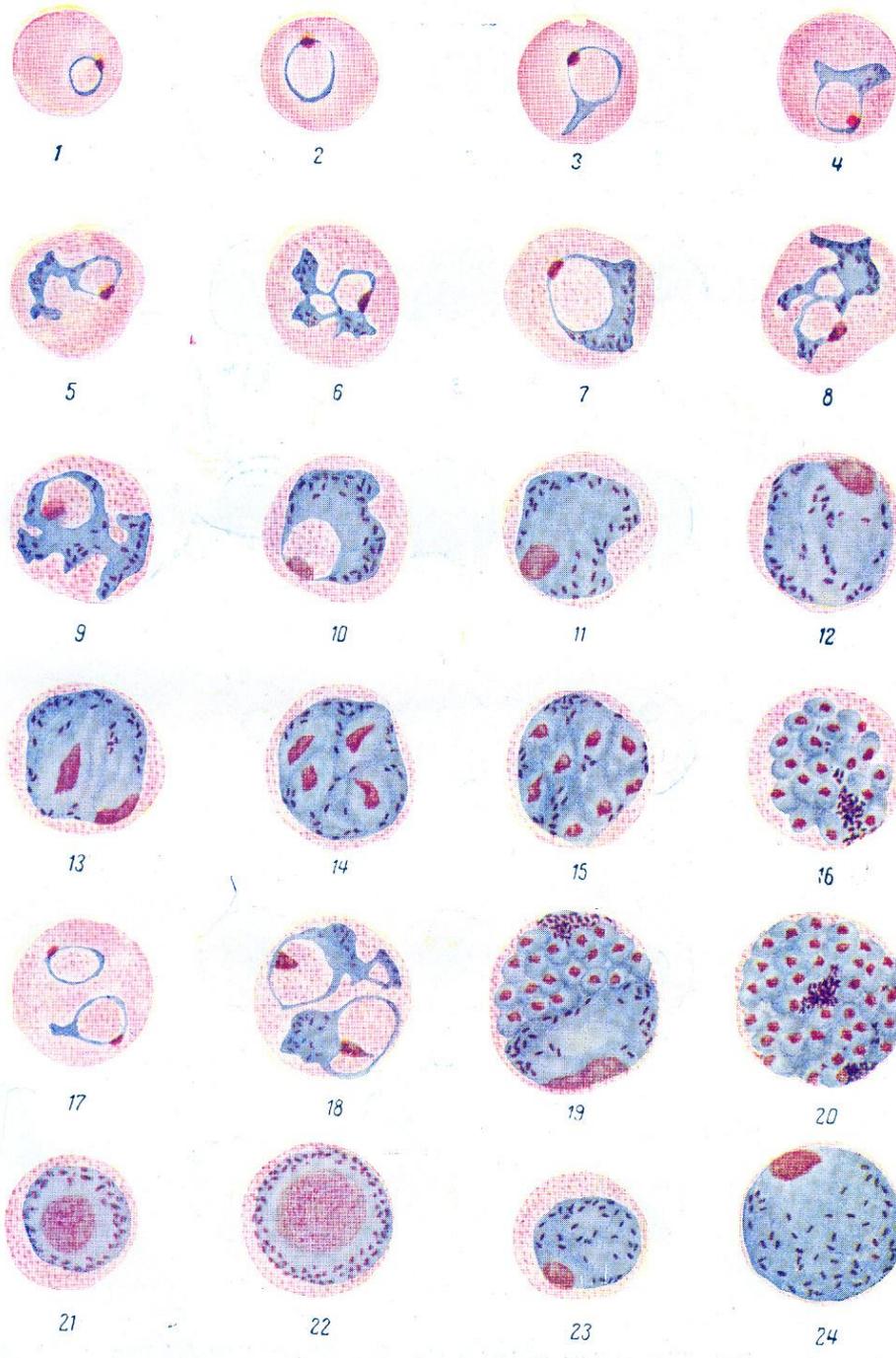
**Приложение 10. Сравнительная характеристика малярийных паразитов человека в «тонком мазке» (По В. Я. Подольяну и А. К. Шустрову)**

Возбудитель	<i>P. vivax</i>	<i>P. malariae</i>	<i>P. falciparum</i>	<i>P. ovale</i>
Продолжительность шизогонии	48 ч	72 ч	48 ч	48 ч
Стадии развития паразитов в периферической крови	Все стадии шизогонии и гамонты	Все стадии шизогонии и гамонты	Обычно только юные трофозоиты и гамонты. При коматозной малярии - все стадии шизогонии	Все стадии шизогонии и гамонты
Юные (кольцевидные) трофозоиты	Имеют форму перстня, размером около 1/3-1/2 диаметра эритроцита, Часто 2-3 паразита в одном эритроците	Такие же, как у <i>P. vivax</i> , в эритроците не более одного паразита	Мелкие кольца, размером 1/6-1/5 диаметра эритроцита, часто 2-3 паразита в одном эритроците	Такие же, как у <i>P. vivax</i> , ядро относительно крупное
Зрелые трофозоиты	Обычно неправильной, амебовидной формы, с одной или несколькими вакуолями, размером 1/3-1/2 диаметра эритроцита; пигмент золотистобурый, палочковидный, разбросан по всей цитоплазме. Нередко 2-3 трофозоита в эритроците.	Округлой или лентовидной формы, размером не более нормального эритроцита, пигмент в виде грубых округлых темнобурых глыбок, концентрируется преимущественно на противоположной от ядра стороне клетки. Вакуоль отсутствует.	В периферической крови встречаются лишь в виде исключения в тяжелых случаях коматозной малярии. Развитие происходит в капиллярах внутренних органов.	Сходны с трофозоитами <i>P. malariae</i> , но крупнее их, с относительно крупным ядром. Лентовидных форм не образуют.

<p>Развивающиеся (незрелые) шизонты</p>	<p>Округлой или овальной формы, занимают почти весь эритроцит. Пигмент в виде крупных гранул. Ядра неправильной угловатой формы, их количество от 2 до 16-18, в зависимости от степени зрелости шизонта.</p>	<p>По форме такие же, как у <i>P. vivax</i>, по размерам - более мелкие. Количество ядер от 2 до 6-12.</p>	<p>—</p>	<p>Имеют такую же форму, как и зрелые трофозоиты. Занимают примерно половину объема эритроцита. Ядра крупные, неправильной формы, их количество от 2 до 6-12, в зависимости от степени зрелости шизонта.</p>
<p>Зрелые шизонты</p>	<p>Состоят из 14-22 (обычно из 16-18) мерозоитов, расположенных беспорядочно в увеличенном эритроците. Пигмент располагается эксцентрично.</p>	<p>Состоят из 6-12 (чаще из 8) мерозоитов, часто расположенных правильно вокруг кучки пигмента («розетка») в не увеличенном эритроците.</p>	<p>—</p>	<p>Состоят из 4-12 (чаще из 8) мерозоитов, расположенных беспорядочно вокруг кучки пигмента в увеличенном эритроците.</p>
<p>Изменения эритроцитов</p>	<p>Пораженные эритроциты увеличиваются в размерах, обесцвечиваются, при соответствующей окраске наблюдается зернистость Шюффнера.</p>	<p>Пораженные эритроциты не изменены, зернистости не содержат.</p>	<p>Пораженные эритроциты не изменены, при соответствующей окраске наблюдается пятнистость Мауэра.</p>	<p>Пораженные эритроциты увеличиваются в размерах, обесцвечиваются, принимают овальную или фестончатую форму, при соответствующей окраске наблюдается зернистость Джеймса.</p>

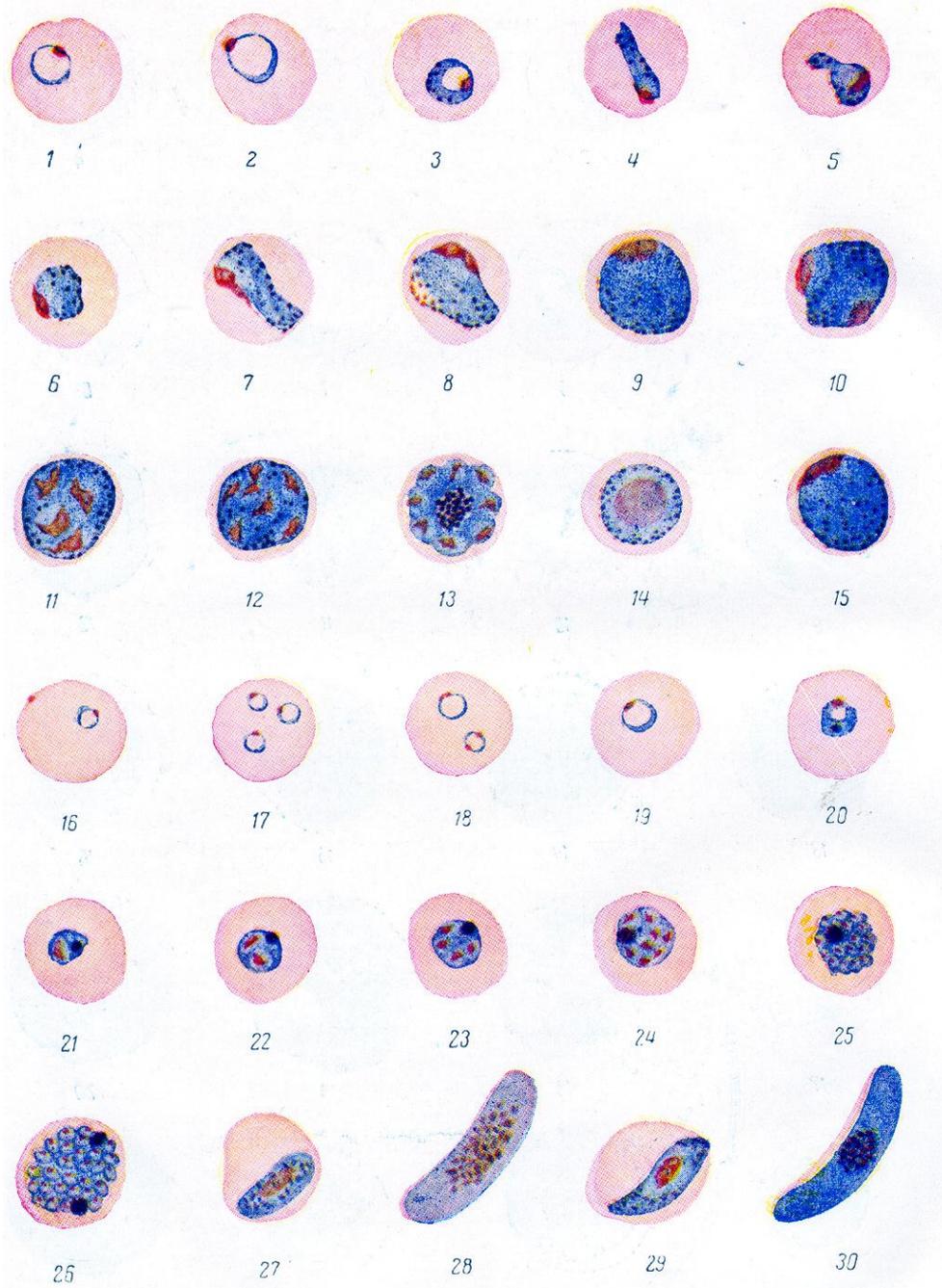
<p>Гамонты</p>	<p>Круглые, почти полностью заполняют увеличенный эритроцит. Женские гамонты с небольшим компактным ядром и интенсивно, окрашенной цитоплазмой, содержащей равномерно рассеянный палочковидный пигмент. Мужские гамонты с большим бледно-розовым ядром и серовато-голубой цитоплазмой вокруг него, пигмент рассеян по всей цитоплазме</p>	<p>Такие же, как у <i>P. vivax</i>, но не превышают размера нормального эритроцита. Пигмент в виде грубых округлых глыбок, коричневый у мужского гамонта и более темный - у женского</p>	<p>Полулунной формы. Женские гамонты вытянуты, узкие, с голубой цитоплазмой и компактным ядром в центре, окруженным слоем пигмента. Мужские гамонты более короткие (особенно молодые), с закругленными концами; цитоплазма розовато-серая, ядро бледно-розовое, большое, нечетко ограничено от цитоплазмы; пигмент рассеян по всей клетке</p>	<p>Такие же, как у <i>P. vivax</i></p>
----------------	---	--	---	--

**Приложение 11. Стадии развития *P. vivax* в мазке крови**



1-2, 17 – юные (кольцевидные) трофозоиты; 3-12, 18 – развивающиеся (амебовидные) трофозоиты; 9-12 – зрелые трофозоиты; 13-16, 19, 20 – развивающиеся (незрелые) шизонты; 21, 22 – микрогаметоциты; 23, 24 – макрогаметоциты.

**Приложение 12. Стадии развития *P. malariae* (1-15) и *P. falciparum* (16-30) в мазке крови**



1-2 – юные (кольцевидные трофозоиты); 3-5 – развивающиеся трофозоиты; 6-9 – зрелые трофозоиты; 10-12 – развивающиеся (незрелые) шизонты; 13 – зрелый шизонт; 14 – микрогаметоцит; 15 – макрогаметоцит;

16-19 – юные (кольцевидные трофозоиты); 20 – развивающийся трофозоит; 21 – зрелый трофозоит; 22-24 – развивающиеся (незрелые) шизонты; 25, 26 – зрелые шизонты; 27, 28 – микрогаметоциты; 29, 30 – макрогаметоциты.

**Приложение 13. Схема ориентировочного определения уровня паразитемии**

Уровень паразитемии	Количество паразитов в 1 мкл крови	Результат просмотра 100 полей зрения препарата крови «толстая капля» (объектив ×90, окуляр ×7)
+++++	50000 и более	В каждом поле зрения содержится 100 и более паразитов
++++	5000 - 50000	В каждом поле зрения содержится от 10 до 100 паразитов
+++	500-5000	В каждом поле зрения содержится от 1 до 10 паразитов
++	50-500	В 100 полях зрения обнаруживаются от 10 до 100 паразитов
+	5-50	В 100 полях зрения обнаруживаются от 1 до 10 паразитов

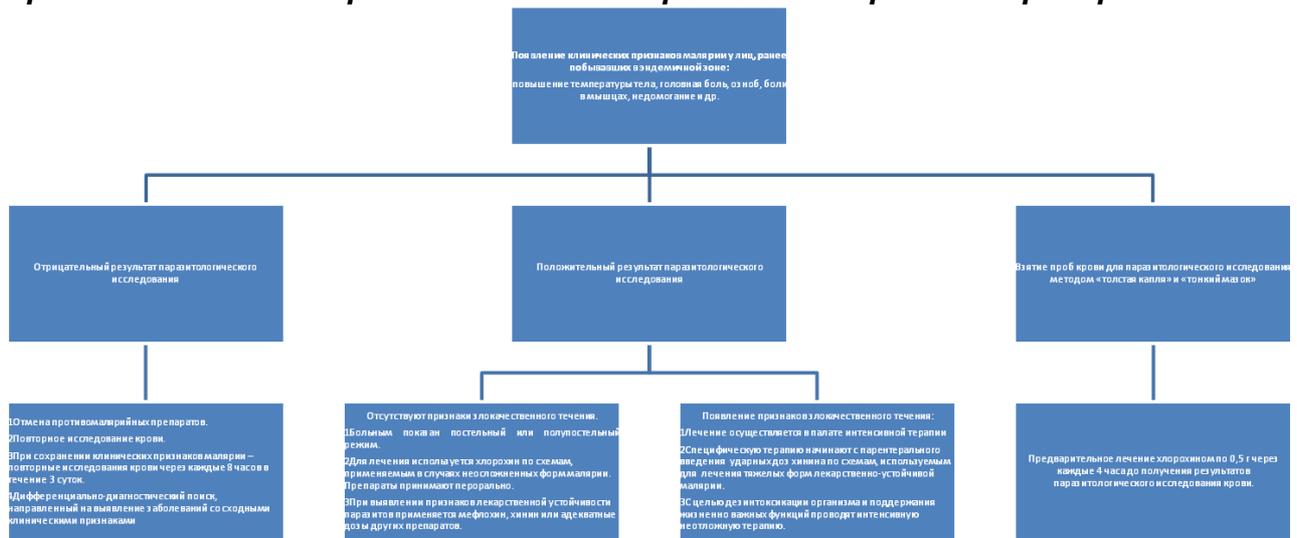
**Приложение 14. Классификация противомаларийных препаратов по химическому составу**

№ п/п	Группа химических соединений	Названия препаратов
1	4-хинолинметанолаы	Хинин, хинидин, мефлохин
2	4-аминохинолины	Хлорохин, амодиахин
3	Сульфоны и сульфамиды	Дапсон, сульфадоксин, сульфален, триметоприм
4	Бигуаниды и диаминопиридины	Прогуанил, пириметамин
5	8-аминохинолины	Примахин
6	Антибиотики	Тетрациклин, доксициклин, клиндамицин, азитромицин
7	«Артемизины» - препараты китайской полыни	Артемизинин, артемелер, артесунат
8	Нафтохиноны	Атоваквон

**Приложение 15. Степени устойчивости малярийных плазмодиев к воздействию лекарственных препаратов**

Реакция паразитов на введение лекарственного препарата	Степени лекарственной устойчивости <i>P. falciparum</i>	Динамика уровня паразитемии на фоне специфического лечения	
<p>Полная чувствительность <i>Паразиты перестают размножаться или погибают под действием обычных доз лекарственных препаратов</i></p>		<p>Начиная с первого дня лечения, паразитемия прогрессивно снижается. Паразиты исчезают из крови в течение семи дней. Заболевание не рецидивирует.</p>	
<p>Лекарственная устойчивость <i>Обычные дозы лекарственных препаратов не обеспечивают освобождение крови от паразитов и не предотвращают рецидивов заболевания</i></p>	<p>Относительная лекарственная устойчивость <i>Паразиты перестают размножаться или погибают только под действием повышенных доз лекарственного препарата</i></p>	<p>1-я степень (R-I)</p>	<p>После завершения лечения паразиты в крови микроскопически не выявляются. Однако в организме сохраняются единичные плазмодии, размножение которых приводит к возникновению близких рецидивов заболевания.</p>
	<p>Абсолютная лекарственная устойчивость <i>Максимальные дозы лекарственного препарата, не обеспечивают освобождение крови от паразитов и не предотвращают рецидивов заболевания</i></p>	<p>2-я степень (R-II)</p>	<p>Проведенное лечение способствует значительному снижению уровня паразитемии, но не обеспечивает полного освобождения крови от возбудителей. В крови обнаруживаются единичные плазмодии.</p>
		<p>3-я степень (R-III)</p>	<p>Лекарственное воздействие не влияет на уровень паразитемии. В некоторых случаях наблюдается нарастание численности паразитов.</p>

## Приложение 16. Алгоритм назначения противомалярийных препаратов



**Приложение 17. Характеристика комаров *Anopheles*, распространенных на территории СНГ**

<b>Вид</b>	<b>Особенности жизнедеятельности взрослых комаров и их взаимоотношения с человеком</b>	<b>Особенности водных стадий развития комаров</b>	<b>Сезонная активность</b>
<i>An.maculipennis</i>	Взрослые комары – эндофилы, нападают на человека как внутри, так и вне помещений. Самки зимуют в холодных местах, но могут питаться кровью на протяжении всей зимы.	Для яйцекладки используются водоемы с проточной, реже стоячей водой, в поймах и руслах горных рек.	Диапауза длится 1-2 месяца, в горных районах до 7-8 месяцев
<i>An.sacharovi</i>	Живут только на открытом воздухе, но на человека могут нападать и внутри помещений. Очень теплолюбивы, чувствительны к недостатку влаги, дневок не образуют, преимущественно питаются кровью животных.	Предпочитают водоемы, в которых присутствует растительность: каналы со стоячей водой, заболоченности, прибрежная полоса прудов и озер.	Продолжительность диапаузы составляет 4-6 месяцев, с сентября по февраль. Могут зимовать в присутствии прокормителей, обеспечивая внутридомовую передачу малярийных паразитов в межэпидемический сезон.

<i>An.martinius</i>	Имаго – теплолюбивы. Питаются в основном на животных, реже кровью человека. Нападают как внутри, так и вне помещений.	Развитие водных стадий происходит в хорошо прогреваемых водоемах: фильтрационные лужи, канавы со стоячей водой, рисовые поля.	Зимуют только в состоянии диапаузы, которая продолжается 4-6 месяцев, с сентября по февраль.
<i>An.hyrcanus</i>	Экзофилы, на дневки устраиваются в траве, в кустах, в трещинах глинобитных заборов. Нападают на человека на открытом воздухе, реже внутри помещений.	Развитие происходит при температуре воды 25-30 <sup>0</sup> С. В северных регионах яйцекладка осуществляется в наиболее прогреваемые солнцем водоемы. В южных регионах – в наиболее затененные.	Зимуют в природных убежищах: трещины в земле, заросли тростника, кусты. Диапауза длится, начиная с сентября-октября, на протяжении 5-6 месяцев.
<i>An.superpictus</i>	Резко выраженные эндофилы, устойчивы к недостатку влажности. На прокормителя нападают преимущественно внутри помещений. В поисках добычи способны перелетать на большие расстояния.	Личинки обитают в мелких галечных водоемах с медленным течением, в руслах горных рек. Предпочитают воду, богатую солями кальция, в которой присутствуют нитчатые водоросли.	Зимуют обычно в помещениях рядом с домашними животными. Могут проявлять активность в течение всей зимы. Продолжительность диапаузы 6-7 месяцев, с сентября-октября по март-апрель.

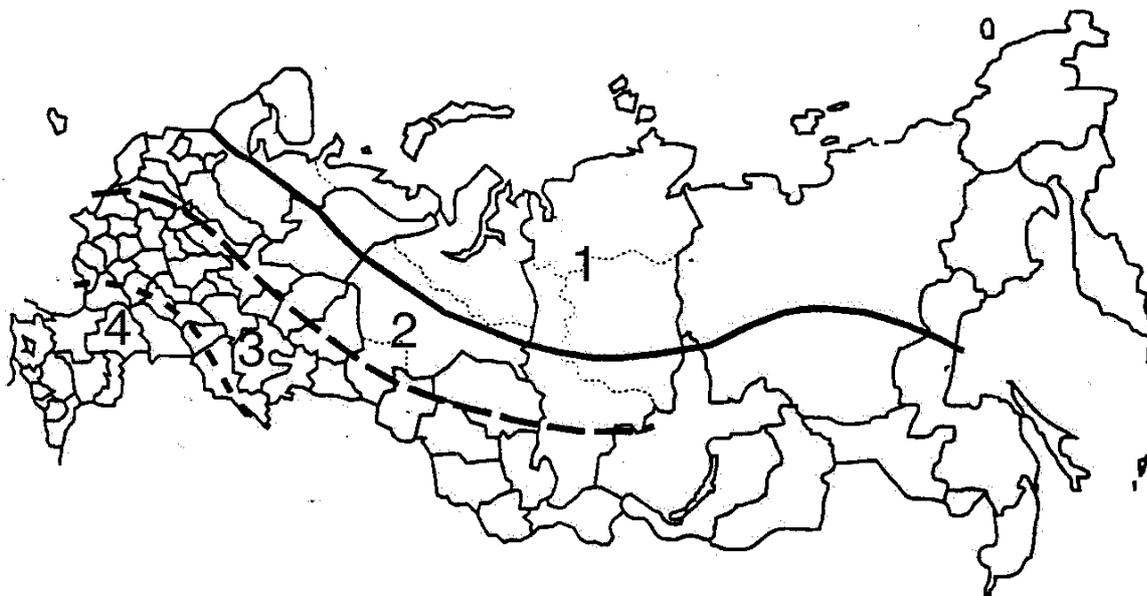
<i>An.pulcherrimus</i>	<p>Приспособлены к жизни в условиях жаркого пустынного климата. Дневки могут проводить под навесами для скота, в хлевах. В траве, кустах, ямах. Обычно обитает на территории поселков</p>	<p>Личинки развиваются в хорошо прогреваемых стоячих водоемах с густой водной растительностью. Могут развиваться на рисовых полях, а также в воде с большим содержанием азотистых веществ.</p>	<p>Комары появляются в массовом количестве в июне. Наибольшая численность наблюдается в июле-сентябре. Зимуют преимущественно на стадии личинки в стоячих непромерзаемых водоемах.</p>
<i>An.messeae</i>	<p>Чувствительны к недостатку влажности. Самки – эндофилы, обитают в хлевах, сараях, жилых помещениях. Основными прокормителями служат сельскохозяйственные животные, реже человек.</p>	<p>Личинки обитают на равнинах в стоячих пресных, заросших растениями водоемах. Развитие происходит при температуре воды более 5<sup>0</sup>С. Чувствительны к загрязнению воды.</p>	<p>Самки зимуют только в состоянии диапаузы, в холодных помещениях, вдали от прокормителей. В условиях Московской области активность комаров наблюдается, начиная с конца апреля по август.</p>
<i>An.atroparvus</i>	<p>Предпочитают умеренный климат. В качестве прокормителей используют животных и людей. Эндофилы, нападают как внутри, так и вне помещений</p>	<p>Личинки развиваются в стоячих водоемах со слабосоленой водой и водной растительностью.</p>	<p>Зимуют обычно в теплых помещениях, изредка питаются кровью животных или человека. Диапауза, как правило, продолжается с августа по апрель-май.</p>

<i>An.beklemishevi</i>	Чувствительны к недостатку влажности. Самки – эндофилы, обитают в хлевах, сараях, жилых помещениях. Основными прокормителями служат сельскохозяйственные животные, реже человек.	Личинки обитают на равнинах в стоячих пресных, заросших растениями водоемах. Развитие происходит при температуре воды более 5 <sup>0</sup> С. Чувствительны к загрязнению воды.	Самки зимуют только в состоянии диапаузы, в холодных помещениях, вдали от прокормителей. В условиях Московской области активность комаров наблюдается, начиная с конца апреля по август.
<i>An.claviger</i>	Для мест обитания выбирают влажные места. Дневки проводят в траве. Нападают на прокормителей, как правило, вблизи мест выплода. Слабо связаны с человеком. Нападают чаще на открытом воздухе, в помещения проникают редко.	Личинки устойчивы к холодной температуре, обитают в родниковых водоемах, питаемых грунтовыми водами. Не нуждаются в присутствии водной растительности.	Зимуют преимущественно на стадии личинок, на дне водоемов. Наибольшая численность комаров наблюдается в мае-июне, а также в сентябре-ноябре.
<i>An.plumbeus</i>	Экзофилы, влаголюбивы, плохо переносят высушивание. Обитают на открытой местности, дневки проводят в дуплах деревьев, на склонах оврагов, в колодцах и ямах. На прокормителя нападают как на открытом воздухе, так и внутри помещений.	Выплод преимущественно происходит в дуплах деревьев (бук, ясень, граб). Откладка яиц может происходить в колодцы, цистерны, и другие искусственные водохранилища с твердыми стенками.	Зимуют на стадии личинки, в случаях значительного снижения температуры воздуха – на стадии яйца.

**Приложение 18. Продолжительность спорогонии (количество суток) для различных видов малярийных плазмодиев (По Б.П.Николаеву)**

Вид возбудителя	Среднесуточная температура воздуха (°С)													
	16-17	17-18	18-19	19-20	20-21	21-22	22-23	24	25	26	27	28	29	30
<i>P. vivax</i>	45	32	26	22	19	16	13	11	10	9	8	7	6,5	6,5
<i>P. falciparum</i>				26	-	20	16	14	12	11	10	9	8	8
<i>P. malariae</i>								18	16					

**Приложение 19. Малярийные зоны на территории России (по Н.К. Шипициной)**



- 1 – Немаларийная зона
- 2 – Зона потенциально неустойчивой малярии (зона эпидемической малярии)
- 3, 4 – Зона потенциально устойчивой малярии (зона эндемичной малярии)
- 3 – Северная подзона устойчивой малярии
- 4 – Южная подзона устойчивой малярии

**Приложение 20. Проведение основных противомалярийных мероприятий**

Наименование мероприятий	Профилактические	По эпидпоказаниям	
	В потенциальных очагах		В активных очагах
	при отсутствии случаев малярии	при появлении случаев малярии	
<b>I. Лечебно-профилактические</b>			
<b>1. Выявление больных малярией</b>			
активный метод	-	+	+
пассивный метод	+	+	+
<b>2. Предварительное лечение лихорадящих лиц</b>	-	-	+
<b>3. Радикальное лечение больных и паразитоносителей</b>	-	+	+
<b>4. Эпидемиологическое обследование очага</b>	-	+	+
<b>5. Химиофилактика</b>	-	-	+
<b>6. Проверка достоверности отсутствия малярии</b>	+	+	-
<b>II. Противокомариные (включая энтомологические наблюдения)</b>			
<b>1. Учет численности переносчиков</b>	+	+	+
<b>2. Определение сезона эффективной заражаемости комаров и сезона передачи малярии</b>	+	+	+
<b>3. Наблюдение за местами выплода и динамикой их площадей</b>	+	+	+
<b>4. Предупреждение образования анофелогенных водоемов и сокращение площади существующих</b>	+	+	+
<b>5. Защита от укусов комаров</b>	-	+	+
<b>6. Обработка помещений инсектицидами</b>	-	-	+

7. Обработка водоёмов ларвицидами	-	+	+
III. Подготовка кадров	+	+	+
IV. Санитарно-просветительная работа	-	+	+

**Приложение 21. Характеристика инсектицидов, разрешенных МЗ РФ для уничтожения комаров в жилых помещениях**

Химическая группа	Инсектицид	Форма выпуска	Доза препарата (количество граммов активно действующего вещества на 1 м <sup>2</sup> поверхности)	Длительность действия (месяцы)	Механизм действия
Фосфорорганические соединения	Малатион (карбофос)	50% концентрированная эмульсия	2	2-3	Контактный
	Пиримифосметил (актеллик)	50% концентрированная эмульсия	1-2	2-3	Контактный, воздушный
	Фенитроцион (метатион, сумитион)	50% концентрированная эмульсия, 20% микрокапсулы	2	3-6	Контактный, воздушный
Карбаматы	Пропоксур (байгон)	20% смачивающийся порошок	1-2	3-6	Контактный, воздушный
Синтетические пиретроиды	Дельтаметрин (К-отрин, цислин)	2,5% флоу (сметанобразная форма), 1,5% концентрированная эмульсия	0,1-0,3	3-6	Контактный
	Перметрин (абуш, анометрин, висметрин, талкорд)	25% смачивающийся порошок или концентрированная эмульсия	0,5	2-3	Контактный
	Циперметрин (цимбуш, арриво, фьюри, форан, сипаз)	25% концентрированная эмульсия, 10% концентрат водной суспензии, 10% флоу	0,5	3-4	Контактный
	Цифлутрин (зольфак)	5% или 10% микрокапсулированный препарат	0,02-0,05	3-6	контактный

**Приложение 22. Характеристика инсектицидов, рекомендуемых для ларвицидной обработки анофелогенных водоемов**

Химическая группа	Инсектицид	Форма выпуска	Доза препарата (количество граммов активно действующего вещества на 1 га поверхности)	Длительность действия (недели)
Фосфорорганические соединения	Малатион (карбофос)	50% концентрированная эмульсия или 40% смачивающийся порошок	100-150	2-4
	Фенитротион (метатион, сумитион)	50% концентрированная эмульсия или 40% смачивающийся порошок	100-150	2-4
	Абат (дифос, темефос)	50% концентрированная эмульсия или 40% смачивающийся порошок	56-112	2-4
	Фентион (байтекс, сульфидофос)	50% концентрированная эмульсия или 40% смачивающийся порошок	22-112	2-4

**Приложение 23. Цветная реакция Дилл-Глазго для определения хлорохина (делагила) в моче**

**Приготовление индикатора:**

В сухую стеклянную посуду с притертой пробкой вносят 50 мг эозина (желтого) водорастворимого. Добавляют 100 мл хлороформа и 1 мл однонормального раствора соляной кислоты. Смесь встряхивают в течение нескольких минут до окрашивания хлороформа в желтый цвет. Затем хлороформ отделяют и переносят в бутылку из темного стекла.

**Постановка реакции:**

В пробирку к 2 мл мочи добавляют 10 капель индикатора и тщательно встряхивают до получения мелкодисперсной суспензии. При наличии в моче хлорохина желтая окраска индикатора, находящегося на дне пробирки, переходит фиолетово-красную окраску различной интенсивности (положительная реакция).