

Малярия. Узнать заново. Заметки российского врача в Африке

Е. А. Темникова

Резюме. Последние десятилетия в Российской Федерации регистрируется незначительное количество случаев завозной малярии. Это приводит к тому, что практические врачи теряют навыки распознавания этого заболевания и в случаях контакта с больными малярией допускают много ошибок. В странах Африки, напротив, в силу широкой распространенности малярии существует тенденция рассматривать любые симптомы у лиц с положительным тестом на эту патологию как ее признаки без дифференциального диагноза с другими возможными заболеваниями. Клинические проявления малярии неспецифичны, в процесс вовлекаются разные системы, к тому же разные типы малярийных плазмодиев могут вызывать различные изменения. Наиболее изучены при малярии гематологические нарушения, патология почек, центральной нервной системы, респираторные осложнения. Все они могут возникать как при неосложненной, так и при тяжелой малярии в различные периоды заболевания. Клинические проявления малярии различаются у иммунных и неиммунных лиц. В последнем случае симптомы могут появиться при более низком уровне паразитемии, чаще регистрируется тяжелая малярия, выше летальность. Диагноз малярии обязательно должен быть подтвержден выявлением паразитемии. В России для этого используется микроскопическое исследование препарата крови, за рубежом допускается применение иммунологических (экспресс-тесты) и молекулярно-биологических методов. Однако лабораторное исследование не выявляет стадии развития паразита в печени и может давать отрицательные или сомнительные результаты при низком уровне паразитемии, поэтому при наличии клинического подозрения его необходимо повторять. Для улучшения диагностики малярии необходима постоянная настороженность в отношении нее и тщательный сбор эпидемиологического анамнеза пациента. В эндемичных районах с высоким уровнем бессимптомной паразитемии вновь возникшие симптомы следует относить к малярии после исключения других причин для них. В неэндемичных, как, например, Российская Федерация, при соответствующем анамнезе (даже у лиц, посещавших районы возможного заражения несколько лет назад) необходимо в первую очередь исключать малярию.

Российская Федерация в настоящее время не относится к числу стран, эндемичных по малярии. Все зарегистрированные за последние годы случаи заболевания являются завозными, а их количество настолько мало (в среднем около 100 в год на всю страну) [1, 2], что вероятность встретиться с больным малярией у подавляющего большинства практикующих врачей сведена к минимуму. До приезда в Танзанию я не только ни разу не видела пациента с малярией, но даже не слышала о случаях ее диагностики от коллег по месту работы. Возможно поэтому, увидев, наконец, малярию в Африке, я осознала, что очень многое не понимаю. Видимо, не понимаю не только я, так как, по опубликованным данным анализа историй болезни пациентов с малярией, отечественные врачи допускают ошибки в диагностике почти у половины больных. Причем неправильные диагнозы выставляются не только на догоспитальном этапе, но даже в специализированных инфекционных стационарах [2-4]. Не стоит думать, что это российский вопрос. В США, где элиминация малярии была достигнута давно, проблему распознавания болезни описывают так: «...неправильный диагноз у пациентов с завозной малярией является обычным явлением в учреждениях первичной медико-санитарной и неотложной помощи, особенно среди детей» [5, 6]. С другой стороны, ситуация, когда любые симптомы со стороны практически всех систем трактовались местными врачами в госпиталях Дар-эс-Салама исключительно как проявления малярии, тоже настораживала. Так возникла необходимость найти и кратко записать современную, понятную для практикующего терапевта информацию по вопросам клинической диагностики малярии.

Термином «малярия» обозначают группу трансмиссивных инфекций, вызываемых простейшими рода *Plasmodium* (*P.*), которые передаются человеку через укусы инфицированных самок комаров вида *Anopheles*. Описаны случаи заражения людей шестью из более чем 100 известных видов малярийных плазмодиев (МП): *P. vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale wallickeri* и *P. ovale curtisi*, *P. knowlesi*, причем в эндемичных районах возможна их сочетанная инвазия [7, 8]. В организме человека (промежуточного хозяина) происходят лишь несколько этапов из сложного жизненного цикла МП. Поступая со слюной комаров в ранку на коже, паразиты с помощью целого ряда биохимических процессов запускают «миграционный режим», который позволяет им за один-три часа из места укуса достигнуть кровеносного сосуда, проникнуть в него и попасть в кровоток. Не попавшие в кровеносный сосуд паразиты уничтожаются иммунной системой хозяина и выводятся через лимфатические сосуды. Достигшие – с током крови очень быстро оказываются в синусах печени, преодолевают с помощью специфических белков барьер из клеток Купфера, переходят при контакте с гепатоцитами в «инвазивный режим» и внедряются в них. Наступает этап тканевой, или экзоэритроцитарной, шизогонии (бесполого развития), во время которого плазмодии трансформируются и многократно делятся, образуя до 10 000-40 000 везикул, заполненных одноядерными формами (мерозоитами). Продолжительность этой стадии может варьировать у различных типов плазмодиев от 5 до 14 дней, а у возбудителей трехдневной и трехдневной овале-малярии (*P. vivax*, *P. ovale wallickeri* и *P. ovale curtisi*) может растягиваться и до нескольких лет. Столь длительный период тканевой шизогонии у последних обусловлен наличием, кроме обычной, быстро трансформирующейся в печени популяции паразитов,

дополнительной группы латентных или «спящих» форм (гипнозоитов), которые активируются через определенные промежутки времени (до 6-14 месяцев и более) [7, 9, 10]. Какие-либо клинические проявления во время развития паразита в печени отсутствуют, и обнаружить его доступными лабораторными методами невозможно. Первые симптомы малярийной инфекции могут появляться только с момента разрыва пораженной печеночной клетки и выброса мерозоитов в печеночный кровоток, хотя для подавляющего большинства пациентов и это событие остается незамеченным [8, 9].

В крови мерозоиты с помощью особого многоступенчатого, но очень быстрого (всего пара минут) механизма внедряются в эритроциты. Начинается этап эритроцитарной шизогонии с циклическим развитием паразитов: изменение морфологии и множественное деление с образованием мерозоитов внутри эритроцитов; последующее разрушение мембраны красных кровяных клеток и высвобождение в кровь, где МП получают доступ в новые эритроциты хозяина. Постепенно уровень паразитемии в крови нарастает, достигая порога, достаточного для возникновения лихорадочной реакции и других клинических симптомов развернутой стадии, или стадии разгара малярии [8, 10]. Нужно четко понимать, что если можно было бы оценить всех инфицированных лиц в мире, то симптомы малярии регистрировались бы лишь у небольшой части. Это связано с тем, что, с одной стороны, не все морфологические стадии развития паразита внутри человека вызывают клиническую картину, а, с другой, клинические проявления заболевания человека являются результатом взаимодействия заранее запрограммированной биологии паразита и патофизиологической реакции пациента, на которое могут повлиять генетическое разнообразие ключевых белков паразитов, коинфекции, сопутствующие заболевания, тип лечения, человеческий полиморфизм (например, наличие специфических изменений гемоглобина) и факторы окружающей среды [9, 11]. В эндемичных районах люди контактируют с инфицированными комарами ежедневно, начиная с раннего детского возраста, поэтому почти у всего населения имеются эпизоды повторных заражений и постепенно формируется иммунитет, контролирующий паразита в организме, что приводит к бессимптомному течению заболевания и уменьшению риска развития тяжелых форм малярии при новых инвазиях у значительной части взрослых людей [12, 13]. Но стойкое бессимптомное носительство паразитов в этих регионах уменьшает и диагностическую значимость положительных результатов тестов на наличие малярии, так как и лихорадка, и другие симптомы у носителя с положительными результатами тестов могут быть обусловлены не собственно малярией, а другими заболеваниями [12]. Неиммунные к малярии лица, прибывшие в очаг малярии или кратковременно находившиеся там, напротив, чаще имеют клинически тяжелые формы малярии с различными осложнениями, особенно при задержке или отсутствии специфической терапии. Для них же более вероятно наличие неспецифических клинических проявлений в продромальный период (он соответствует времени первичного накопления плазмодиев в крови до уровня, достаточного для возникновения типичной лихорадочной реакции). При низкой паразитемии в этих случаях обнаружить плазмодии в крови с помощью микроскопии невозможно, а симптомы малярии часто напоминают острые респираторные заболевания либо легкую форму кишечной инфекции: общая слабость и быстрая утомляемость, познабливание, субфебрилитет, ломота в суставах, миалгии, снижение аппетита, головная боль, возможны тошнота, рвота, диарея, редко иктеричность склер и боли в правом подреберье. Иногда уже в это время появляется инициальная лихорадка продолжительностью от 2 до 5 дней [14, 15].

Стадия разгара болезни начинается после достижения порогового уровня паразитемии и характеризуется появлением пароксизмов лихорадки, многократно описанных как в специальной, так и художественной литературе. Однако классическая, хорошо известная отечественным практическим докторам периодичность приступов лихорадки, обусловленная фиксированной продолжительностью этапа развития плазмодиев в эритроцитах, отсутствует при одновременном заражении несколькими видами плазмодиев и в случае инфицирования *P. falciparum* (возбудителем тропической малярии). Последнее связано с тем, что при тропической малярии в крови развиваются несколько субпопуляций паразита с разной продолжительностью эритроцитарного цикла. Лихорадка и другие симптомы малярии могут отсутствовать при заражении *P. malariae* из-за его способности существенно не увеличивать численность своей микропопуляции в крови хозяина на протяжении нескольких лет. Симптомы малярии и в этот период остаются неспецифическими и помимо лихорадки могут включать недомогание, слабость, желудочно-кишечные расстройства (тошноту, рвоту, диарею), неврологические жалобы (головокружение, спутанность сознания, дезориентацию, головную боль), боль в спине, миалгию, озноб, кашель. При обследовании пациента определяются спленомегалия и гепатомегалия, нормохромная и нормоцитарная анемия, тромбоцитопения; возможны гипогликемия, легочная или почечная дисфункции и неврологические изменения. Набор симптомов может существенно различаться в зависимости от вида плазмодия, уровня паразитемии и иммунного статуса пациента, коморбидной патологии [7, 8, 15]. Неосложненная малярия определяется как наличие симптомов (включая лихорадку) без клинических или лабораторных признаков, подтверждающих дисфункцию жизненно важных органов и/или тяжелое течение заболевания [11, 16]. Активация механизмов иммунной защиты при неосложненной малярии приводит к тому, что даже при отсутствии медикаментозного лечения уровень паразитемии постепенно снижается (соответственно, паразиты могут при их низком уровне в крови не определяться в мазках крови, несмотря на сохранение опасности их передачи), а затем со временем происходит полное освобождение макроорганизма от возбудителей. Интенсивность проявлений болезни также понемногу уменьшается, хотя выраженный астенический синдром остается еще долгое время даже после выздоровления. Длительность естественного течения инфекционного процесса при неосложненной малярии может составлять до 6 лет при трехдневной малярии и несколько десятилетий при четырехдневной

малярии (возбудитель – *P. malariae*). При своевременном применении современных противомалярийных средств (комбинированные методы лечения на основе артемизинина) неосложненная малярия эффективно лечится за несколько дней [8-10].

Большинство случаев тяжелой и осложненной малярии связаны с заражением *P. falciparum*, но и *P. vivax*, и *P. knowlesi* (возбудитель зоонозной knowlesi-малярии) тоже вызывают тяжелые поражения и приводят к смерти пациентов. Существуют различные модификации критериев тяжелой малярии, предлагаемые ВОЗ для оценки в практических целях, эпидемиологических и научных проектах. В любом случае необходимы доказательства паразитемии в сочетании с одним или несколькими клиническими или лабораторными признаками при отсутствии какой-либо другой подтвержденной причины их наличия. При первом контакте с пациентом до получения результатов лабораторного и инструментального обследования для немедленного выбора тактики лечения удобна «Краткая клиническая классификация тяжелой малярии у постели больного» (табл.). При любом сомнении в степени тяжести экспертами ВОЗ предлагается рассматривать малярию как тяжелую [17]. Чаще всего при тяжелой малярии преобладают три синдрома, возникающих по отдельности или в сочетании: тяжелая анемия, церебральная малярия и респираторный дистресс-синдром, хотя возможны и печеночные, почечные, сосудистые и другие проявления [7, 18].

Таблица Краткая клиническая классификация тяжелой малярии у взрослых для оценки у постели больного
Группа 1 • Пациенты с повышенным риском немедленной смерти, которым требуются парентеральные противомалярийные препараты и соответствующая поддерживающая терапия • Пациенты, находящиеся в пространии (т. е. не способны сидеть или пить) или с выраженной общей слабостью. Выделяют четыре подгруппы с нарастанием степени тяжести: ✓ в пространии, но полном сознании ✓ в пространии с нарушением сознания, но без глубокой комы (оценка по шкале комы Глазго (ШКГ) > 11) ✓ спутанность сознания и ажитация (ШКГ > 11) ✓ кома (неспособность локализовать болевой раздражитель) (ШКГ < 11) • Пациенты с респираторным дистрессом (респираторным ацидозом): ✓ легкий – постоянно раздуваются крылья носа и/или умеренное втягивание межреберных промежутков при дыхании (рецессия) ✓ тяжелый – наличие либо выраженной рецессии в нижних отделах грудной клетки, либо глубокого (ацидотического) дыхания • Пациенты с шоком (гипотензия: систолическое АД < 80 мм рт. ст.) • Пациенты с анурией • Пациенты со значимым кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта
Группа 2 • Пациенты без признаков, описанных в группе 1, которые могут лечиться пероральными противомалярийными препаратами, но нуждаются в наблюдении из-за риска клинического ухудшения. В эту группу входят пациенты с любым из следующих признаков: ✓ Гемоглобин < 70 г / л или гематокрит < 20% ✓ Один или несколько эпизодов судорог за 24 часа ✓ Гемоглобинурия ✓ Желтуха
Группа 3 • Пациенты, требующие парентеральной терапии из-за постоянной рвоты, но без указанных выше для групп 1 и 2 клинических и лабораторных проявлений

Тяжелые, urgentные осложнения малярии детально описаны в различных публикациях по теме [8, 10, 17], но понятной и доступной терапевту русскоязычной информации о клинической картине изменений различных систем при малярии оказалось не так много. В то же время гематологические, респираторные, неврологические, метаболические и почечные проявления осложненной и неосложненной малярии подробно описаны в зарубежных публикациях.

Гематологические проявления малярии включают не только (и не столько) изменения инвазированных эритроцитов, но и другие нарушения, ведущие к тяжелой анемии, сдвигам в процессах коагуляции, функциональным и количественным изменениям лейкоцитов, патологии селезенки. Тяжелая малярийная анемия более характерна для тропической анемии, так как *P. falciparum* поражает эритроциты на всех стадиях развития, в

то время как другие плазмодии внедряются преимущественно в их отдельные популяции (*P. vivax* и *P. ovale* – в ретикулоциты, *P. malariae* – в более зрелые формы). У малярийной анемии сложный и многофакторный патогенез, а снижение уровня гематокрита не всегда коррелирует со степенью паразитемии и намного превышает при тяжелой малярии то, что можно было бы объяснить разрушением только инфицированных эритроцитов. До 90% потерь клеток красной крови в острый период малярии связано с сокращением продолжительности жизни и гемолизом неинвазированных эритроцитов [19]. Механизмы, лежащие в основе этого явления, до конца не ясны. Вероятно, играет роль повышенное количество гемозоина (побочного продукта внутриэритроцитарного разрушения гемоглобина малярийными плазмодиями), который может ускорять процессы старения эритроцитов и формирование аутоантител к пораженным эритроцитам, которые запускают фагоцитоз не только поврежденных, но и неизмененных эритроцитов. Кроме этого при тяжелой форме малярии, вызванной *P. falciparum* или *P. knowlesi*, у всей популяции эритроцитов за счет изменения характеристик мембраны снижается способность к деформации, что приводит к их повышенному разрушению в селезенке. Наконец, при малярии за счет повышенной продукции медиаторов воспаления и цитотоксического влияния гемозоина снижается активность эритропоэза, причем, поскольку дизэритропоэз при острых проявлениях малярии нарастает постепенно и сохраняется в течение нескольких дней или недель даже после начала терапии, снижение уровня гемоглобина отстает от начала клинической симптоматики и может продолжаться даже на фоне адекватной терапии. Отражением нарушений эритропоэза является низкий уровень ретикулоцитов крови при малярии [13, 19, 20].

Одно из самых частых проявлений тяжелой малярии – тромбоцитопения, ее выявляют у 50-80% пациентов. Предполагается несколько механизмов снижения уровня тромбоцитов, в том числе повышенное потребление тромбоцитов поврежденным эндотелием и иммуноопосредованное разрушение циркулирующих тромбоцитов. Параллельно возникают функциональные нарушения тромбоцитов, ведущие к их аномальной адгезии. Именно появлением сверхчувствительных (гиперактивных) тромбоцитов, обеспечивающих гемостаз, объясняют достаточно редкие эпизоды кровотечения (1% от всех случаев острой малярии), несмотря на тромбоцитопению. Однако при тяжелой малярии частота кровотечений возрастает до 5-10% за счет развития нарушений коагуляции, имеющих многофакторный патогенез. *P. falciparum* способен активировать коагуляцию напрямую и через повреждение эндотелия. Инвазированные эритроциты сами приобретают прокоагулянтную активность из-за изменений в распределении липидов на внутренней и внешней поверхности мембраны. Наконец, поражение печени приводит к снижению концентрации в сыворотке ряда факторов свертывания крови, при тяжелой малярии подавляется синтез ингибиторов коагуляции. Впрочем, классический ДВС-синдром при малярии встречается не так уж и часто [13, 19, 20].

Уровень лейкоцитов при малярии обычно нормальный или снижен, причем минимум совпадает с началом лихорадки. Основные механизмы явной нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов ≤ 1000 клеток/мкл) включают: переход нейтрофилов из циркулирующих в пристеночный пул (очаги воспаления), задержку нейтрофилов в селезенке и интеркуррентные вирусные инфекции. Нейтрофильный лейкоцитоз обычно связан с сопутствующими бактериальными инфекциями и может свидетельствовать об ухудшении прогноза [13, 19, 20].

Спленомегалия выявляется у 70-80% пациентов с малярией. В селезенке происходят: задержка аномально деформирующихся эритроцитов, очищение крови от связанных с антителами и комплементом паразитов и извлечение паразитов из эритроцитов хозяина, фагоцитоз макрофагами эритроцитов, накопление тромбоцитов и элиминация их поврежденных и неповрежденных форм. При эффективном лечении спленомегалия проходит в течение нескольких недель или месяцев. Разрыв селезенки при острых фазах малярии является редким осложнением, но его следует рассматривать у любого пациента с тропической малярией при развившихся вновь боли в животе и/или симптомах острой сердечно-сосудистой недостаточности. Точный механизм разрыва селезенки при малярии не известен, но предполагается, что могут играть роль:

- увеличение внутриселезеночного давления из-за клеточной гиперплазии и депонирования крови;
- сдавление ее брюшной мускулатурой во время чихания, кашля, дефекации;
- окклюзия сосудов селезенки при ретикулоэндотелиальной гиперплазии, с последующим их тромбозом и субкапсулярным инфарктом селезенки.

При хроническом течении малярии и повторных инфекциях могут развиваться стойкая спленомегалия, в некоторых случаях с гиперспленизмом, и очень редко – «гиперреактивная» или «тропическая малярийная» спленомегалия, включающая массивную спленомегалию, гиперспленизм и анемию с гемодилюцией [13, 19, 20].

Начальными неврологическими симптомами малярии часто являются сонливость, спутанность сознания, отказ от еды и питья, судороги. Самым тяжелым и неблагоприятным прогностически неврологическим осложнением малярии является церебральная малярия (ЦМ). По определению экспертов ВОЗ, ЦМ – тяжелая форма малярии, вызванной *P. falciparum*, с нарушением сознания (шкала комы Глазго < 11), сохраняющимся в течение > 1 часа после малярийного приступа (независимо от приема противосудорожных препаратов). Критерий времени в определении необходим для исключения преходящих нарушений сознания, возникающих после судорожных приступов [16, 17]. В эндемичных районах наибольший риск развития ЦМ с высоким уровнем летальности (до 20%) отмечается у детей до 5 лет, у взрослых из-за высокого уровня бессимптомной паразитемии клинический диагноз ЦМ должен быть диагнозом исключения. В низкоэндемичных районах риску подвержены все возрасты, более того, у взрослых

отмечаются более длительные сроки выхода из комы и более высокая летальность, а клинические симптомы могут появляться даже при низком уровне паразитемии. Поэтому у пациента, прибывшего из возможных мест заражения малярией, диагноз ЦМ следует рассматривать при любой лихорадке с нарушением сознания. Дополнительным достаточно специфическим критерием ЦМ считается наличие малярийной ретинопатии. Но у взрослых она встречается значительно реже, чем у детей [9, 21-23].

Неврологические нарушения при малярии могут сохраняться или даже проявляться и после выздоровления. Некоторые из них (атаксия) носят временный характер, другие могут постепенно уменьшаться в течение нескольких месяцев (гемипарез, поражения черепных нервов, невропатии и экстрапирамидные расстройства), но полностью не разрешаться. Есть данные о связи ЦМ с возникновением в дальнейшем фокальной эпилепсии и исследования, обнаружившие стойкие когнитивные нарушения у пациентов (чаще детей) с историей затяжных малярийных приступов, глубокой и длительной комы, гипогликемии и тяжелой анемии. Наконец, описан ряд нейropsychиатрических изменений после малярии у взрослых, в том числе тревожные состояния и депрессия [18, 21, 22]. Патогенез неврологических нарушений остается до конца не ясным. Считается, что к развитию ЦМ приводит способность *P. falciparum* внедрять в мембрану инфицированных эритроцитов свои белки, модифицируя их поверхность таким образом, что клетки приобретают особый адгезивный фенотип. Параллельно вследствие активации под влиянием паразитарных антигенов лимфоцитов, макрофагов (выделяющих большое количество цитокинов) и системы комплемента происходит повреждение эндотелия с развитием его особого «липкого» состояния и вторичное воспалительное повреждение тканей и органов (системный воспалительный ответ). Модифицированные паразитом эритроциты связываются с неинфицированными эритроцитами, тромбоцитами и эндотелием, образуя скопления (секвестры) в сосудах микроциркуляторного русла внутренних органов, преимущественно головного мозга. Этот приспособительный механизм позволяет *P. falciparum* исчезнуть из системного кровообращения почти на половину бесполого жизненного цикла и избежать элиминации в селезенке. Закупорка сосудов приводит к гипоперфузии тканей, их гипоксии, развитию метаболических нарушений и ацидозу. Ацидоз при тропической малярии обусловлен также гиперлактатемией за счет усиления анаэробного гликолиза под влиянием продуцируемой паразитом лактатдегидрогеназы и гипогликемии в результате уменьшения поступления углеводов (из-за голодания при диспепсических расстройствах и нарушениях всасывания), торможения глюконеогенеза в печени в сочетании с повышенным потреблением глюкозы не только клетками хозяина, но и МП. Ишемию тканей усугубляет развивающаяся тяжелая анемия. Вклад в развитие неврологической патологии вносят описанные ранее нарушения коагуляции. При наличии дополнительных факторов (например, дефицита тиамина) они могут провоцировать развитие тромбоза церебральных вен или дурального синуса, инфаркта коры головного мозга [21, 22].

Гипогликемия и метаболический ацидоз обычно ассоциируются с нарушениями дыхания [24]. Спектр респираторных осложнений при малярии колеблется от кашля и нетяжелой бронхообструкции (выявляется спирометрией даже при неосложненной малярии, вызываемой *P. falciparum* и *P. vivax*) до острой одышки, отека легких и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с диффузным альвеолярным поражением, которые могут внезапно появиться и после начала лечения и эффективного снижения паразитемии. Отек легких вероятен на любой стадии острой малярии, но, как правило, появляется позже, чем другие ее симптомы. ОРДС у взрослых пациентов чаще возникает при более длительном течении болезни, чаще при тропической малярии (до 25% случаев), хотя описан и при заражении другими МП. Летальность при ОРДС составляет почти 50% при интенсивной терапии и 80% без респираторной поддержки. Патогенез респираторных осложнений более изучен при инфицировании *P. falciparum* и включает изменения микрососудов легких (аналогичные описанным ранее); системную воспалительную реакцию, вызывающую повреждение легких, нарушение альвеолярно-капиллярного барьера с повышением его проницаемости, отложение в интерстиции гемозоина [9, 24].

Малярия была первой паразитарной инфекцией, при которой было доказано поражение почек. Чаще всего нефрологическую патологию вызывает инфицирование *P. falciparum* и *P. malariae*, реже – *P. vivax*. Морфологический спектр включает гломерулонефрит, острый канальцевый некроз и острый интерстициальный нефрит. У 20-50% пациентов с малярией клинически определяются признаки мочевого синдрома (протеинурия, микроальбуминурия и цилиндрурия). Часто упоминавшийся ранее при описании малярии нефротический синдром, как оказалось, развивается очень редко. Острое почечное повреждение (ОПП) может возникать как у пациентов с тяжелой малярией с полиорганной недостаточностью, так и у уже успешно пролеченных больных без признаков поражения других органов и чаще всего является результатом острого тубулярного некроза и ацидоза. В эндемичных регионах ОПП регистрируются примерно у 40% пациентов с тяжелой тропической малярией с летальностью около 75%. Важно отметить, что почти треть пациентов с ОПП, ассоциированным с малярией, на момент обращения имеют нормальный уровень креатинина, поэтому для его ранней диагностики целесообразно использовать дополнительные биомаркеры, такие как NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) и KIM-1 (kidney injury molecule-1). При повторных эпизодах заражения возможно развитие хронической болезни почек. В патогенезе поражения почек лежат гемодинамическая нестабильность, иммунные нарушения, описанные ранее, секвестрация эритроцитов в микрососудистом русле, гемолиз с гемоглобинурией. Важным звеном патогенеза является отложение иммунных комплексов в клубочках почек, особенно характерное для *P. malariae*, что связывают с преобладанием при ней адаптивного иммунного ответа с активацией системы комплемента. Кроме того, предполагается, что МП могут сами повреждать почечные клубочки. Определенную роль в ОПП может играть поражение печени с желтухой, гепатомегалией и другими изменениями, приводящими к гепаторенальному

синдрому, хотя серьезные печеночные нарушения при малярии редки. Дегидратация и потери жидкости при рвоте, гипертермии, потоотделении и обезвоживании способны значительно ухудшить функцию почек [9, 18, 25].

Точная и своевременная диагностика малярии крайне важна, с одной стороны, для выбора адекватной противомаларийной терапии (с учетом конкретной клинической ситуации, вида МП, информации о вероятной стране заражения и данных о предшествовавшей химиопрофилактике) у пациентов, действительно больных малярией, а с другой стороны – для исключения необоснованного или избыточного противомаларийного лечения лиц в эндемичных районах, у которых лихорадка и другие неспецифические симптомы вызваны другими причинами. Исследования показывают, что такая ошибка широко распространена в странах Африки. Кроме того, в эндемичных регионах высока вероятность неправильной интерпретации симптомов различных заболеваний при их развитии на фоне длительного бессимптомного носительства МП, что тоже приводит к неправильной тактике ведения пациентов [14]. Ключевым моментом в клинической диагностике малярии в любом случае является серьезная настороженность в отношении нее. Причем в эндемичных районах с высоким уровнем бессимптомной паразитемии вновь возникшие симптомы следует относить к малярии после исключения других причин, а в неэндемичных – в первую очередь при соответствующем анамнезе исключать малярию (даже у лиц, посещавших районы возможного заражения несколько лет назад) [14, 26].

Для подтверждения диагноза малярии кроме клинических проявлений обязательно нужны доказательства наличия паразитемии. За рубежом для лабораторной диагностики малярии часто используются иммунологические (экспресс-тесты) и молекулярно-биологические методы, считающиеся альтернативой методу микроскопии, хотя признается, что они менее чувствительны при всех типах малярии, кроме тропической [26]. В России для подтверждения диагноза требуется положительный результат микроскопического исследования, основанного на обнаружении паразитов в крови. Следует учитывать, что у пациентов в неэндемичных районах клинические проявления малярии могут возникать даже при низком уровне паразитемии, не всегда выявляемом лабораторно. Поэтому в случае отрицательного или сомнительного первичного результата при наличии подозрений на малярию кровь повторно исследуют через 6-12-24 часа. «Золотым» стандартом остается микроскопия препаратов крови, приготовленных методом тонкого мазка и толстой капли, окрашенных по методу Романовского–Гимзы [8, 10, 27].

Подводя итог, необходимо отметить, что, исходя из литературных данных, тактика при диагностике малярии в эндемичных и неэндемичных районах у иммунных и неиммунных пациентов различна. В таком эндемичном регионе, как Танзания, среди взрослого населения должно быть очень много лиц с бессимптомным или малосимптомным течением малярии. При этом практика обязательного обследования экспресс-методом всех поступающих в стационар приведет к выявлению этой группы пациентов [12]. В таких условиях при всем многообразии проявлений малярии попытка связать с ней все вновь возникающие симптомы без исключения других причин, безусловно, является ошибкой, которая при крайне низком и несвоевременном уровне дополнительного обследования может привести к неправильной тактике ведения пациента. Что касается России, стоит помнить, что малярия относится к так называемым «вновь возвращающимся» инфекциям и при стечении ряда факторов может появиться в регионах, где ранее была ликвидирована [28, 29]. Кроме того, количество людей, относящихся к группе риска заболевания малярией (посещающих неблагоприятные по эпидемиологической ситуации регионы в туристических и служебных целях, по образовательным программам), может значительно возрасти при определенных экономических или политических ситуациях. В этом контексте клиническая настороженность в отношении малярии может не только предотвратить распространение инфекции, но и спасти жизнь пациенту. И поскольку проявления малярии настолько неспецифичны и разнообразны, что могут имитировать множество других заболеваний, ее следует подозревать у любого человека с лихорадкой неизвестного генеза и у всех лиц с соответствующим эпидемиологическим анамнезом.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор статьи подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. 25 апреля – Всемирный день борьбы с малярией 25.04.2020 [электронный ресурс] / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [сайт]: URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=14311&sphrase_id=2731300 (дата обращения: 01.08.2020). [25 aprelya – Vsemirnyy den' bor'by s malyariyey 25.04.2020 [elektronnyy resurs] / Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka [April 25 – World Malaria Day 25.04.2020 [electronic resource] / Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare] [sayt]: URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=14311&sphrase_id=2731300 (data obrashcheniya: 01.08.2020).]
2. Баранова А. М., Сергиев В. П., Гузеева Т. М., Токмалаев А. К. Клиническая настороженность к завозной малярии: прививные случаи и смертельные исходы в России // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7, № 4. С. 97-101. [Baranova A. M., Sergiyev V. P., Guzeyeva T. M., Tokmalayev A. K. Klinicheskaya nastorozhennost' k zavoznoy malyarii: privivnyye sluchai i smertel'nyye iskhody v Rossii [Clinical

alertness to imported malaria: vaccinations and deaths in Russia] *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018. T. 7, № 4. Pp. 97-101.]

3. Новак К. Е., Эсауленко Е. В., Дьячков А. Г. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа // *Журнал инфектологии*. 2017. Т. 79, № 1. С. 91-99. [Novak K. Ye., Esaulenko Ye. V., D'yachkov A. G. Epidemiologicheskiye i kliniko-laboratornyye osobennosti techeniya zavoznykh sluchayev malyarii na territorii Severo-Zapadnogo federal'nogo okruga [Epidemiological and clinical laboratory features of the course of imported cases of malaria in the North-West Federal District] *Zhurnal infekologii*. 2017. T. 79, № 1. Pp. 91-99.]
4. Баранова А. М., Гузеева Т. М., Иванова Т. Н., Морозова Л. Ф. Смертельные исходы от тропической малярии в России (2013-2017 гг.) // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2017. № 3. С. 36-40. [Baranova A. M., Guzeyeva T. M., Ivanova T. N., Morozova L. F. Smertel'nyye iskhody ot tropicheskoy malyarii v Rossii (2013-2017 gg.) [Deaths from tropical malaria in Russia (2013-2017)] *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2017. № 3. Pp. 36-40.]
5. Goldman-Yassen A. E., Mony V. K., Arguin P. M., Daily J. P. Higher rates of misdiagnosis in pediatric patients versus adults hospitalized with imported malaria // *Pediatr. Emerg. Care*. 2016; 32 (4): 227-231.
6. Mace K. E., Arguin P. M., Lucchi N. W. et al. Malaria Surveillance – United States, 2016 // *MMWR Surveill Summ*. 2019; 68 (5): 1-35.
7. Cowman A. F., Healer J., Marapana D., Marsh K. Malaria: Biology and Disease // *Cell*. 2016; 167 (3): 610-624.
8. Клинические рекомендации. Малярия у взрослых / Национальное общество инфекционистов. 2014. 54 с. [Klinicheskiye rekomendatsii. Malyariya u vzroslykh [Clinical guidelines. Malaria in adults] *Natsional'noye obshchestvo infektsionistov*. 2014. p. 54]
9. Milner D. A. Jr. Malaria Pathogenesis [электронный ресурс] // *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018; 8 (1): 1-11: URL: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/8/1/a025569.full.pdf+html> (дата обращения: 01.08.2020).
10. Методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению малярии в Вооруженных Силах Российской Федерации / Министерство обороны Российской Федерации и Главное военно-медицинское управление МО РФ. 2019. 92 с. [Metodicheskiye rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu malyarii v Vooruzhennykh Silakh Rossiyskoy Federatsii [Guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of malaria in the Armed Forces of the Russian Federation] *Ministerstvo oborony Rossiyskoy Federatsii i Glavnoye voyenno-meditinskoye upravleniye MO RF*. 2019. 92.]
11. World malaria report 2015 [электронный ресурс] / World Health Organization. [сайт]:URL: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/> (дата обращения: 01.08.2020)
12. Kimenyi K. M., Wamae K., Ochola-Oyier L. I. Understanding P. falciparum Asymptomatic Infections: A Proposition for a Transcriptomic Approach [электронный ресурс] // *Front Immunol*. 2019; 10: 2398. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6803459/> (дата обращения: 01.08.2020).
13. White N. J. Anaemia and malaria [электронный ресурс] // *Malar J*. 2018; 17: 371. URL: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12936-018-2509-9> (дата обращения: 01.08.2020).
14. Chandramohan D., Jaffar S., Greenwood B. Use of clinical algorithms for diagnosing malaria // *Trop Med Int Health*. 2002; 7 (1): 45-52.
15. Божко В. Г., Иоанниди Е. А., Обехов В. Ф., Искулов Ф. С. Малярия: диагностика, лечение, профилактика // *Лекарственный вестник*. 2018. № 4. С. 13-20. [Bozhko V. G., Ioannidi Ye. A., Obekhov V. F., Iskulov F. S. Malyariya: diagnostika, lecheniye, profilaktika [Malaria: diagnosis, treatment, prevention] *Lekarstvennyy vestnik*. 2018. № 4. pp. 13-20.]
16. Global Malaria Programme. WHO malaria terminology. [электронный ресурс] / World Health Organization 2016. Updated in December 2019 [сайт]. URL: <https://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2015/report/en/> (дата обращения: 01.08.2020).
17. Severe malaria. Tropical Medicine and International Health 19, Supplement 1 (November 2014). [электронный ресурс] / World Health Organization [сайт]. URL: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/who-severe-malaria-tmih-supplement-2014.pdf> (дата обращения: 01.08.2020).
18. Ashley E. A., Phyo A. P., Woodrow C. J. Malaria // *The Lancet*. 2018; 391: 1608-1621.
19. Ekvall H. Malaria and anemia // *Curr Opin Hematol*. 2003; 10 (2): 108-114.
20. Akinosoglou K. S., Solomou E. E., Gogos C. A. Malaria: a haematological disease // *Hematology*. 2012; 17 (2): 106-114.
21. Idro R., Jenkins N. E., Newton C. R. J. C. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria.
22. Storm J., Craig A. G. Pathogenesis of cerebral malaria — inflammation and cytoadherence // *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 100. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4114466> (дата обращения: 01.08.2020).
23. Seydel K. B., Kampondeni S. D., Valim C. et al. Brain swelling and death in children with cerebral malaria // *N Engl J Med*. 2015; 372: 1126-1137.
24. Val F., Kim M., Barbosa L. et al. Respiratory Complications of Plasmodium vivax Malaria: Systematic Review and Meta-Analysis // *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97 (3): 733-743.
25. Junior G. B. D. S., Pinto J. R., Barros E. J. G. et al. Kidney involvement in malaria: an update // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2017. 59.e53. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5626226/> (дата обращения: 01.08.2020).

26. Daily J. P. Malaria 2017: Update on the Clinical Literature and Management // Curr Infect Dis Rep. 2017; 8: 28.
 27. Лабораторная диагностика малярии и бабезиозов: Методические указания. М.: ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора. 43 с. [Laboratornaya diagnostika malyarii i babeziozov: Metodicheskiye ukazaniya. [Laboratory diagnostics of malaria and babesiosis: Methodical instructions.] M.: FBUZ «Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii» Rospotrebnadzora. P 43]
 28. Quaglio G., Demotes-Mainard J., Loddenkemper R. Emerging and re-emerging infectious diseases: a continuous challenge for Europe // European Respiratory Journal. 2012; 40: 1312-1314.
 29. Ясюкевич В. В. Малярия в России и ее ближайшем географическом окружении: анализ ситуации в связи с предполагаемым изменением климата // Проблемы экологического мониторинга и моделирования экосистем. 2002. Т. 18. С. 142-157. [Yasyukevich V. V. Malyariya v Possii i yeye blizhayshem geograficheskom okruzenii: analiz situatsii v svyazi s predpolagayemym izmeneniyem klimata [Malaria in Russia and its immediate geographic environment: analysis of the situation in connection with the expected climate change] Problemy ekologicheskogo monitoringa i modelirovaniya ekosistem. 2002. T. 18. pp. 142-157]
-

Е. А. Темникова, доктор медицинских наук, профессор

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск, Россия

Контактная информация: temnikovaomsk@mail.ru

Малярия. Узнать заново. Заметки российского врача в Африке/ Е. А. Темникова

Для цитирования: Темникова Е. А. Малярия. Узнать заново. Заметки российского врача в Африке // Лечащий Врач. 2021; 1 (24): 50-55. DOI: 10.26295/OS.2021.14.69.011

Теги: инфекция, малярия, осложнения, диагностика
