

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

Кафедра инфекционных болезней

МЕТОДИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

МАЛЯРИЯ

для студентов, обучающихся по специальности
32.05.01 Медико-профилактическое дело (специалитет).

Владикавказ, 2020

УДК 616.936
ББК 55.144

Отараева Б.И., Дзгоев А.М.
Малярия - 2020-17стр.

В учебном пособии представлены современные аспекты этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения малярии.

УДК 616.936
ББК 55.144

РЕЦЕНЗЕНТЫ:

Плахтий Л.Я.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Кусова А.Р.- доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей гигиены ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России

Утверждено и рекомендовано к печати Центральным координационным учебно-методическим советом ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России (протокол от 06.07.2020 №6)

Северо-Осетинская государственная медицинская академия, 2020

Отараева Б.И., Дзгоев А.М. 2020

Малярия (англ. malaria; франц. paludisme) — антропонозная трансмиссивная протозойная болезнь, характеризующаяся поражением эритроцитов,

рецидивирующим циклическим течением, приступами лихорадки, гепатоспленомегалией, анемией.

Этиология. Возбудителей малярии относят к типу Protozoa, классу Sporozoa, семейству Plasmodiidae, роду Plasmodium. У человека паразитирует четыре вида возбудителя: *P. vivax* вызывает трёхдневную, *P. malariae* — четырёхдневную, *P. falciparum* — тропическую малярию; *P. ovale* служит причиной трёхдневной овале-малярии. Возбудители малярии в процессе жизнедеятельности проходят следующий цикл развития со сменой хозяев:

- бесполое развитие (шизогония) протекает в организме промежуточного хозяина — человека;

- половое развитие (спорогония) проходит в организме окончательного хозяина — самки комара рода *Anopheles*.

В организм человека спорозоиты попадают при укусе заражённым малярийным комаром. После проникновения в кровь спорозоиты через 15–45 мин внедряются в гепатоциты из синусоидальных сосудов печени и начинают экзоэритроцитарный цикл (тканевая шизогония). Избирательность и быстрота инвазии обусловлены наличием на мембранах гепатоцитов специфических рецепторов. Паразиты увеличиваются, многократно делятся и образуют множество мелких одноядерных образований — мерозоитов. Минимальная продолжительность экзоэритроцитарного цикла составляет 5–7 сут у *P. falciparum*, 6–8 сут у *P. vivax*, 9 сут у *P. ovale* и 14–16 сут у *P. malariae*. Затем мерозоиты выходят из гепатоцитов в кровь и внедряются в эритроциты, где происходит эритроцитарная шизогония. Для трёхдневной и овале-малярии характерен особый тип экзоэритроцитарного развития: все паразиты или их часть способны длительное время (7–14 мес и более) находиться в гепатоцитах в «дремлющем» состоянии (гипнозоиты), и только после окончания этого периода они начинают превращаться в мерозоиты, способные заражать эритроциты. Таким образом, это обуславливает возможность длительной инкубации и возникновение отдалённых рецидивов вплоть до 3 лет. Эритроцитарную шизогонию сопровождают циклическое развитие и множественное деление паразитов, при этом малярийные плазмодии проходят следующие стадии: юный трофозоит (имеет форму кольца); развивающийся трофозоит; зрелый трофозоит (имеет крупное ядро); развивающийся шизонт; зрелый шизонт. После завершения процесса шизогонии эритроцит разрушается. Свободные мерозоиты активно проникают в новые эритроциты, но большая их часть погибает от воздействия защитных иммунных механизмов хозяина. Продолжительность эритроцитарной шизогонии составляет у *P. vivax*, *P. ovale*, *P. falciparum* 48 ч, а у *P. Malariae* 72 ч. Во время эритроцитарного цикла часть мерозоитов превращается в половые формы — женские (макрогаметоциты) или мужские (микрогаметоциты). Гаметоциты попадают в организм комара-переносчика, когда он питается кровью больного малярией или паразитоносителя, содержащей зрелые гаметоциты. В желудке комара через 9–12 мин мужской гаметоцит выбрасывает восемь тонких подвижных жгутов. Свободные жгуты (микрогаметы) проникают в женскую клетку (макрогамету); после слияния ядер образуется зигота — круглая оплодотворённая клетка. Далее последовательно развиваются оокинеты, ооцисты со спорозоитами, их созревание проходит в слюнных железах комара. При оптимальной температуре

воздуха окружающей среды (25 °С) спорогония продолжается 10 дней у *P. vivax*, 12 дней у *P. falciparum*, 16 дней у *P. malariae* и *P. ovale*; при температуре воздуха ниже 15°С спорозоиты не развиваются.

Эпидемиология. Источником возбудителя инфекции выступает больной человек или паразитоноситель, в крови которого содержатся гаметоциты. Малярия — трансмиссивная инфекция, передающаяся через укус комара. Гаметоциты *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae* обнаруживаются в крови в первые дни болезни; их количество возрастает после нескольких циклов эритроцитарной шизогонии. При заражении *P. falciparum* человек становится источником инфекции спустя 10–12 дней после начала паразитемии и может им оставаться в течение 2 мес и более. Переносчики малярии в природных условиях — комары рода *Anopheles*. Кроме естественного трансмиссивного возможны другие пути передачи малярии: от матери плоду или новорождённому (вертикальная передача); трансфузионный путь — при переливании донорской крови, содержащей возбудитель, при трансплантации органов; парентеральное заражение возможно при медицинских манипуляциях. Вертикальная передача инфекции происходит у неиммунных к малярии матерей. Заражение чаще происходит при родах, когда её кровь попадает в кровотоки плода при отслойке плаценты. В донорской крови плазмодии могут выживать 1–2 нед. Зарегистрированы случаи прививной малярии у наркоманов. Малярия — сезонная инфекция; это связано с активностью комаров-переносчиков. В районах с умеренным и субтропическим климатом сезон передачи ограничивается летне-осенними месяцами с устойчивой среднесуточной температурой выше 16°С. В РФ длительность малярийного (эпидемического) сезона варьирует от 1,5 до 3 мес и более. В тропической зоне инфекция передаётся круглогодично, а перерывы связаны с режимом осадков. В настоящее время малярия остаётся наиболее широко распространённой в мире тропической болезнью. В эндемичных очагах более чем 100 стран Азии, Африки, Южной Америки ежегодно заболевают малярией от 300 до 500 млн человек, из них от 1,5 до 2,7 млн умирают. Из эндемичных стран болезнь завозят в другие регионы, где она была уже ликвидирована. В России ежегодно регистрируют от 700 до 1000 больных малярией. Завозу малярии в РФ способствует практически неконтролируемая миграция жителей некоторых стран СНГ, охваченных эпидемией трёхдневной малярии (Азербайджан, Таджикистан, Армения). Вследствие этого возобновилась передача *P. vivax* через комаров в ряде регионов страны, в том числе в Москве и Московской области. Из четырёх видов возбудителей малярии человека наиболее распространён в мире *P. vivax*. В субтропиках и тропиках в генофонде популяции *P. Vivax* преобладают спорозоиты, вызывающие болезнь после короткой инкубации (10–21 день). На Африканском континенте *P. vivax* постоянно обнаруживают в странах Восточной Африки у арабов, индийцев, эфиопов, европейцев. В странах Западной Африки, заселённой преимущественно представителями негроидной расы, *P. vivax* не встречаются, что объясняют генетически обусловленной врождённой невосприимчивостью африканских негров к *P. vivax* [на эритроцитах отсутствует рецептор для мерозоитов *P. vivax* — изоантигены Даффи (Fya или Fyb)]. Ареал *P. ovale* невелик и состоит из двух частей. Основная, африканская часть занимает тропическую Африку от Гамбии на севере до Конго на юге континента. Вторая часть ареала — страны Западной части Тихого

океана и Юго-Восточной Азии. Географический ареал тропической малярии достигает 40° северной широты и 20° южной широты *P. falciparum* обуславливает до 50% заболеваемости малярией в мире. Четырёхдневную малярию в настоящее время встречают в Африке, некоторых районах Центральной и Южной Америки, странах Карибского бассейна, Юго-Восточной Азии. Большинство людей восприимчивы к малярии. Исключение составляют коренные жители Западной Африки. Для гиперэндемичных очагов тропической Африки, где преобладает *P. falciparum*, характерна относительно стабильная иммунная структура коренного населения: G дети в возрасте до 6 мес не заболевают благодаря пассивному иммунитету, полученному от матери;

- большинство детей в возрасте 6–24 мес поражены *P. falciparum*; пассивный иммунитет угас, активный ещё не развит; в этой группе наблюдают самую высокую смертность от малярии;

- у детей старше 2 лет *P. falciparum* обнаруживают реже, течение малярии смягчено в результате приобретённого иммунитета, с возрастом интенсивность паразитемии уменьшается;

- у взрослых *P. falciparum* обнаруживают редко вследствие высокой напряжённости иммунитета, при инфицировании клинические проявления отсутствуют.

Легко переносят тропическую малярию также носители аномального гемоглобина S (серповидно-клеточная анемия) и лица с некоторыми другими генетически обусловленными аномалиями гемоглобина и ферментов эритроцитов (дефицит Г-6-ФДГ).

Патогенез. Вся клиническая картина малярии обусловлена эритроцитарной шизогонией — ростом и размножением в крови бесполой эритроцитарной формы паразита. Тканевая шизогония клинически не проявляется. Малярийный приступ связан с завершением эритроцитарной шизогонии, массовым распадом эритроцитов и попаданием в кровь большого числа мерозоитов, продуктов метаболизма паразитов, обладающих пирогенными и токсическими свойствами, которые провоцируют развитие лихорадочной реакции. Ввиду цикличности эритроцитарной шизогонии лихорадочные приступы повторяются каждые 48 ч при трёхдневной, овале- и тропической малярии и через 72 ч при четырёхдневной. В организм человека при заражении попадает гетерогенная популяция малярийных паразитов и шизогония в начальном периоде протекает асинхронно, из-за этого тип лихорадки может быть неправильным. По мере формирования иммунных реакций способность к паразитированию в эритроцитах сохраняется у одной главной генерации плазмодиев, определяющей свойственный данному виду ритм лихорадки. Только при тропической малярии может быть несколько (2–3) основных генераций плазмодиев, поэтому лихорадка чаще носит неправильный характер. Анемия, характерная для малярии, — следствие разрушения эритроцитов находящимися в них паразитами. Известно, что *P. vivax* и *P. ovale* внедряются преимущественно в молодые эритроциты, *P. malariae* — в зрелые. *P. falciparum* инфицирует эритроциты разной степени зрелости, что способствует более значительному их поражению и гемолизу, поэтому при тропической малярии в генезе анемии гемолиз играет ведущую роль. Дополнительными факторами гемолиза эритроцитов выступают также аутоиммунные механизмы, повреждающие неинфицированные эритроциты.

Развивающаяся при малярии гиперплазия ретикулоэндотелиальных элементов селезёнки угнетает гемопоэз, что усиливает анемию и тромбоцитопению. Увеличение печени и селезёнки вначале обусловлено застойными явлениями в органах, но вскоре в них происходит лимфоидная и ретикулоэндотелиальная гиперплазия. В результате гемолиза эритроцитов, а также поражения гепатоцитов развивается желтуха. Уменьшение всасывания углеводов и торможение глюконеогенеза в печени вызывает гипогликемию. Активация анаэробного гликолиза приводит к накоплению лактата в крови, цереброспинальной жидкости и возникновению лактат-ацидоза, что служит одной из причин тяжёлого течения тропической малярии. При тропической малярии изменяются свойства эритроцитов, вследствие чего нарушается микроциркуляция (цитoadгезия, секвестрация, розеттинг). Цитoadгезия — приклеивание поражённых эритроцитов к эндотелиальным клеткам, причина секвестрации в капиллярах и посткапиллярных венах. Основную роль в цитoadгезии отводят специфическим белкам-лигандам (их экспрессия на поверхности эритроцитов индуцируется паразитом) и рецепторам, находящимся на наружной поверхности эндотелиальных клеток. Закупорка сосудов вызывает ишемию поражённых органов. На мембранах эритроцитов возникают протуберанцы (кнобы), которые контактируют с выростами в форме псевдоподий, образующимися на эндотелиальных клетках. Некоторые разновидности *P. falciparum* вызывают прилипание здоровых эритроцитов к инфицированным — в результате образуются «розетки». Эритроциты становятся ригидными, что ухудшает реологические свойства крови и усугубляет нарушение микроциркуляции. Важный повреждающий фактор — гипоксия, вызванная недостаточной кислородно-транспортной функцией заражённых эритроцитов. Наименее устойчива к гипоксии ткань мозга, что способствует развитию церебральной малярии. Возникают нарушения в свёртывающей системе крови: при тяжёлой тропической малярии наблюдают признаки ДВС-синдрома тромбоцитопении и гипофибриногенемии. Определённую роль в патогенезе тропической малярии отводят генерализованной неспецифической воспалительной реакции. Поражение сосудов вызывается в основном действием медиаторов воспаления. Наиболее активны продукты перекисного окисления липидов и протеазы, выделяемые гранулоцитами. В патогенезе тяжёлой малярии значительное внимание уделяют цитокинам, в частности ФНО и ИЛ (ИЛ-2 и ИЛ-6). Наиболее характерные изменения при тяжёлой тропической

малярии возникают в головном мозге, где наблюдают отёк, набухание вещества мозга, периваскулярные и периганглионарные разрастания нейроглии (гранулёмы Дюрка). Капилляры блокируются инвазированными эритроцитами и паразитами; наблюдаются обширные гемостазы. Развивается периваскулярный отёк с геморрагиями и очаговыми некрозами. На основании патологоанатомической картины можно заключить, что в случаях малярийной комы развивается специфический менингоэнцефалит. Малярийная инфекция способна дезорганизовать иммунный ответ хозяина, что запускает каскад иммунопатологических реакций. Фиксация иммуноглобулинов и комплемента на базальных мембранах клубочков вызывает острую нефропатию. Нефротический синдром, развивающийся у больных четырёхдневной малярией, относят к иммунокомплексным гломерулопатиям.

Клиническая картина. С учётом видовых особенностей малярийных паразитов и соответствующих различий клинических проявлений выделяют четыре формы малярии: трёх-дневную (*vivax*-малярия, *malaria tertiana*), четырёхдневную (*malaria quartana*), тропическую (*falciparum*-малярия, *malaria tropica*), трёхдневную овале-малярию (*ovale-malaria*). По рекомендации ВОЗ различают малярию неосложнённую, тяжёлую и осложнённую. Злокачественные формы малярии и осложнения характерны в основном для инфицирования *P. falciparum*. Болезнь, вызванная *P. vivax*, *P. ovale* и *P. malariae*, как правило, имеет доброкачественное течение. Течение первичной малярии включает начальный период заболевания, период разгара болезни и реконвалесценции. Без лечения или при неполноценной этиотропной терапии болезнь переходит в период рецидивного течения. Различают рецидивы экзоэритроцитарные и эритроцитарные, по времени развития — ранние и поздние. Эритроцитарные рецидивы наблюдают при заражении всеми видами плазмодиев. Ранние возникают в течение 2 мес после первичных приступов; рецидивы, развивающиеся в более поздние сроки, относятся к поздним. Без лечения или при неправильном лечении трёхдневной и овале-малярии наступает «затишье» длительностью 6–11 мес с исчезновением паразитов из крови и клиническим благополучием. Затем следуют поздние рецидивы (обусловленные активацией гипнозоитов в печени), без лечения снова сменяющиеся латентным периодом, после чего заболевание опять рецидивирует. *P. falciparum* живут в организме человека (без лечения) до 1,5 лет, *P. vivax* и *P. ovale* — до 3 лет, *P. malariae* — многие годы, иногда пожизненно.

Трёхдневная малярия. Инкубационный период составляет от 10–21 дня до 6–14 мес. Продромальные явления перед первичным малярийным приступом наблюдают редко, но они часто предшествуют рецидивам и выражаются чувством общего недомогания, слабостью, разбитостью, болями в поясничной области, конечностях, незначительным подъёмом температуры тела, ухудшением аппетита, головной болью. Продолжительность продромального периода в среднем составляет 1–5 дней. Вначале температурная кривая носит неправильный характер (инициальная лихорадка), что связано с несинхронным выходом в кровь нескольких поколений

P. vivax. В последующем начинаются типичные малярийные приступы с интермиттирующей трёхдневной лихорадкой, свидетельствующие о формировании основной генерации паразитов в крови. В малярийном лихорадочном приступе клинически отчётливо выражены три фазы, непосредственно следующие одна за другой: стадия озноба, жара и пота. Приступ начинается с озноба, его интенсивность может быть разной — от лёгкого познабливания до потрясающего озноба. В это время больной ложится в постель, безуспешно пробует согреться, но озноб нарастает. Кожа становится сухой, на ощупь шероховатой или «гусиной», холодной, конечности и видимые слизистые цианотичными. Отмечают сильную головную боль, иногда рвоту, боли в суставах и поясничной области. Стадия озноба продолжается от нескольких минут до 1–2 ч, её сменяет стадия жара. Больной сбрасывает с себя одежду, бельё, но это не приносит ему облегчения. Температура тела достигает 40–41°C, кожные покровы становятся сухими и горячими, лицо краснеет. Головная боль, боли в поясничной области и суставах усиливаются,

возможны бред и спутанность сознания. Стадия жара продолжается от одного до нескольких часов и сменяется периодом потоотделения. Температура критически падает, потоотделение нередко профузное, поэтому больному приходится неоднократно менять бельё. Ослабленный перенесённым приступом, он вскоре засыпает. Продолжительность приступа составляет 6–10 ч. Характерным считают наступление приступов болезни в утренние и дневные часы. После приступа начинается период апирексии, длящийся около 40 ч. После 2–3 температурных приступов отчётливо увеличиваются печень и селезёнка. Изменения в крови: анемия, развивающаяся постепенно со второй недели болезни, лейкопения, нейтропения с палочкоядерным сдвигом влево, относительный лимфоцитоз, анэозинофилия и повышенная СОЭ. При естественном течении болезни без этиотропного лечения после 12–14 приступов (4–6 нед) интенсивность лихорадки уменьшается, приступы постепенно угасают, размеры печени и селезёнки сокращаются. Однако спустя 2 нед—2 мес возникают ранние рецидивы, характеризующиеся синхронной температурной кривой, увеличением печени и селезёнки, анемией. В последующем с нарастанием иммунитета паразиты исчезают из крови и наступает латентный период. Если в это время не провести лечение гистошизотропными препаратами, то через 6–8 мес (а иногда спустя 1–3 года) происходит активация «дремлющих» тканевых форм паразитов и развиваются отдалённые рецидивы. Они характеризуются острым началом, более лёгким течением, ранним увеличением селезёнки, коротким числом приступов (до 7–8), меньшей интенсивностью и длительностью паразитемии, наличием гаметоцитов в крови.

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

Четырёхдневная малярия. Протекает обычно доброкачественно. Инкубационный период от 3 до 6 нед. Продромальные симптомы наблюдают редко. Начало болезни острое. С первого приступа устанавливается интермиттирующая лихорадка с периодичностью приступов через 2 дня. Пароксизм обычно начинается в полдень, средняя его продолжительность составляет около 13 ч. Период озноба длительный и резко выраженный. Период жара продолжается до 6 ч, его сопровождают головная боль, миалгия, артралгия, иногда тошнота, рвота. Иногда больные беспокойны и бредят. В межприступный период состояние больных удовлетворительное. Анемия, гепатоспленомегалия развиваются медленно — не

ранее чем через 2 нед после начала болезни. При отсутствии лечения наблюдается 8–14 приступов, но процесс эритроцитарной шизогонии на низком уровне длится многие годы. Чаще всего инфекция протекает в форме паразитоносительства без активизации эритроцитарной шизогонии, что делает таких лиц потенциально опасными донорами. В эндемичных очагах четырёхдневная малярия служит причиной нефротического синдрома с неблагоприятным прогнозом у детей.

Тропическая малярия. Наиболее тяжёлая форма малярийной инфекции. Инкубационный период составляет 8–16 дней. В конце его у части неиммунных лиц отмечают продромальные явления продолжительностью от нескольких часов до 1–2 дней: недомогание, слабость, разбитость, ломота в теле, миалгия и артралгия, головная боль. У большинства больных тропическая малярия начинается остро, без продромального периода, с подъёма температуры тела до 38–39°C. Если в инфицированном организме у нескольких поколений *P. falciparum* циклы эритроцитарной шизогонии заканчиваются не одновременно, клинически это часто выражается отсутствием циклической периодичности лихорадочных приступов. Приступы, протекающие с поочерёдной сменой фаз, начинаются с озноба продолжительностью от 30 мин до 1 ч. В этот период кожные покровы при осмотре бледные, холодные на ощупь, нередко с шероховатостью по типу «гусиной кожи». Озноб сопровождается подъёмом температуры тела до 38–39 °С. С прекращением озноба наступает вторая фаза пароксизма — жар. У больных возникает лёгкое ощущение тепла, иногда они испытывают чувство истинного жара. Кожные покровы становятся горячими на ощупь, лицо гиперемировано. Продолжительность этой фазы около 12 ч, её сменяет слабо выраженная потливость. Температура тела падает до нормальных и субнормальных цифр и через 1–2 ч повышается снова. В некоторых случаях начало тропической малярии сопровождают тошнота, рвота, диарея. Иногда регистрируют катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей: кашель, насморк, боли в горле. В более поздние сроки наблюдают герпетические высыпания на губах и крыльях носа. В острой стадии у больных отмечают гипе-

ремию конъюнктивы, при тяжёлом течении заболевания её могут сопровождать петехиальные или более крупные субконъюнктивальные кровоизлияния. В период разгара тропической малярии озноб менее выражен, чем в первые дни болезни, его продолжительность составляет 15–30 мин. Лихорадка продолжается сутками, периоды апиреksии регистрируют редко. При лёгком течении болезни температура тела на пике достигает 38,5°C, продолжительность лихорадки 3–4 дня; при средней степени тяжести — соответственно 39,5°C и 6–7 дней. Тяжёлое течение болезни характеризуется повышением температуры тела до 40°C и выше, а продолжительность её составляет восемь и более дней. Длительность отдельных пароксизмов (а по существу наслоение нескольких) при тропической малярии доходит до 30–40 ч. Преобладает неправильный тип температурной кривой, реже наблюдают ремиттирующий, изредка — интермиттирующий и постоянный типы. Увеличение печени обычно определяют на 3 день болезни, увеличение селезёнки — также с 3 дня, но его регистрируют чаще только перкуторно; чёткая пальпация становится возможной лишь на 5–6 день. При УЗИ органов брюшной полости увеличение размеров печени и селезёнки определяют уже на 2–3 день после того, как возникли клинические проявления тропической

малярии. Нарушения пигментного обмена наблюдают только у больных с тяжёлым и реже среднетяжёлым течением тропической малярии. Более чем трёхкратное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке расценивают как показатель неблагоприятного прогноза. К метаболическим нарушениям при тропической малярии относят изменения в системе гемостаза и гипогликемию. Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы имеют функциональный характер, выражаются тахикардией, приглушённостью сердечных тонов, гипотонией. Изредка выслушивают преходящий систолический шум на верхушке сердца. При тяжёлой форме болезни отмечают изменения на ЭКГ в виде деформации конечной части желудочкового комплекса: уплощение и обратную конфигурацию зубца Т, снижение сегмента ST. Одновременно снижается вольтаж зубцов R в стандартных отведениях. У больных с церебральной формой изменения зубца P имеют тип P-pulmonale. При тропической малярии часто наблюдают нарушения со стороны ЦНС, связанные с высокой лихорадкой и интоксикацией: головную боль, рвоту, менингизм, судороги, сонливость, иногда делириоподобный синдром, но сознание больного

сохранено. Характерные признаки среднетяжёлой и тяжёлой малярийной инфекции — гемолитическая анемия и лейкопения, в лейкоцитарной формуле отмечают эозино- и нейтропению, относительный лимфоцитоз. При тяжёлых формах болезни возможен нейтрофильный лейкоцитоз; СОЭ постоянно и значительно повышена. Тромбоцитопения — признак, типичный для всех видов малярии. Как и при других инфекционных болезнях, у больных наблюдают преходящую протеинурию. Рецидивирующее течение тропической малярии обусловлено либо неполноценным этиотропным лечением, либо наличием резистентности *P. falciparum* к используемым химиопрепаратам. Естественное течение тропической малярии с благоприятным исходом продолжается не более 2 нед. При отсутствии этиотропной терапии через 7–10 дней возникают рецидивы. Беременность — общепризнанный фактор риска при тропической малярии. Это связано с более высокой заболеваемостью беременных, со склонностью к тяжёлым клиническим формам, с риском для здоровья и жизни ребёнка, с ограниченным терапевтическим арсеналом. Тропическую малярию у детей первых пяти лет следует считать потенциально смертельной болезнью. У детей младших возрастных групп (до 3–4 лет), особенно у детей грудного возраста, малярия отличается своеобразной клинической картиной: в ней отсутствует самый яркий клинический симптом — малярийный пароксизм. В то же время наблюдают такие симптомы, как судороги, рвота, понос, боли в животе, с быстро прогрессирующим ухудшением состояния ребёнка. Появление судорог и других мозговых симптомов не обязательно означает развитие церебральной малярии — это нередко один из симптомов нейротоксикоза. Паразитемия у детей младшего возраста обычно высокая: *P. falciparum* способны поражать до 20% эритроцитов.

Болезнь может быстро приобрести злокачественное течение и закончиться смертью ребёнка.

Осложнения. Регистрируют во всех стадиях тропической малярии. Прогностически неблагоприятные клинические признаки, указывающие на возможность развития злокачественной формы малярии, — ежедневная лихорадка, отсутствие апирексии между приступами, сильная головная боль, генерализованные

судороги, повторяющиеся чаще двух раз за 24 ч, децеребрационная ригидность, гемодинамический шок (систолическое АД ниже 70 мм рт.ст. у взрослого и менее 50 мм рт.ст. у ребёнка). Об этом свидетельствуют также высокая паразитемия (более 100 тыс *P. falciparum* в 1 мкл крови), выявление различных возрастных стадий паразита в периферической крови, наличие гаметоцитов, нарастающий лейкоцитоз (более $12,0 \times 10^9$ /л). Прогностически неблагоприятны также гипогликемия менее 2,2 ммоль/л, декомпенсированный метаболический ацидоз, более чем трёхкратное повышение активности аминотрансфераз в сыворотке, а также снижение уровня глюкозы в спинно-мозговой жидкости и уровень лактата более 6 ммоль/л. Тяжёлые поражения ЦНС при тропической малярии объединены под названием «церебральная малярия», её основной признак — развитие коматозного состояния. Малярийная кома бывает осложнением первичной, повторной и рецидивирующей малярии, но чаще её наблюдают при первичной малярии, преимущественно у детей, беременных и у лиц молодого и среднего возраста. В клинической картине церебральной малярии выделяют три периода: оглушение, сопор и истинную кому. Стадия оглушения характеризуется психической и физической вялостью пациента, быстрым истощением. Он ориентируется во времени и пространстве, но в контакт вступает неохотно, отвечает на вопросы односложно, быстро утомляется. Сухожильные рефлексы сохранены. Стадия сопора выражается глубокой прострацией больного с редкими проблесками сознания. Возможны атаксия, амнезия, судороги, иногда эпилептиформного характера. Роговичные рефлексы сохранены, зрачки нормальные. Сухожильные рефлексы повышены, возникают патологические рефлексы. При коме больной находится без сознания, на внешние раздражители не реагирует. Наблюдают нарушение конвергенции, расходящееся косоглазие, плавающие движения глазных яблок при открытых веках (как будто больной осматривает потолок), горизонтальный и вертикальный нистагм, паралич VI пары черепных нервов; сухожильные и брюшные рефлексы отсутствуют, резко нарушены вегетативные функции. Выражены менингеальные симптомы и патологические рефлексы Бабинского, Россолимо и др. Отмечают недержание мочи и кала. При спинномозговой пункции обнаруживают повышение внутричерепного давления без выраженных нарушений белкового и клеточного состава ликвора. В толстой капле и мазке крови больных коматозной малярией определяют высокую степень паразитемии с различными возрастными стадиями *P. falciparum*. Вместе с тем известны случаи летальных исходов церебральной малярии при очень низком уровне паразитемии. Церебральную малярию у детей нередко сопровождает анемия. Анемия усугубляет неврологическое и соматическое состояние ребёнка. При эффективном лечении сознание возвращается обычно внезапно. При церебральной малярии возможно развитие психозов как следствий дистрофических изменений в паренхиме мозга. В остром периоде психозы протекают в виде делирия, аменции, эпилептических припадков, маниакальных состояний. Для постмалярийных психозов характерны депрессия, психическая слабость, истерия, шизофреноподобные синдромы, у детей — временная задержка психического развития. Иногда наблюдают отдалённые последствия церебральной малярии: гемиплегию, атаксию, очаговую симптоматику со стороны черепных нервов, экстрапирамидные нарушения, моно- и полиневриты.

Частое осложнение всех форм малярийной инфекции — гипохромная анемия. Тяжёлую анемию диагностируют в случаях, когда гематокрит падает ниже 20%, а уровень гемоглобина менее 50 г/л.

Серьёзное проявление малярии — развитие ДВС-синдрома, проявляющегося кровоточивостью дёсен, кровоизлияниями в сетчатку глаз, спонтанными носовыми и желудочно-кишечными кровотечениями. ОПН диагностируют при олигурии менее 400 мл/сут у взрослого и менее 12 мл/кг у детей при отсутствии эффекта от фуросемида, повышении уровня креатинина в сыворотки свыше 265 ммоль/л, мочевины — более 21,4 ммоль/л, гиперкалиемии. Гемоглобинурийная лихорадка — следствие массивного внутрисосудистого гемолиза как при интенсивной инвазии, так и в результате применения некоторых противомалярийных препаратов (хинина, примахина, сульфаниламидов) у лиц с дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При тяжёлой её форме развиваются интенсивная желтуха, выраженный геморрагический синдром, анемия и анурия, сопровождающиеся ознобом, лихорадкой (40 °С), болями в поясничной области, повторной рвотой жёлчью, миалгией, артралгией. Моча приобретает тёмно-коричневый цвет, что обусловлено наличием оксигемоглобина. Число эритроцитов в тяжёлых случаях снижено до 1×10^{12} /л, а уровень гемоглобина — до 20–30 г/л. Паразитов в крови при малярийной гемоглобинурии очень мало или их вовсе не обнаруживают. При быстрой отмене противомалярийного препарата, вызвавшего гемолиз эритроцитов, состояние больного улучшается без серьёзных последствий. В тяжёлых случаях из-за развития ОПН прогноз может быть неблагоприятным. Малярийный алгид характеризуется клиническими проявлениями, свойственными ИТШ: нарушениями гемодинамики, микроциркуляции, нарушениями в системе гемостаза, полиорганной недостаточностью и гипотермией. В отличие от церебральной малярии сознание сохранено, хотя в дальнейшем возможно развитие комы. Алгид может развиваться на фоне отёка лёгких, метаболического ацидоза и резкого обезвоживания. Отмечают высокий уровень паразитемии. Прогноз во многом зависит от своевременного и правильного лечения.

Острый отёк лёгких у больных тропической малярией часто приводит к летальному исходу. Механизм этого тяжелейшего осложнения окончательно не изучен. Отёк лёгких бывает спровоцирован избыточной регидратацией, однако он может развиваться и на фоне нормального давления в малом круге кровообращения. В настоящее время большинство исследователей рассматривают ОДН при тропической малярии как проявление РДС взрослых. Редкое, но грозное осложнение при любой клинической форме малярии с гиперреактивной спленомегалией или без неё — разрыв селезёнки. Разрыв может быть вызван перекруткой ножки селезёнки с острым застоем крови и развитием субкапсулярной гематомы. При тропической малярии возможны поражения роговой оболочки глаза, ирит, иридоциклит, помутнение стекловидного тела, неврит зрительного нерва, хориоретинит и кровоизлияния в сетчатку, есть сообщения о параличе глазных мышц, вызванном поражением III, IV и VI пар черепных нервов, о параличе аккомодации.

Диагностика малярии, отсутствие или недостаточность химиопрофилактики), на клинической картине болезни (характерные приступы) и подтверждается лабораторными исследованиями. Основным методом лабораторной диагностики

малярии — микроскопическое исследование препаратов крови (методы толстой капли и тонкого мазка), окрашенных по Романовскому–Гимзе (см. МУ 3.2.987-00 «Паразитологическая диагностика малярии»). Обследованию на малярию подлежат лихорадящие больные с неустановленным диагнозом в течение 3 дней в эпидемический сезон и 5 дней в остальное время года; больные с продолжающимися периодическими подъёмами температуры тела, несмотря на проводимое лечение в соответствии с установленным диагнозом; реципиенты крови при повышении температуры тела в последние 3 мес после переливания; лица, проживающие в активном очаге, при любом повышении температуры тела. Следует учитывать, что при первых приступах малярии количество паразитов в периферической крови невелико, поэтому необходимо максимально тщательное исследование. С низкой паразитемией малярия протекает также у лиц, принимавших до заболевания противомаларийные препараты с профилактической целью (супрессивная терапия) или препараты (тетрациклин, сульфаниламиды), оказывающие подавляющее действие на плазмодии малярии. Забор крови для исследования рекомендуют производить как в период лихорадки, так и во время апирексии. Для выявления паразитов исследуют толстую каплю, так как объём крови в ней в 30–40 раз больше, чем в тонком мазке. При высокой паразитемии возбудитель малярии обнаруживают и при исследовании тонкого мазка. Особенности морфологии и тинкториальные свойства (окрашиваемости) разных возрастных стадий бесполой формы в эритроцитах хорошо различимы в тонком мазке. Определять вид паразита обязательно: это особенно важно для *P. falciparum*. При неосложнённой тропической малярии *P. falciparum* в периферической крови наблюдают только в стадии молодых кольцевидных трофозоитов. При первичной инфекции более зрелые стадии паразита в периферической крови обнаруживают, когда болезнь имеет тяжёлое злокачественное течение. Паразитемия нарастает быстрее, чем при инфекции другими видами возбудителей. Гаметоциты *P. falciparum* созревают медленно, но живут долго (до 6 нед), в то время как гаметоциты других видов погибают спустя несколько часов после своего созревания. Обнаруженные при тропической малярии гаметоциты помогают определить период болезни: в раннем периоде (при неосложнённом течении) выявляют только кольцевидные трофозоиты, в период разгара — кольца и гаметоциты (при первичном заражении при отсутствии лечения это свидетельствует, что болезнь длится не менее 10–12 дней); в периоде реконвалесценции находят только гаметоциты. В процессе лечения определяют уровень паразитемии в периферической крови в динамике. Через сутки после начала этиотропного лечения он должен снизиться на 25% и более, а на 3-й день не должен превышать 25% от исходного. Наличие паразитов в препарате крови на 4-й день после начала лечения при соблюдении всех условий успешного лечения — признак резистентности возбудителя к применяемому препарату. В последние годы в эндемичных очагах для быстрого получения предварительного ответа используют экспресс-тесты (иммунохроматографические методы), основанные на обнаружении специфического белка HRP-2а и фермента рLDH *P. falciparum*. Испытания одного из известных экспресс-тестов КАТ-Р.Ф. («КАТ MEDICAL», ЮАР) показали высокую эффективность и специфичность в отношении *P. falciparum*. Сопоставление результатов экспресс-теста, микроскопии и ПЦР показало, что его диагностическая

эффективность достигает 95–98%. Использование экспресс-тестов позволяет узнавать результат уже через 10 мин. Постановку реакции персонал лаборатории может освоить за 1–2 ч. Экспресс-методы дают возможность осуществлять самодиагностику людям, живущим или путешествующим в эндемичных регионах, их можно проводить в полевой обстановке. В России применение экспресс-методов диагностики малярии пока ограничено отдельными клиническими исследованиями. В современных условиях, особенно при массовых исследованиях, особое значение приобретает метод ПЦР, основанный на детекции ДНК малярийного паразита. С помощью метода можно определять носительство при низкой паразитемии и смешанную инфекцию разными видами плазмодиев, а также дифференцировать рецидив лекарственно-устойчивой *falciparum*-малярии от реинфекции *P. falciparum*. В настоящее время его применяют в основном в эпидемиологических исследованиях.

Дифференциальная диагностика. В зависимости от остроты проявления болезни и её длительности малярию необходимо дифференцировать от гриппа и других ОРВИ, тифопаратифозных заболеваний, лихорадки денге, паппатачи, тропических ГЛ, жёлтой лихорадки, вирусных гепатитов, сепсиса, лептоспироза, острого бруцеллёза, спирохетозов, ПТИ, амёбного абсцесса печени, острого пиелонефрита, лимфогранулематоза, гемолитической анемии. Малярийную кому дифференцируют от комы другой этиологии.

Лечение. Лечение включает купирование острых приступов болезни, предотвращение рецидивов и гаметоносительства, а также восстановление нарушенных функций организма. Противомаларийные препараты в зависимости от их воздействия на ту или иную стадию развития паразита разделяют на следующие группы: гематошизотропные средства, действенные в отношении бесполой эритроцитарных стадий плазмодиев; гистошизотропные средства, эффективные в отношении бесполой тканевых стадий плазмодиев; гамотропные препараты, вызывающие гибель гаметоцитов в крови больного или нарушающие созревание гамонтов и образование спорозоитов в организме комара. Этиотропное лечение больных малярией следует назначать сразу после установления клинико-эпидемиологического диагноза и взятия крови для паразитологического исследования. Применяемые в настоящее время препараты относят к шести группам химических соединений: 4-аминохинолином (хлорохин — делагил, хлорохина фосфат, нивахин), хинолинметанолам (хинин — хинин дигидрохлорид, хинин сульфат; хинимакс; мефлохин), фенантренметанолам (халфан, галофантрин), производным артемизинина (артесунат, артемизинин, артеметер), антимаболитам (прогуанил), 8-аминохинолином (примахин, тафенохин). Кроме того, применяют комбинированные противомаларийные препараты: саварин (хлорохин + прогуанил), маларон (атовахон + прогуанил), коартем или риамет (артемизинин + люмефантрин). В России производят только примахин. При обнаружении у пациента *P. vivax*, *P. ovale* или *P. malariae* применяют препараты из группы 4-аминохинолинов, чаще всего хлорохин (делагил). Схема лечения: первые два дня препарат применяют в суточной дозе 10 мг/кг основания (четыре таблетки делагила за один приём), на 3-й день — 5 мг/кг (две таблетки делагила) однократно. Есть отдельные сообщения о резистентности штаммов *P.*

vivax к хлорохину в Бирме, Индонезии, Папуа-Новой Гвинее и в Вануату. В таких случаях лечение следует проводить мефлохином или хинином по схеме лечения неосложнённой малярии. Приступы прекращаются через 24–48 ч, а паразиты исчезают из крови через 48–72 ч после начала приёма хлорохина. Для радикального излечения (предупреждение отдалённых рецидивов) при малярии, вызванной *P. vivax* или *P. ovale*, по окончании курса хлорохина применяют тканевый шизонтоцид — примахин. Его принимают в течение 14 дней в дозе 0,25 мг/кг (основания) в сутки. Штаммы *P. vivax*, резистентные к примахину (так называемые штаммы типа Чессон), встречаются на островах Тихого океана и в странах Юго-Восточной Азии. В этих случаях одна из рекомендуемых схем —

приём примахина в дозе 0,25 мг/кг в сутки в течение 21 дня. При обнаружении *P. falciparum* в крови неиммунных лиц в случаях нетяжёлого течения препараты выбора, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, — мефлохин и производные артемизинина (артеметер, артесунат, артеэтер); можно использовать также галофантрин[®]. При отсутствии мефлохина и галофантрина и/или наличии противопоказаний к использованию этих препаратов назначают хинин в комбинации с антибиотиками (тетрациклин, доксициклин). Тетрациклин принимают по 0,5 г два раза в сутки в течение 7–10 дней; его можно заменить доксициклином в суточной дозе 0,1 г, длительность приёма 7–10 дней. В регионах, где *P. falciparum* резистентны к мефлохину и хинину, для лечения неосложнённой тропической малярии рекомендуют использовать комбинацию мефлохина с препаратами артемизинина (артесунат, артеметер). Эффективно лечение неослож-

нённой тропической малярии комбинацией фансидара и артесуната. Препараты артемизинина широко используются для лечения полирезистентной тропической малярии в Юго-Восточной Азии, ряде стран Южной Америки и Африки. Они очень быстро действуют как на кровяные стадии, так и на гаметоциты. Однако эти препараты быстро выводятся из организма, поэтому возникают рецидивы малярии. Более целесообразно назначать их в комбинации с мефлохином в следующих дозах:

- артесунат: 4 мг/кг два раза в сутки в течение 3 дней; мефлохин: 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приёма на 2-й и 3-й день;
- артеметер: 3,2 мг/кг один раз в сутки в течение 3 дней; мефлохин: 15 мг/кг однократно на 2-й день или в дозе 25 мг/кг в два приёма на 2-й и 3-й день.

Когда не установлен вид возбудителя, лечение рекомендуют проводить по схемам лечения тропической малярии. При появлении у пациента рвоты ранее чем через 30 мин после приёма внутрь назначенного противомаларийного препарата следует повторно принять ту же дозу. Если рвота возникла через 30–60 мин после приёма таблеток, то дополнительно назначают половину дозы этого препарата. Пациентов с тяжёлой формой тропической малярии необходимо госпитализировать в палату интенсивной терапии или реанимационное отделение. Средством выбора для лечения тяжёлой тропической малярии остаётся хинин. При лечении осложнённых форм (церебральная малярия, алгид), первую дозу (7 мг/кг) основания хинина вводят внутривенно в течение 30 мин. Затем вводят ещё 10 мг/кг внутривенно капельно в течение 4 ч. Таким образом, пациент получает 17 мг/кг основания хинина в течение первых 4,5 ч после начала лечения. По другой схеме первоначальную дозу 20 мг/кг основания хинина вводят в течение 4 ч. Обе схемы

пациенты переносят удовлетворительно — без сердечно-сосудистых или других нарушений. Поддерживающую дозу 10 мг/кг основания хинина назначают с интервалами 8 ч, длительность введения составляет 1,5–2 ч. Целесообразно комбинировать хинин с тетрациклином (250 мг четыре раза в сутки в течение 7 дней) либо с доксициклином (0,1 г в сутки в течение 7–10 дней). Для лечения детей рекомендуют вводить ударную дозу (15 мг/кг) основания хинина внутривенно капельно в 5% растворе глюкозы в течение 4 ч. Поддерживающую дозу (10 мг/кг) вводят в течение 2 ч с интервалом в 12 ч. Такую же дозу применяют и при внутримышечном введении, но хинин рекомендуют разводить в пять раз в дистиллированной воде и распределять на две инъекции в разные ягодичы. В качестве альтернативного препарата для лечения осложнённой формы тропической малярии используют артемизинин в суточной дозе 3,2 мг/кг в первый день лечения. В последующие шесть дней его вводят в дозе 1,6 мг/кг внутримышечно в комбинации с одной дозой мефлохина. Пациентам с тяжёлыми и осложнёнными формами малярии назначают интенсивную патогенетическую терапию. При проведении регидратации следует опасаться отёка лёгких и мозга, однако не менее опасно и состояние гиповолемии. При безуспешной регидратации у таких пациентов возможны недостаточность тканевой перфузии, ацидоз, гипотензия, шок и почечная недостаточность. Развивающаяся анемия обычно не угрожает жизни пациента, но если гематокрит снижен до 15–20%, то следует перелить эритроцитарную массу или цельную кровь. Переливание свежей цельной крови или концентратов факторов свёртывания и тромбоцитов применяют при ДВС-синдроме. При гипогликемии следует прибегнуть к внутривенному введению 40% раствора глюкозы. Основу лечения при отёке мозга составляют дезинтоксикация, дегидратация, борьба с гипоксией мозга и дыхательными расстройствами (оксигенотерапия, ИВЛ). По показаниям вводят противосудорожные средства. Опыт лечения церебральной малярии доказал неэффективность и даже опасность применения осмотических диуретиков; декстранов с низкой молекулярной массой; адреналина; простаглицлина; пентоксифиллина; циклоспорина; гипериммунных сывороток. Не рекомендуют также проводить гипербарическую оксигенацию. При развитии ОПН или острой почечно-печёночной недостаточности суточную дозу хинина следует уменьшать до 10 мг/кг из-за возможной кумуляции препарата и вводить растворы со скоростью 20 капель в минуту. В начальном периоде ОПН проводят форсированный диурез, а при отсутствии эффекта и нарастании азотемии — гемодиализ или перитонеальный диализ, обычно дающие хороший результат. При развитии гемоглинурийной лихорадки отменяют препарат, вызвавший гемолиз. При необходимости его заменяют другим противомалярийным ЛС, одновременно назначают глюкокортикоиды (преднизолон 1–2 мг/кг), дезинтоксикационную терапию. При разрыве селезёнки, развивающемся обычно в случаях быстрого и значительного увеличения органа, показано экстренное хирургическое вмешательство. Для лечения рецидивов тропической малярии подбирают ранее не применявшийся препарат либо используют прежний, но в комбинации с другими противомалярийными ЛС. Гаметоносительство устраняют примахином в течение 1–3 дней в обычных терапевтических дозах. Эффективность лечения контролируют, исследуя толстую каплю крови с подсчётом паразитемии в 1

мкл. Эти исследования выполняют ежедневно с 1-го по 7-й день после начала этиотропного лечения. Если паразиты за это время исчезают, дальнейшие исследования препаратов крови проводят на 14-й, 21-й и 28-й дни после начала лечения.

Профилактика. В РФ основные противомаларийные мероприятия регламентирует СанПин 3.2.1333-03. Наиболее важное звено в комплексе мероприятий — своевременное выявление и лечение источников инфекции. В планах борьбы с переносчиками предусматриваются энтомологические наблюдения в потенциальных очагах, гидротехнические мероприятия, обработка мест выплода комаров ларвицидами, обработка помещений имагицидами. Во время пребывания в местах, где распространена малярия, следует принимать меры предосторожности для защиты от укусов комаров. Необходимо проводить консультации граждан, выезжающих в эндемичные регионы, информировать их о правильной индивидуальной химиопрофилактике малярии. Для индивидуальной химиопрофилактики малярии в районах, где отмечают резистентность *P. falciparum* к хлорохину, используют мефлохин. Его рекомендуют принимать один раз в неделю по 250 мг в течение всего периода пребывания в очаге, но не более 6 мес. Хлорохин применяют в очагах, где к нему остаются чувствительными *P. falciparum*, а также употребляют как средство химиопрофилактики четырёхдневной, трёхдневной и овале-малярии. В некоторых эндемичных районах применяют саварин, содержащий в одной таблетке 200 мг прогуанила основания и 50 мг хлорохина. В соответствии с существующими правилами, препараты следует принимать до въезда в очаг, весь период пребывания в очаге в сезон, когда существует риск заражения, и в течение 4 нед после выезда из очага. Прибывшим из высокоэндемичного региона для профилактики поздних рецидивов трёхдневной и овале-малярии дополнительно назначают примахин в дозе 0,25 мг/кг (основания) в течение 14 дней. Хотя химиопрофилактика не всегда предупреждает развитие болезни, она может предотвратить тяжёлое течение малярии и летальный исход.