Лекция 10. МАЛЯРИЯ

- **Син.:** перемежающаяся, болотная лихорадка, пароксизмальная малярия.
- **Определение:** (**Malaria**) – протозойная антропонозная трансмиссивное заболевание человека, характеризующаяся лихорадочными приступами, анемией, увеличением печени и селезенки, преимущественным поражением ретикулогистиоцитарной системы и эритроцитов, приступами лихорадки, анемией и гепатоспленомегалией.
- **Возбудители болезни** – малярийные плазмодии – передаются самками комаров рода **Anopheles**.
- **Очаги болезни** преимущественно наблюдаются в странах с теплым и жарким климатом.

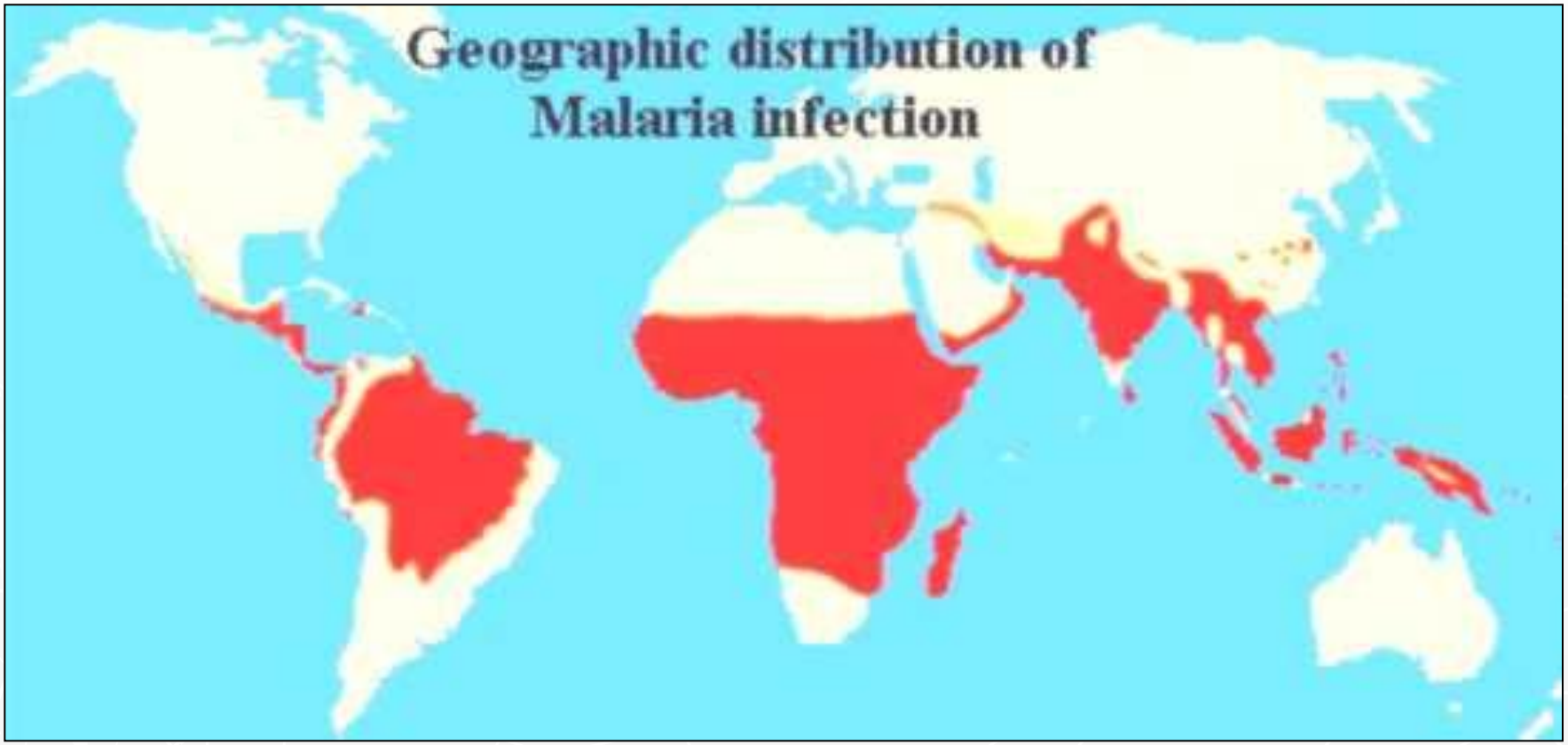
МАЛЯРИЯ: история

- **Малярия** – одна из наиболее древних болезней человека, описанная еще **Гиппократом** в V в. до н.э.
- **Возбудителя малярии** (микрогаметы *Plasmodium falciparum)* в крови человека впервые обнаружил французский военный хирург **Ш. Лаверан** (6 ноября 1880 г).
- **Следующее важное наблюдение** сделали в 1885 итальянские исследователи **Э.Маркиафава и А.Челли**, которые установили, что малярия может передаваться с зараженной кровью.
- **Наконец, в 1894** английский микробиолог **П. Мэнсон** выдвинул гипотезу о роли комаров в передаче малярии, подтвержденную в 1899 английским ученым **Р.Россом**.
- **Принадлежность возбудителя** к споровикам установил ***И. И. Мечников*** (1886).
- **Цикл развития паразита** в организме, стадии и закономерности появления приступов были установлены ***Гольджи*** (1889).
- **В результате этих открытий** разные формы малярии были классифицированы в соответствии с видами малярийных плазмодиев.
- **Следует отметить**, что известны случаи заболевания человека малярией обезьян в эндемичных очагах.

МАЛЯРИЯ: распространенность

- **Малярия** остается довольно распространенным заболеванием и во многих других регионах. В западном полушарии встречается в Вест-Индии, Мексике, Центральной Америке, в северных районах Южной Америки, особенно в долине Амазонки.
- **Малярия** представляет постоянную угрозу для многих районов Африки.
- **Она распространена** также на побережье Красного и Средиземного морей, на Балканах и Украине.
- **Ежегодно сообщается** о многочисленных случаях малярии в Юго-Восточной Азии, в Индии и на севере Австралии.

Распространение малярии



МАЛЯРИЯ: этиология

- **Род** включен в состав типа ***Protozoa*** класса ***Sporozoa,*** к семейству ***Plasmodiidae,*** роду ***Plasmodium***
- **Род включает более 100 видов, паразитирующих в организмах рептилий птиц и животных.**
- **Только четыре вида патогенно для человека и вызывает малярию:**

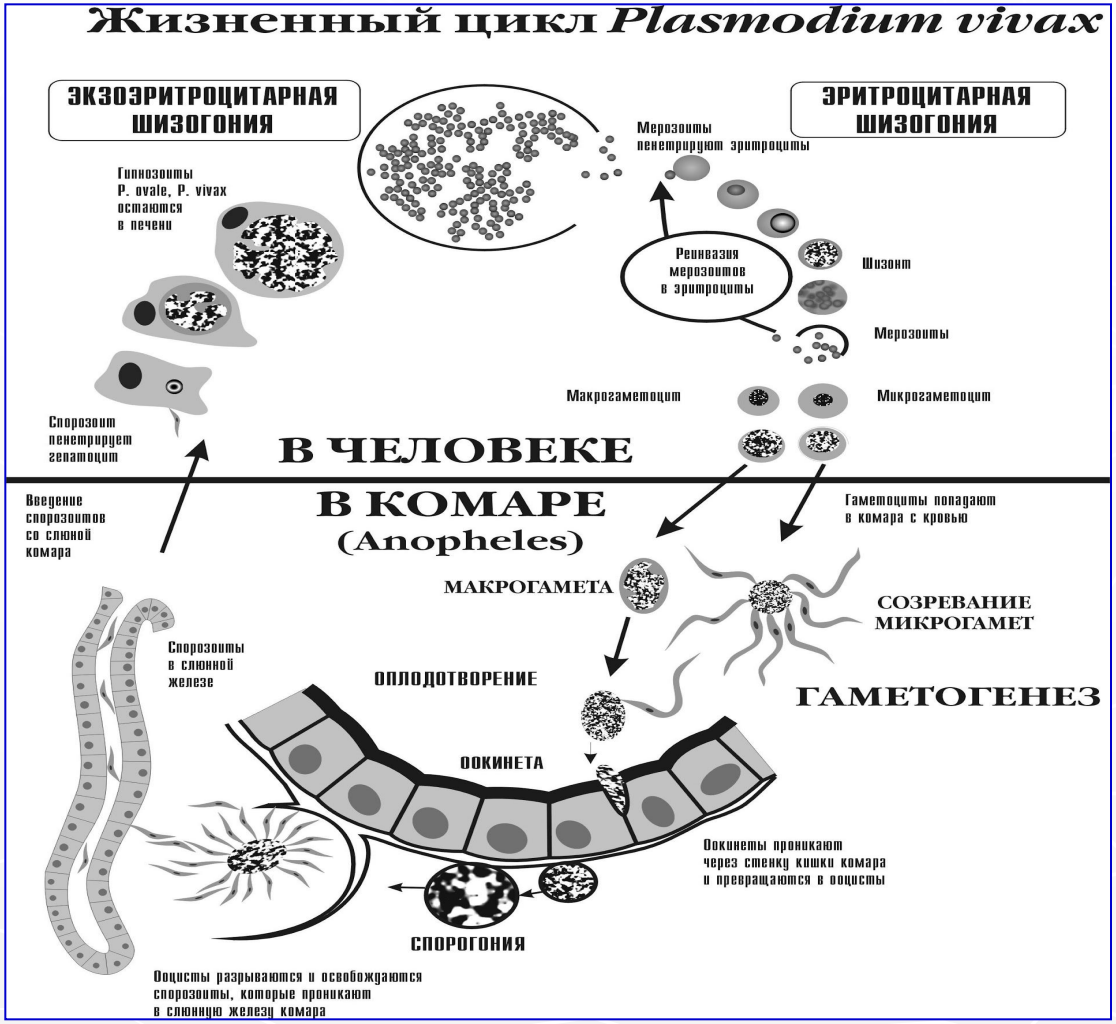
1. ***Plasmodium vivax*** - возбудитель трехдневной малярии,
2. ***P. malariae*** - возбудитель четырехдневной малярии,
3. ***P. falciparum*** - возбудитель тропической малярии,
4. ***P. ovale*** - возбудитель малярии овале (типа трехдневной)

.

Жизненный цикл малярийного плазмодия

- ***Жизненный цикл*** различных видов плазмодиев практически одинаковый (основные различия связаны с образованием поколений поражающих эритроциты).

- **Цикл** включает *бесполую* стадию **(шизогония),** проходящую в организме человека, и *половую* (**спорогония**) проходящую в клетках эпителия ЖКТ комара и продолжающиеся 1-3 нед. в организме самок комаров рода ***Anopheles*** (цикл *Росса).*



МАЛЯРИЯ: эпидемиология

- **Ежегодно** в 104 эндемичных странах заболевают около 250 млн человек. Смертельные исходы чаще всего наблюдают среди детей, но также регистрируют среди неиммунизированных взрослых (1-2 млн ежегодно).
- **Заболеваемость** напрямую зависит от размеров популяции комаров и количества больных, служащих резервуаром инфекции.
- **В связи с развитием** индустрии туризма заболевание выявляют в странах, лежащих за пределами естественного ареала.

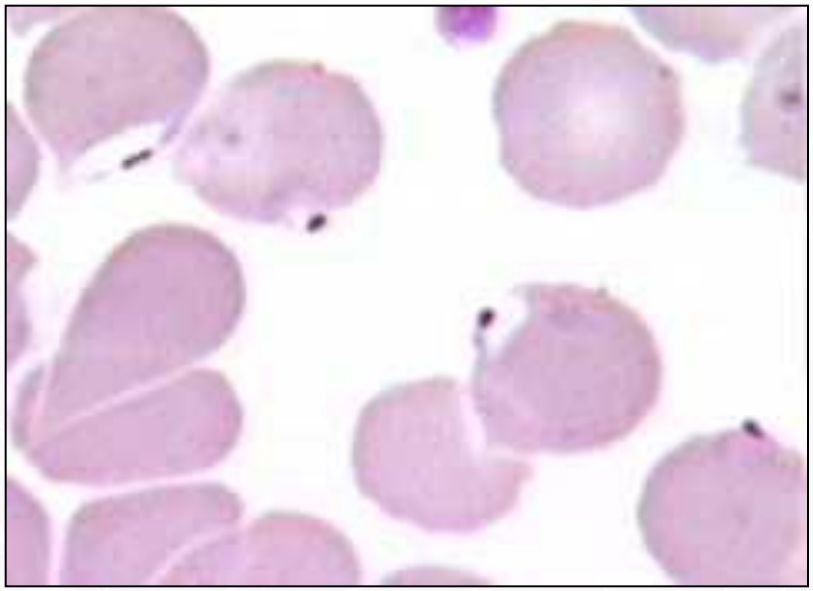
МАЛЯРИЯ: эпидемиология

- **Анализ эпидемиологических факторов** показывает, что передача инфекционного агента в большинстве случаев носит **горизонтальный характер** (распространение в течение эпидемического сезона возможно только через комара);
- **Что касается вертикальной передачи** (наличие преемственной связи между сезонами), то она встречается редко.
- **Подобные ситуации** опосредуют лица-гамонтоносители, количество которых часто недооценивают.
- **Следует учитывать**, что в селезёнке количество гамонтов превышает таковое в периферической крови.
- **Фактическое количество** гамонтоносителей составляет 20-80% всех паразитоносителей.

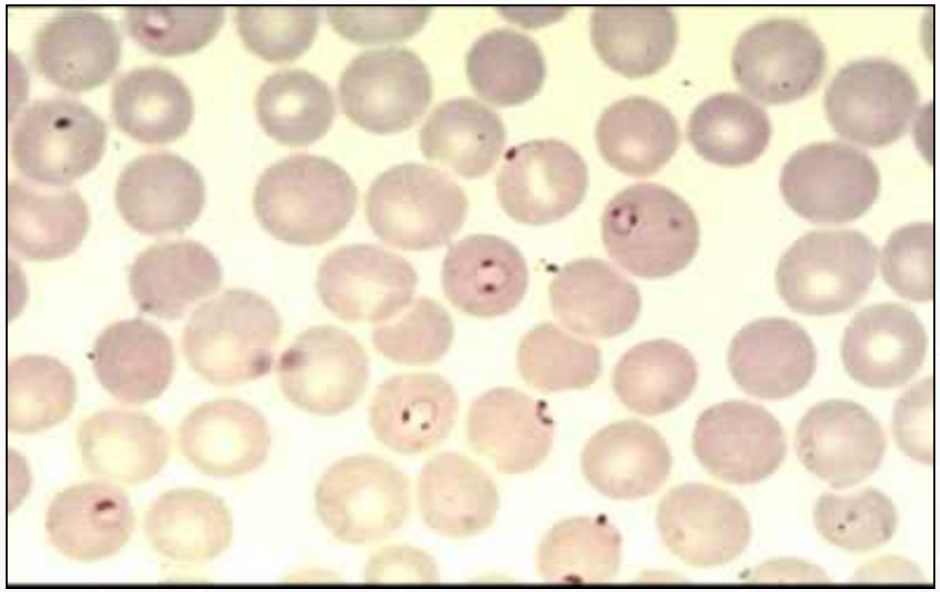
МАЛЯРИЯ: патогенез

- **Тканевая** или **экзоэритроцитарная шизогония** плазмодия происходит в гепатоцитах человека и продолжается 1-2 нед (цикл размножения ***P.* falciparum и *P. malarie*** в печени варьирует в пределах 10-18 сут). Через час после кровососания спорозоиты проникают с кровотоком в клетки печени где **размножаются** и делятся.
- **В результате деления** образуются **мерозоиты** (каждый спорозоит может образовать от 2000 до 40000 мерозоитов), разрушающие гепатоциты и проникающие в кровоток
- **Эритроцитариая шизогония** происходит после проникновении мерозоитов в эритроциты.
- **Проникшие в клетки мерозоиты** превращаются в **трофозоиты** (растущие формы) размером 2 мкм, микроскопия пораженных эритроцитов **выявляет покоящиеся формы,** содержащие **ядро с одним хроматиновым зерном и формы с псевдовакуолью,** напоминающие перстень или кольцо.

МАЛЯРИЯ: патогенез

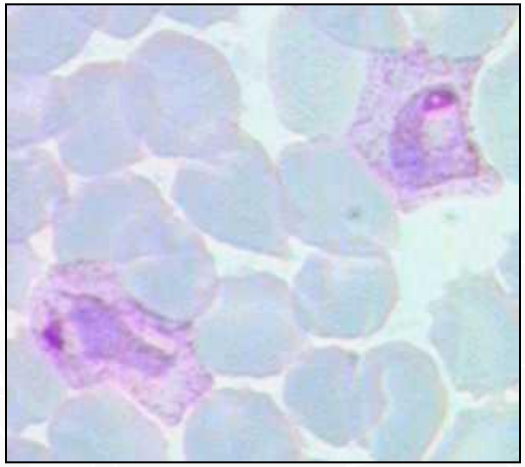


Покоящиеся формы напоминающие перстень или кольцо (P. falciparum)

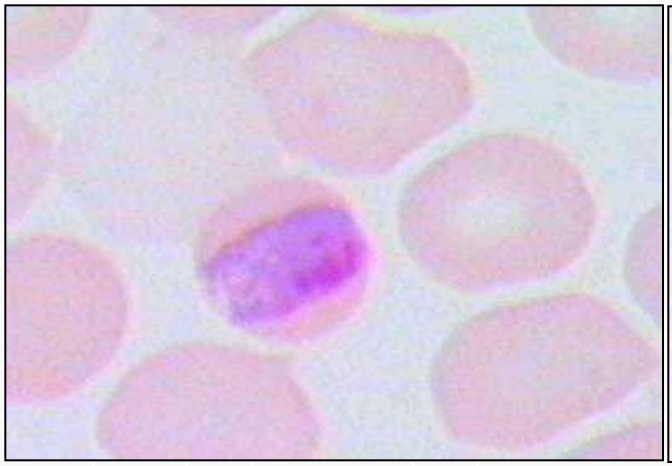


Размеры трофозоитов *P. falciparum* меньше половины эритроцита и не вызывают его деформации.

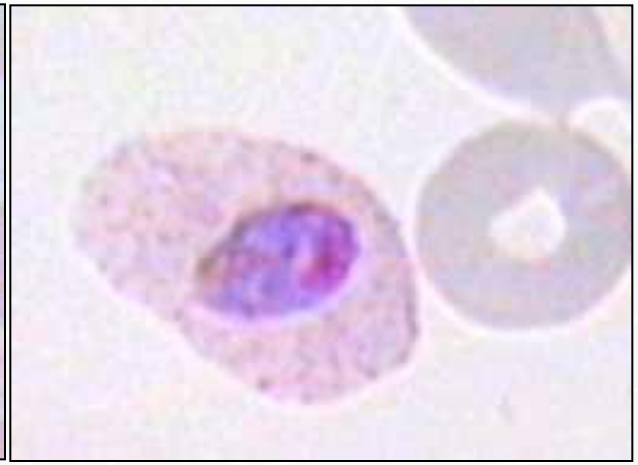
МАЛЯРИЯ: патогенез



Трофозоиты
P. vivax



Трофозоиты
P. malariae

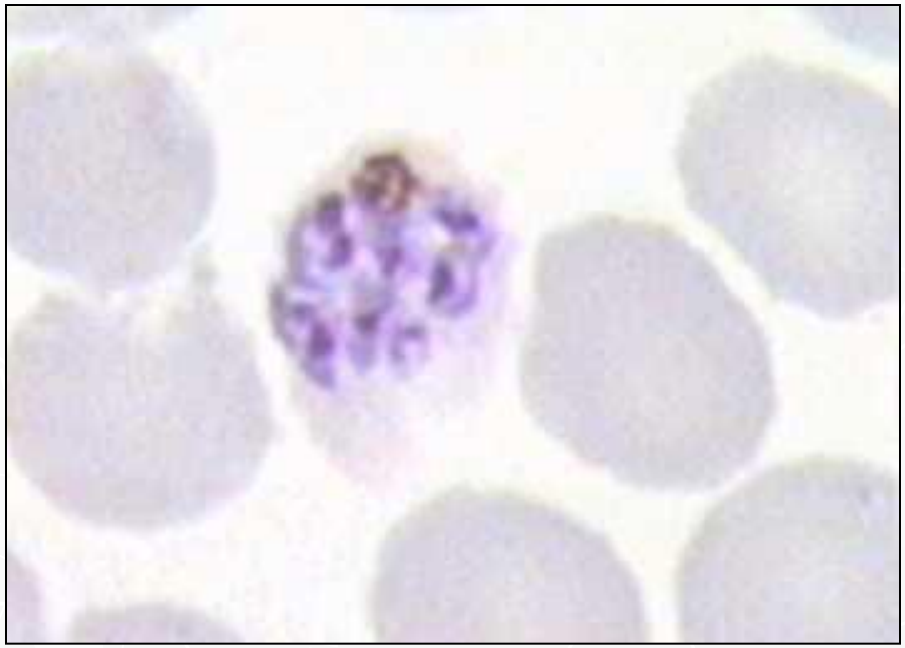


Трофозоиты
P. ovale

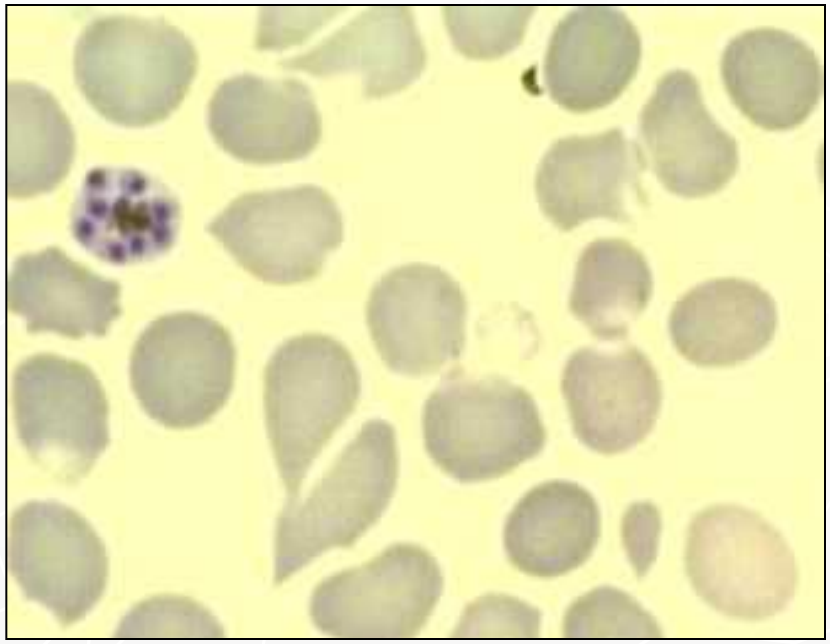
МАЛЯРИЯ: патогенез

- **Трофозоиты** позднее увеличиваются и образуют многоядерные **шизонты** (делящиеся формы).
- **Шизонты** образуют новое поколение мерозоитов.
- **Каждая клетка** может образовывать 6-24 дочерних **мерозоита** инфицирующих другие эритроциты.

МАЛЯРИЯ: патогенез

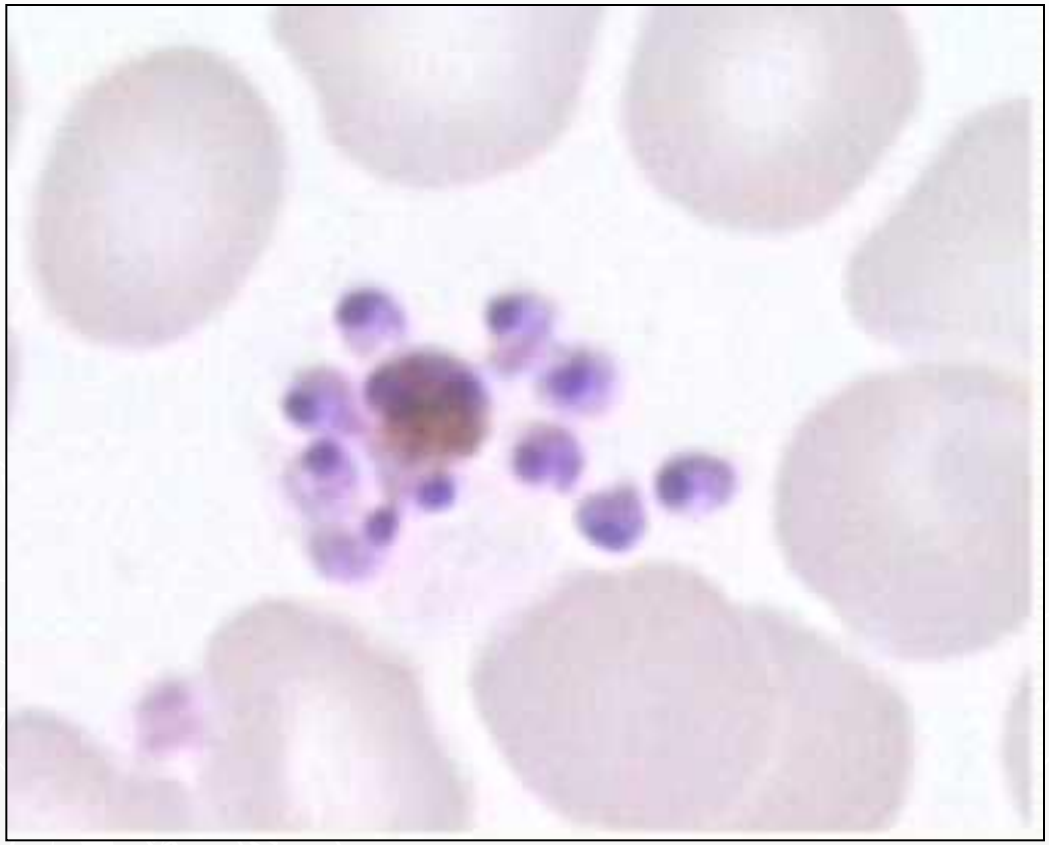


Многоядерный шизонт



Многоядерный шизонт

МАЛЯРИЯ:патогенез

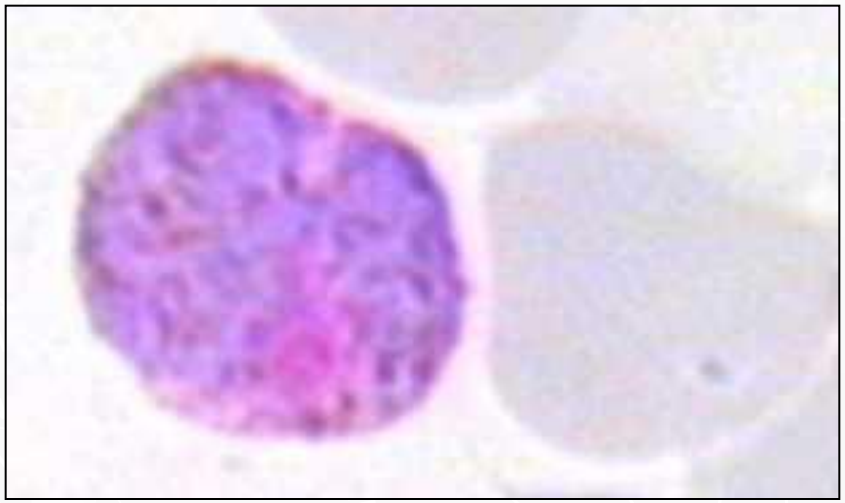


Выход мерозоитов из эритроцита сопровождается его разрушением

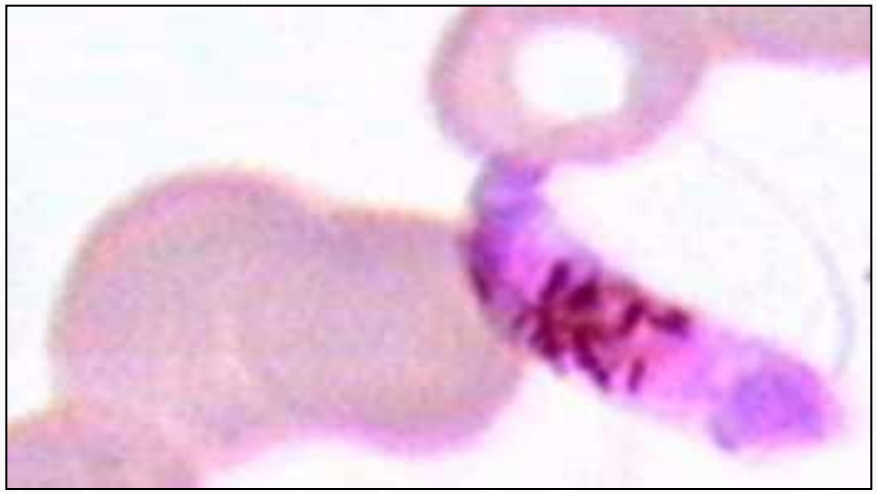
МАЛЯРИЯ: патогенез

- **Указанный цикл развития** для *P. malariae* составляет 72 ч, для других видов — 48 ч. С наступлением эритроцитарной шизогонии размножение *P. malariae* и *P. falciparum* в печени прекращается, однако у *P. vivax* и *P. ovale* часть спорозоитов **(гипнозоиты)** остаётся в гепатоцитах, образуя «дремлющие» очаги, дающие отдалённые рецидивы.
- **В некоторых эритроцитах** из макрогаметоцитов развиваются женские, из микрогаметоцитов мужские **гамонты**, завершающие своё развитие только в организме комара в течение 7-45 сут (в зависимости от температуры воздуха).

МАЛЯРИЯ: патогенез



Макрогаметоцит



Микрогаметоцит

МАЛЯРИЯ: патогенез

- **Малярийные приступы** сопровождаются генерализованным сужением периферических сосудов в период **озноба**, которое в период **жара** сменяется резким их расширением.
- **Эти изменения** усиливают продукцию 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.
- **На фоне** выраженных нарушений микроциркуляции развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание.
- **Возникает** острое нарушение кровообращения и питания мозговой ткани.

МАЛЯРИЯ: патогенез

- **Изменения в ЦНС** отмечаются главным образом при тропической малярии.
- **Злокачественное течение** тропической малярии связано с изменениями реологических свойств крови, агрегацией пораженных эритроцитов, прилипанием их к стенкам микрососудов, скоплением паразитов в капиллярах мозга и внутренних органов с образованием тромбов и кровоизлияний.
- **Надпочечниковая недостаточность**, нарушения микроциркуляции, клеточного дыхания могут привести к острой почечной недостаточности - "шоковой почке". При острых приступах малярии вследствие нарушений тканевого дыхания, изменения активности аденилциклазы возможно также развитие энтерита.

МАЛЯРИЯ: клиника

- **Инкубационный периоды при малярии:**
  - **при vivax-малярии** – **10-14** дней (короткая) или 6-14 мес (длительная);
  - **при ovale-малярии** – **7-20** дней;
  - **при тропической малярии** – **8-16** дней;
  - **при четырехдневной малярии** – **25-42** дня.
- При заражении плазмодиями двух и более видов развивается **mixt-малярия**.
- Малярия может сочетаться с другими вариантами инфекционной патологии.

МАЛЯРИЯ: клиника

- **Для малярии характерны следующие опорные признаки:**

1. Приступообразная лихорадка с ознобами и потливостью;
2. Гепатоспленомегалия и анемия;
3. Эпиданамнез (пребывание в эндемичной зоне в течение трех лет до начала болезни;
4. Гемотрансфузии или иные парентеральные манипуляции в течение трех мес до начала лихорадки.

МАЛЯРИЯ: *Лихорадка*

- **Лихорадка** наблюдается в момент выхода мерозоитов из разрушенных эритроцитов;
- интервалы между проявлениями приступов зависят от биологического цикла паразита.
- **Начало** острое, температура тела может достигать 40-41,7 °С (обычно подъём наблюдают в дневное время). Через несколько часов она литически снижается до 35-36 °С.
- **При разрушении эритроцитов** в кровь выделяется **эндопироген,** структура которого остаётся неиденти-фицированной (определённая роль может принадлежать гематину).
- **Определённую роль** в развитии лихорадочной реакции могут играть **ИЛ-1** и **ФНО**, выделяемые макрофагами, активируемыми во время утилизации остатков эритроцитов.

МАЛЯРИЯ: *анемия*

- ***Анемия*** — следствие массивного лизиса эритроцитов и фагоцитоза поражённых клеток фагоцитами.
- **При тропической малярии**, вызванной *P. falciparum,* развивается **черно-водная лихорадка** (**гемоглобинурийная лихорадка**). Характерны острый массивный гемолиз, гемолитическая желтуха, боли в пояснице, гемоглобинурия. Может развиться как осложнение малярии, возникающее после приёма хинина и примахина; чаще возникает у лиц с повышенной ломкостью эритроцитов.
- **Вследствие** наследственного дефекта глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы по типу анемии *Маркиафавы-Микели,* а также как реакция ГЗТ на хинин;
- **Комплексы** хинин-АТ сорбируются на мембранах эритроцитов, активируют комплемент, что приводит к их генерализованному разрушению.
- **Значительно реже** и лишь при тропической малярии наблюдают внутрисосудистый гемолиз.
- **Нарушения кровообращения** в первую очередь опосредованы подъёмами температуры тела. Дилатация сосудов приводит к снижению ОЦК и АД.
- **Последующий спазм сосудов**, повышенная вязкость крови, закупорка капилляров остатками эритроцитов приводят к ишемии органов и тканей.
- **Иногда** тропическую *(falciparum)* малярию сопровождает **острый гломерулонефрит.**

МАЛЯРИЯ: клиника

- **При хроническом заболевании**, вызванном *P. malariae,* может развиться **прогрессирующая почечная недостаточность.** Механизмы нефропатологии при малярии по большей части опосредованы аутоиммунными механизмами.
- **Заболевание** часто сопровождают **спленомегалией** (увеличение не всегда соответствует тяжести заболевания) и **тромбоцитопенией.**
- **Поражения органов ЖКТ** достаточно многообразны — от гангренозно-язвенных до холероподобных.
- **Печень** обычно увеличена, гиперемирована и окрашена в тёмно-коричневый цвет. При хронических поражениях её масса достигает 3-5 кг.
- **Нередки** поражения поджелудочной железы вплоть до фиброзного панкреатита.

МАЛЯРИЯ: иммунология

- **Проникновение плазмодиев** в кровоток индуцирует развитие иммунного ответа, направленного на подавление активности возбудителя и значительно смягчающего тяжесть клинических проявлений
- **Отмечены случаи** абсолютной резистентности к инфекции, опосредованные иммунными и генетическими механизмами, передающимися по наследству.
- **Поскольку заболевание** носит длительный циклический характер, уровень иммунного ответа постоянно нарастает.
- **Под воздействием иммунных механизмов** цикл шизогоний постепенно замещается спорогониями со смягчением симптоматики. В редких случаях возможно спонтанное выздоровление.
- **В подавлении размножения плазмодиев** задействованы гуморальное и клеточное звенья иммунного ответа. Однако, степень их участия не определена.

МАЛЯРИЯ: иммунология

- **Лица,** эритроциты которых не несут АГ группы ***Duffy,*** обладают естественной резистентностью к возбудителям малярии (отсутствуют у многих представителей негроидной расы).
- **Естественной резистентностью** обладают лица с врождённым дефицитом глюкозо-6-дегидрогеназы**,** т. к. паразиты не способны использовать глюкозо-монофосфатный шунт в качестве источника энергии и в подобных условиях не могут развиваться в эритроцитах.
- **Лица с гемоглобинопатиями также резистентны к заражению,** т.к. паразиты не способны размножаться в эритроцитах с изменённой морфологией, например при **серповидноклеточной анемии**.

МАЛЯРИЯ: диагностика

- **Лабораторная диагностика** малярии основана на выявлении паразитов в крови и соответствующей симптоматике.
- **Для приготовления мазков** пригодна капиллярная и венозная кровь. Мазки окрашивают по ***Райту*** или ***Романовскому Гимзе***. Различные виды дифференцируют по морфологическим признакам.
- **При эпидемических обследованиях** регионов более пригодна серологическая идентификация, например методом непрямой иммунофлюоресценции, выявляющим АГ в мазках.
- **При невозможности обнаружения паразитов** косвенные данные могут дать изменения лейкоцитарной формулы даже при однократном исследовании (моноцитоз, анэозинофилия, ядерный сдвиг влево в лейкоцитарной формуле).
- **Для экспресс-диагностики** возможна микроскопия крови в толстой капле (препараты окрашиваются без фиксации). Следует помнить, что в препаратах эритроциты разрушаются, лейкоциты деформируются, а возбудитель может частично сморщиваться.

МАЛЯРИЯ: диагностика

Наиболее диагностически значимые признаки:

1. Приступообразная лихорадка с ознобами и потливостью (через 1-3 дня)
2. Сплено- и гептаомегалия;
3. Анемия неясного происхождения;
4. Рецидивы приступообразной лихорадки

→ Инфекционное остролихорадочное генерализованное заболевание

Вспомогательные диагностические признаки:

1. Эпид. анамнез (пребывание в очаге трех и менее лет до болезни);
2. Гемотрансфузии и др. парентеральные вмешательства в те же сроки;
3. Новорожденные от матерей, больных малярией

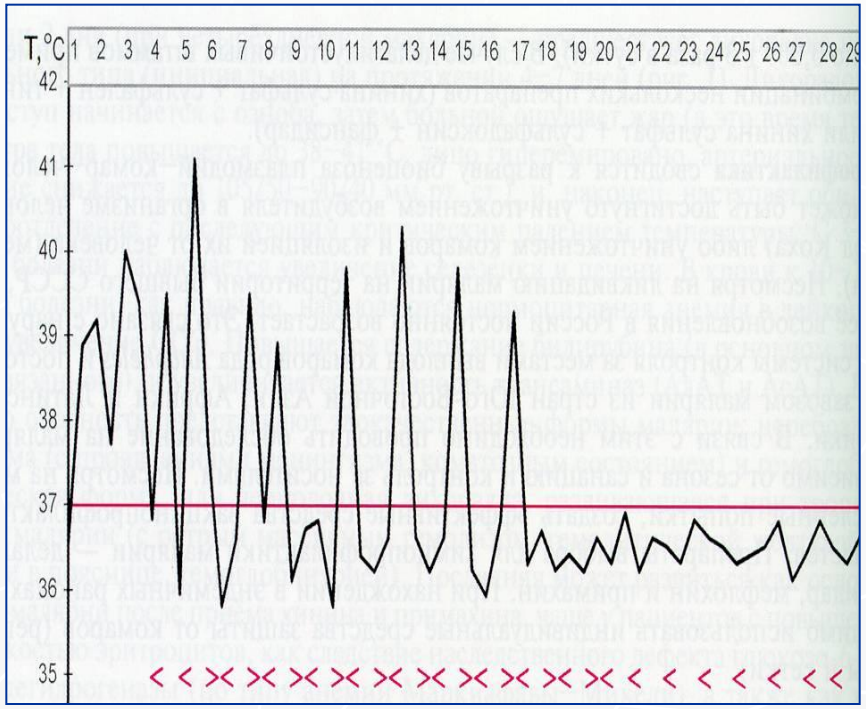
→ **Малярия?**

Решающие диагностические признаки:

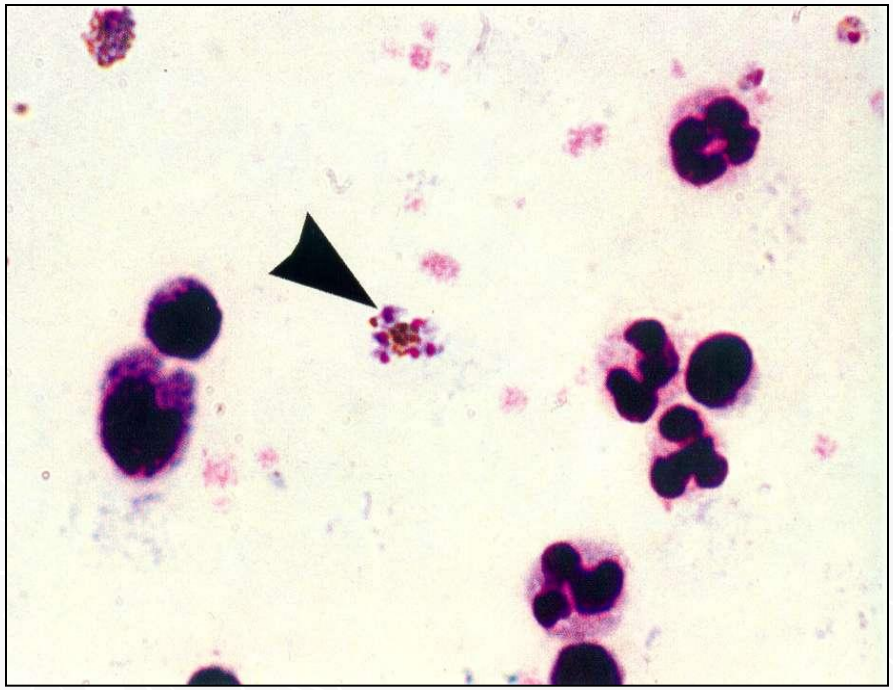
1. Микроскопия толстой капли и мазка крови;
2. Серология (РНИФ, РИФ, РНГА)

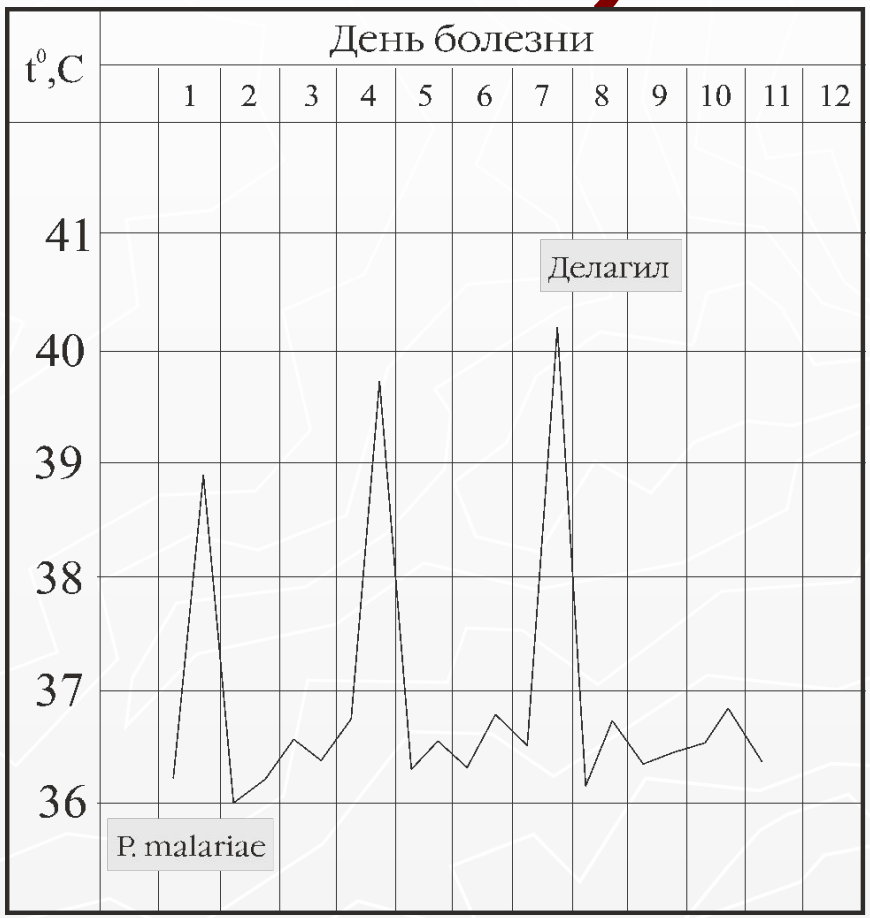
→ **МАЛЯРИЯ**

Трехдневная малярия
(P.Vivax)

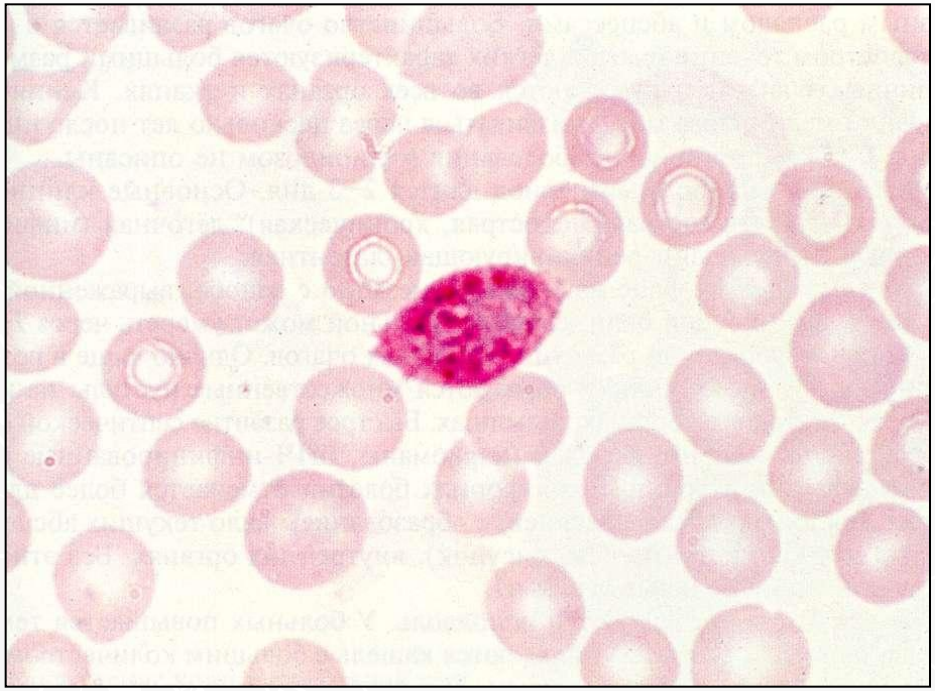


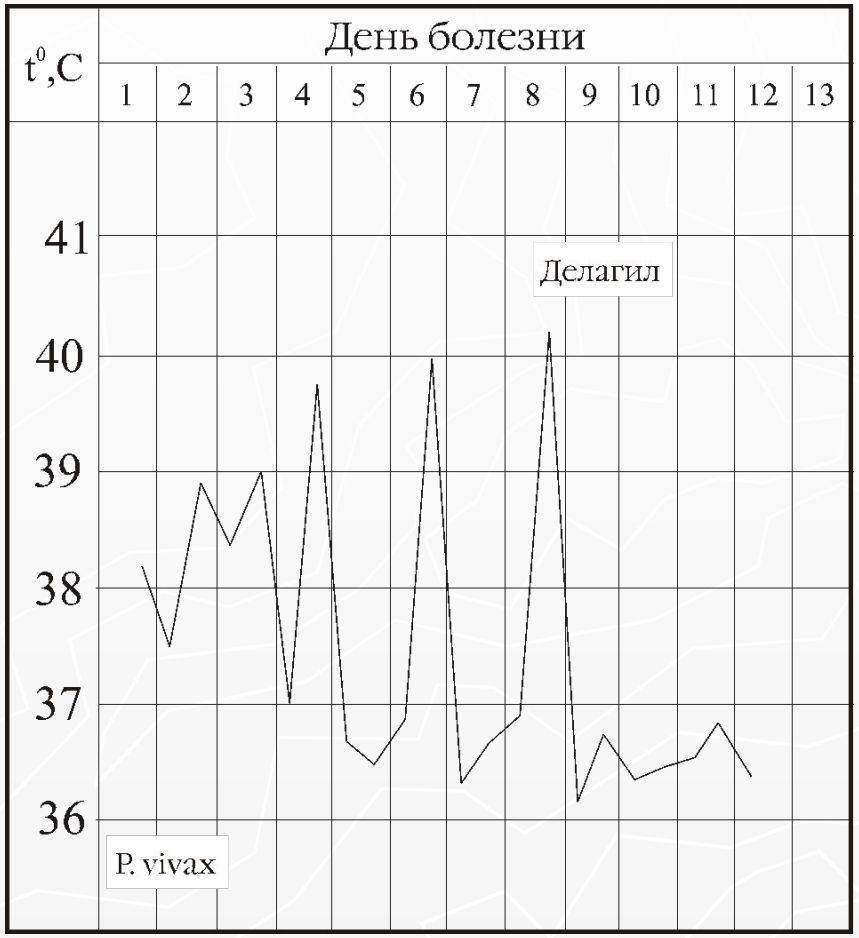
Четырехдневная малярия (P. malariae)



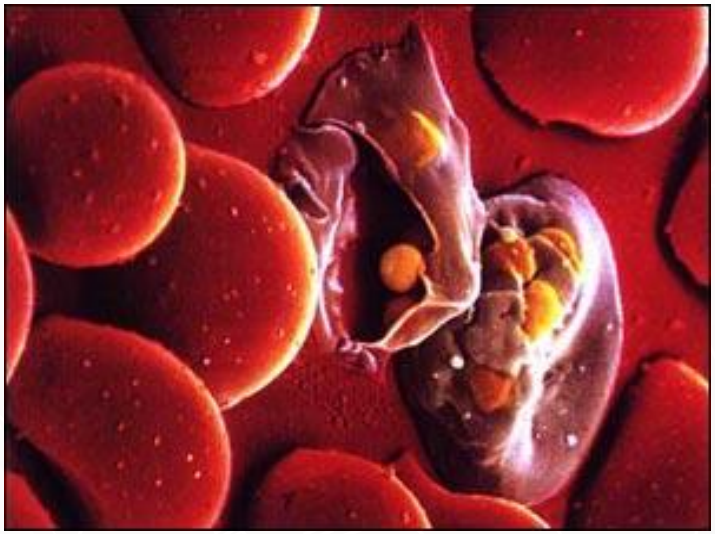


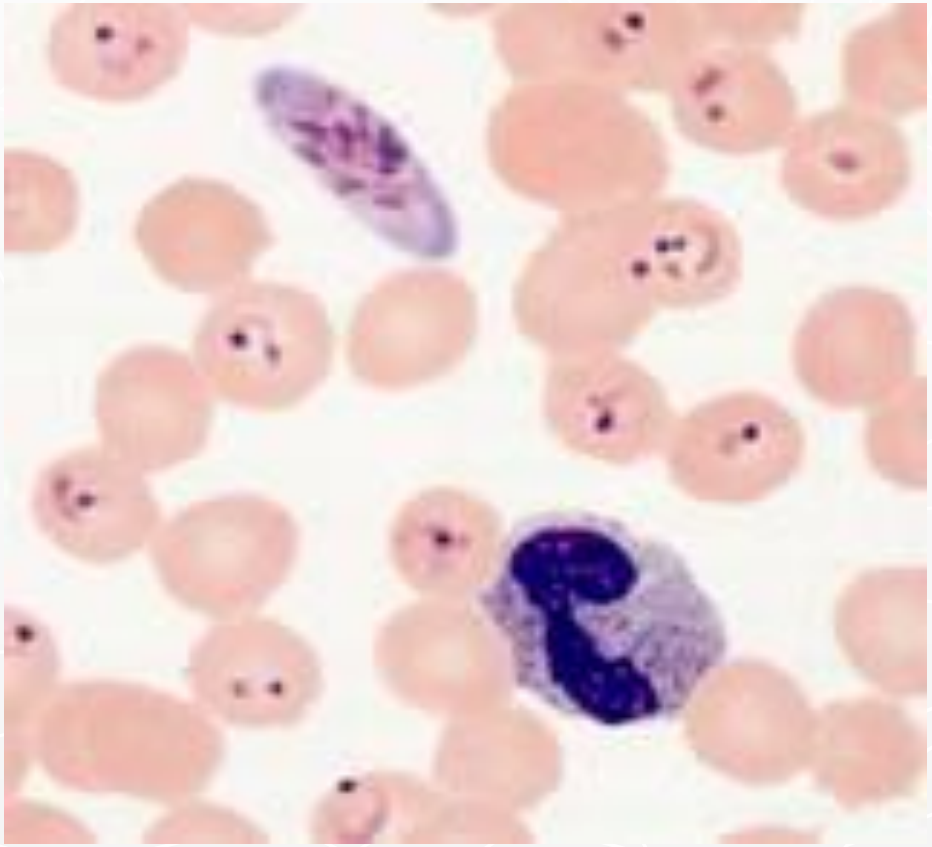
Овале малярия (P. ovale)





Тропическая малярия
(P. Falciparum)





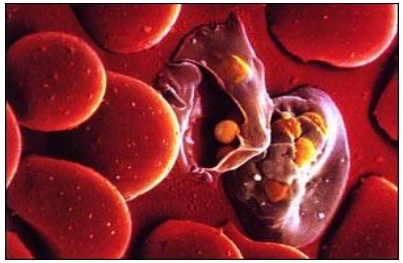
МАЛЯРИЯ: лечение

- **История терапии** малярии насчитывает более 350 лет (в 1640 г. испанцы завезли в Европу ***кору хинного дерева***, употреблявшуюся индейцами в Эквадоре в качестве противо-лихорадочного средства).
- **Длительное время хинин** — алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona)* — оставался единственным средством химиотерапии.

МАЛЯРИЯ: лечение

Этиотропные препараты в зависимости от направленности действия подразделяются на 4 группы:

1. **Гематошизотропные средства:**
   хингамин, хинин, прогуанил, приметамин, сульфаниламиды, тетрациклины;
2. **Гистошизотропные средства:**
   примахин, хиноцид;
3. **Гамонтоцидные средства:**
   приметамин, примахин, хиноцид, прогуанил;
4. **Споронтоцидные средства:**
   приметамин, прогуанил



МАЛЯРИЯ: лечение

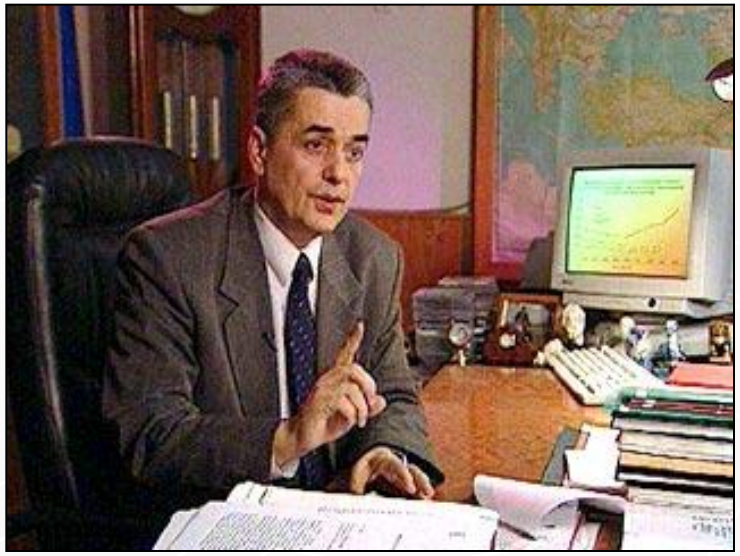
- **Приступы лихорадки** купируют многие препараты Среди них наиболее известно производное 4-аминохинолина — **хлорохин** (в отечественной фармакопее — **хингамин).** Препарат активен против всех видов плазмодиев, однако существуют формы, резистентные к его действию.
- **Более эффективно** применение комбинации **хинина, антагонистов фолатов и сульфаниламидов.**
- **Внеэритроцитарные шизонты (печёночная стадия)** *P. vivax* и *P. ovale* эффективно уничтожает **примахин** (производное 8-аминохинолина).
- **Гамонты** *P. vivax, P. malariae* и *P. ovale* эффективно уничтожает **хлорохин, а** *P. falciparum* — **примахин.**
- **Следует помнить**, что у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы прием препарата может вызвать массивный гемолиз.

МАЛЯРИЯ:
неотложная помощь

- **При подозрении на малярию** необходимо немедленно вызывать неотложную помощь для проведения срочной госпитализации.
- **Лечении больных малярией** начинают немедленно при подозрении на заболевание, не дожидаясь результатов лабораторного исследования.
- **Потеря времени при тропической малярии** может повлечь развитие тяжелой формы болезни со смертельными осложнениями.

МАЛЯРИЯ: Диспансеризация

- **Перенесшие малярию** находятся под медицинским наблюдением в **течение 2 лет**.
- **При возникновении** у них любой лихорадки проводится исследование крови на малярийные плазмодии.



Г. Онищенко
Главный государственный санитарный врач РФ

МАЛЯРИЯ: профилактика

- **Профилактика малярии** проводится путем приема антималярийных препаратов лицами, выезжающими в зоны, где распространена малярия и осуществляются мероприятия по защите от комаров.
- **Для профилактики тропической малярии** принимается мефлохин (лариам) по 1 таблетке (250 мг) 1 раз в нед. Прием препарата следует начать за неделю до выезда в очаг, продолжать весь период пребывания в очаге и в течение 4 нед после выезда из очага.
- **При приеме мефлохина возможны** нежелательные реакции: тошнота, сердцебиение, головная боль. Изредка отмечаются судороги, психозы, сильное головокружение.
- **Противопоказания к применению мефлохина**: беременность, деятельность, связанная с вождением транспорта, психическое заболевание.
- **Делагил,** который применялся для предупреждения заражения до последнего времени, не гарантирует от заражения лекарственноустойчивой тропической малярией.

МАЛЯРИЯ: профилактика

- **Для защиты от укусов комаров** в местах, где распространена малярия, следует спать в комнатах, двери и окна которых затянуты сеткой, или спать под сетчатым пологом, желательно пропитанным инсектицидом;
- **с сумерек до рассвета одеваться так**, чтобы не оставлять открытыми руки и ноги; открытые участки тела обрабатывать репеллентом.

Следует запомнить, ЧТО:

Кровь на малярию исследуют:

- **у всех больных** с лихорадкой, прибывших из неблагополучных по малярии районов в течение последних 2 лет;
- **у больных** с периодическими повышениями температуры;
- **у больных** с неясными лихорадочными заболеваниями при увеличении печени и селезенки и развития малокровия неясной природы.

ЛЕКЦИЯ ОКОНЧЕНА, СПАСИБО!

ОТВЕЧУ НА ВАШИ ВОПРОСЫ

???