

МАЛЯРИЯ В МЕГАПОЛИСЕ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

**А.К. Токмалаев, Нгуен Ван Ха, Н.А. Половинкина,
В.П. Голуб, Ю.В. Ерохина**

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

С.А. Рабинович

ИМПитМ им. Е.И.Марциновского
ММА им. И.М.Сеченова
Ул. Пироговская М., 20, 119435 Москва, Россия

Т.Н. Иванова

Территориальное управление Роспотребнадзора по г. Москве
Пер. Графский, 4/9, 129626 Москва, Россия

В последние годы в Московском регионе возобновилась местная передача трехдневной малярии (*P.vivax*), что обусловлено рядом факторов, среди которых ведущее значение при дается увеличению завоза болезни из эндемичных стран СНГ. В статье рассмотрены состояние и современные возможности диагностики и лечения малярии.

На современном этапе актуальность малярии в Российской Федерации определяют ряд факторов. Наиболее важным из них является увеличение завоза малярии из эндемичных стран. Это связано прежде всего с практически неконтролируемой миграцией в Россию жителей стран СНГ, охваченных эпидемией трехдневной малярии (Таджикистан, Азербайджан), что в свою очередь привело к восстановлению местной передачи *P.vivax* через комаров в целом ряде регионов страны, включая Московский. Способствовало этому также неудовлетворительное состояние городских водоёмов, являющихся местом выплода комаров рода *Anopheles* (в фауне Московского региона — их 4 вида), несоблюдение жителями мер защиты от укусов насекомых, нередко поздняя и ошибочная клиническая диагностика малярии в ЛПУ города. С 1997 г. завоз малярии из Азербайджана и Таджикистана превысил 100 случаев в год, а в 1999 г. зарегистрированы 9 случаев местной передачи трёхдневной малярии, уже через год — в 2001 г. произошло резкое увеличение числа местных случаев — до 54. В период 2000-2004 гг. в Москве было всего зарегистрировано 793 случая малярии, из которых 89,2% составила трехдневная (*P.vivax*) малярия. В этот период в административных округах Москвы было зарегистрировано 186 случаев местной передачи трехдневной малярии. Наибольшее количество слу-

чаев трехдневной малярии с местной передачей было зарегистрировано в 2002 г. (33,6% от общего числа случаев). С 2005 г. происходит снижение числа как завозных случаев (60), так и местной передачи болезни — всего 20.

Как среди иностранных граждан, так и среди москвичей в основном регистрируется трехдневная малярия (*P.vivax*) — около 85% и 75%, соответственно; тропическая малярия (*P.falciparum*) диагностируется реже — примерно у 15% больных, и только как завозная. Однако именно эта форма малярии является причиной летальных исходов, наблюдающихся в г.Москве практически ежегодно.

Анализ обращаемости за медицинской помощью и своевременности диагностики малярии в городе показал, что в 2005 году в поздние сроки обратилось 55,0% больных (в 2004г. — 54,4%), окончательный диагноз у 16,7% больных был поставлен в сроки от 5 до 27 дней. В 2005 году по вине медицинских работников лечебно-профилактических учреждений города отмечено 10 случаев поздней диагностики малярии (в 2004 г. — 13). Поздняя диагностика тропической малярии приводит к серьезным клиническим последствиям (вплоть до летальных исходов), а поздняя диагностика трехдневной малярии ведет к серьезным эпидемиологическим последствиям. По данным карт эпидобследования, в 2005 году медработниками ЛПУ города правильный первичный диагноз «малярия» был поставлен в 28,3% случаев (в 2004 г. — в 44,4%), что говорит о недостаточном уровне знаний клиники малярии у врачей первого контакта, некачественном сборе эпидемиологического анамнеза у лихорадящих больных, когда не учитываются и не сопоставляются данные эпиданамнеза и клинической картины. При сборе эпиданамнеза, как правило, не учитывается возможность передачи малярии при гемотрансфузиях и парентеральных манипуляциях в период до 3 месяцев от момента их проведения.

При лабораторной диагностике малярии забор крови для исследования («толстая капля», мазок) необходимо производить в период лихорадки и апирексии; при отсутствии плазмодиев в первых препаратах — через 6-12 часов необходимо провести повторное исследование. Это правило также не всегда выполняется в ЛПУ города.

Ряд субъективных и объективных факторов может оказывать отрицательное влияние на чувствительность микроскопического метода диагноза малярии. В этом аспекте особое значение приобретает метод ПЦР, основанный на детекции ДНК малярийного паразита. Nested ПЦР — одна из наиболее эффективных модификаций ПЦР, характеризующаяся более высокой чувствительностью в сравнении с ПЦР, что обусловлено самим механизмом постановки Nested ПЦР. При ПЦР разработана методика выделения ДНК паразитов из «толстых капель» крови, ранее окрашенных по Романовскому-Гимза, что освобождает от необходимости параллельного приготовления препаратов крови для микроскопии и капель крови на фильтре. Разработанная модификация Nested ПЦР с использованием в качестве источника ДНК «толстых капель», в соответствии с указанной выше методикой и с применением праймеров — стандартных для этой реакции, не отличалась по эффективности от ПЦР, и, в частности, при использовании крови на фильтре как источника ДНК [8]. Порог чувствительности, установленный при последовательных разведениях ДНК, выделенной из микроскопически положительных «толстых капель», у Nested ПЦР оказался более высоким, чем у ПЦР: для *P.vivax*-1,5 пар./мкл. крови против 2,8 пар./мкл., для *P.falciparum*- 2,3 пар./мкл. против 3,3 пар./мкл., соответственно. Применение Nested ПЦР позволяет выявлять носительство при низкой паразитемии и смешанную инфекцию

разными видами плазмодиев. Nested ПЦР выявила ошибки микроскопии: гипердиагностику при *P.falciparum*-9,7%, гиподиагностику при *P.vivax* — 2,4%, при смешанной инфекции, включавшей *P.malariae* — 5,4% или *P.ovale* — 2,0%. Nested ПЦР генодиагностика позволила дифференцировать рецидив лекарственноустойчивой *falciparum*-малярии с реинфекцией *P.falciparum* путем сравнения продукта амплификации аллелей генов MSP1, MSP2 и GLURP до начала лечения и при повторных проявлениях инфекции. Несмотря на очевидные высокие диагностические возможности, данный метод ввиду технических особенностей пока еще мало используется в практике, а применяется в основном в эпидемиологических исследованиях.

Для быстрого получения предварительного ответа используются экспресс-тесты, основанные на обнаружении специфического белка паразита (HRPII) или фермента паразита (pLDH) иммуно-хроматографическим методом. Проведенные испытания экспресс-теста КАТ-Р.Ф. (Medical, ЮАР) показали высокую эффективность и специфичность в отношении *P.falciparum*. Сопоставление результатов экспресс-теста, микроскопии и ПЦР показало, что диагностическая эффективность его достигает 95-98% [9]. Не отмечена перекрестная реакция системы КАТ-тест *F.falciparum* с *P. vivax*. КАТ-тест также не давал положительной реакции с кровью больных с лихорадкой не малярийной этиологии. Кроме названного выше экспресс-теста в настоящее время существует ряд других качественных иммунохроматографических методов обнаружения малярийного антигена в крови, такие как Para-Sight-F (США), ICT (Австралия), Malaria Check Strip (Швейцария), Bioline (Ю.Корея) и др. Использование этих тест-систем позволяет читать результат через 10 минут, поэтому они могли бы быть весьма полезными в условиях поликлиники или приемного отделения прежде всего для диагностики тропической малярии, при которой раннее установление диагноза и адекватное проведение специфического лечения является основным условием предупреждения тяжелого течения болезни и неблагоприятных для прогноза осложнений. В случае отрицательного ответа экспресс-теста при высоком риске заражения *P.falciparum* необходимо незамедлительно провести специфическое лечение. Экспресс-тест не следует применять для контроля эффективности специфического лечения, так как антиген паразита может обнаруживаться в крови уже после его гибели, что может привести к ложноположительному результату.

С помощью современных противомаларийных препаратов можно воздействовать почти на все стадии развития малярийного плазмодия в организме человека, обеспечивая эффективное лечение и химиопрофилактику. Применяемые в настоящее время препараты относятся к 6 группам химических соединений: 4-аминохинолины (хлорохин дифосфат, делагил; хлорохин фосфат, нивахин), хинолинметанолы (хинин дигидрохлорид, хинин сульфат, хинимакс, мефлохин), фенантренметанолы (халфан, галофантрин), производные артемизинина (артесунат, артемизинин, артезетер), антималярийные метаболиты (прогуанил), 8-аминохинолины (примахин, тафенохин). Кроме того, применяются комбинированные противомаларийные препараты: фансидар (сульфадоксин + пириметамин), саварин (хлорохин + прогуанил), маларон (атовахон + прогуанил), коартем или риамет (артемизинин + люмефантрин). В России противомаларийные лекарственные препараты не производят, поэтому серьезной проблемой для города остается их постоянный дефицит. Отсутствие современных противомаларийных препаратов является одной из причин возникновения рецидивов при трехдневной малярии и тяжелых клинических последствий при тропической малярии.

Применённые модифицированные комплексы противомалярийных мероприятий в очагах, адекватные климатическим и социальным условиям, достаточны для профилактики распространения малярии в мегаполисе, что подтверждается снижением числа случаев местного заражения в 2005 г. в 3,7 раза по сравнению с 2002 г., и сохраняющейся тенденцией к дальнейшему снижению в 2006 г. Однако возможность появления трехдневной малярии на оздоровленных территориях будет сохраняться до тех пор, пока существует массовый завоз ее из неблагоприятных стран СНГ в сезоне эффективной заражаемости комаров. Ежегодное появление больных малярией в результате местной передачи указывает на необходимость продолжения противомалярийных мероприятий в настоящее время и в ближайшем будущем. Необходимо осуществлять действенный надзор за работой ЛПУ по обследованию на малярию лихорадящих больных как в сезон передачи малярии, так и в периоды наибольшего завоза ее из эндемичных стран ближнего и дальнего зарубежья с целью раннего выявления и недопущения случаев поздней диагностики. Следует усилить работу по совершенствованию знаний медицинских работников по диагностике, клинике, современному лечению и профилактике малярии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Т.Н., Петрова Г.Н., Тимошенко Н.И. Маляриологическая ситуация в Москве 2000-2004 гг. // Мед. паразитология. — 2005. — № 4. — С. 3-7.
2. Т.Н.Иванова, О.И.Мухина, Н.С. Лобанок. Оценка санитарно-технического состояния водоемов г. Москвы и роль дезинсекционных мероприятий в профилактике малярии // Дезинфекционное дело. — 2005 — №1. — С. 42-45.
3. Т.Н.Иванова. Возвращение инфекции. Малярия в Москве// Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005 — № 4 (23). С. 40-42.
4. Нгуен Ван Ха, Ле Дык Дао, Рабинович С.А. Применение Nested ПЦР для диагностики малярии и изучение структуры малярийных паразитов человека в гиперэндемичных малярийных районах Вьетнама // Биомед. технологии. Вып. 16. — М., 2001. — С.153-163.
5. Попов А.Ф., Никифоров Н.Д., Токмалаев А.К. Лечение и профилактика малярии // Методическое пособие для врачей (для последипломной подготовки). — М., 2003. — 26 с.
6. Попов А.Ф., Токмалаев А.К., Никифоров Н.Д. Малярия. — М.: Изд-во РУДН, 2004. — 271 с.
7. Рабинович С.А., Нгуен Ван Ха, Сергеев В.П., Токмалаев А.К., Половинкина Н.А., Мельникова Н.А. Значение метода Nested ПЦР в диагностике малярии // Тезисы VI Всероссийского съезда врачей инфекционистов. Санкт-Петербург 29-31 октября — СПб., 2003 г. — 316 с.
8. С.А.Рабинович, Ле Дин Ком, Нгуен Ван Ха и др. Эффективность экспресс-теста КАТ-Р.Ф. («КАТ MEDICAL» ЮАР) среди популяций лекарственно-устойчивых паразитов // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2006. — № 2. — С. 10-12.
9. Токмалаев А., К.Малева В.В. Противопроtoзойные химиопрепараты. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. — М., ЗАО «Боргес», 2002. — С. 176-193.

**MALARIA IN THE MOSCOW MEGAPOLIS:
MODERN ASPECTS OF DIAGNOSIS,
TREATMENT AND PROPHYLAXIS**

**A.K. Tokmalaev, Nguen Van Ha, N.A. Polovinkina,
V.P. Golub, YU.V. Yerohina**

Department of Infectious Diseases
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

S.A. Rabinovich

Martsinovsky Institute of Medical Parasitology & Tropical Medicine
Pirogovskaya M. str., 20, 119435 Moscow, Russia

T.N. Ivanova

Moscow Department of the Federal Service
Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor)
Grafsky Per. str., 4/9, 129626 Moscow, Russia

Since the last few years in the Moscow region has appeared the local transmission of *P.vivax* malaria. That is connected with close factors, among which the main importance is emphasized on the increase of migration of the disease from endemic countries. This article considers the condition and modern possibilities of diagnostics and treatment of malaria.