

## АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ МАЛЯРИИ

Проф. В. П. МАЛЫЙ, Ж. АБДУ

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина*

**Рассмотрены профилактические антималярийные мероприятия, направленные на своевременное выявление, санацию больных и паразитоносителей, а также на борьбу с комарами — переносчиками возбудителя болезни. Представлено несколько вариантов возможных генетических модификаций генома комара, в частности выращивание бесплодных особей или трансгенного, генетически измененного комара, стойкого к малярии. При выезде в эндемичные районы с химиопрфилактической целью предложен ряд препаратов и даны рекомендации по их применению.**

*Ключевые слова: профилактика малярии, механическая защита, химическая защита, медикаментозные средства.*

Борьба с малярией в мире осуществляется в рамках программы ВОЗ «Обратить малярию вспять», принятой в 1998 г. Для европейских стран были поставлены новые задачи — ликвидировать трехдневную малярию, вызванную *P. vivax*, к 2010 г., а тропическую — к 2015 г.

Теоретически профилактические противомаларийные мероприятия, как и при других инфекционных болезнях, должны быть направлены на источник инфекции, механизм ее передачи и восприимчивый организм. Однако на практике они проводятся по двум основным направлениям:

- 1) своевременное выявление и санация больных малярией и паразитоносителей (наиболее важное звено в комплексе мероприятий);
- 2) борьба с комарами-переносчиками возбудителя болезни.

Цель профилактики малярии — предупредить заражение людей и (или) предотвратить само заболевание. Поэтому профилактические меры направлены прежде всего на уничтожение переносчиков (комаров) и возбудителя малярии (плазмодиев).

Мероприятия, направленные на переносчиков малярии, включают:

- уничтожение личинок комаров в водоемах, для чего применяют гамбузирование водоемов, их дренаж, биоинсектициды;
- уничтожение imago комара путем внутридигестивных обработок инсектицидами (имагицидами), что целесообразнее проводить в период зимовок комаров;
- защиту от самих комаров (механическую, химическую, биологическую).

Механическая защита от комаров заключается в применении соответствующей одежды с противомоскитными сетками, размещении сеток на окнах помещений, использовании сетчатых (марлевых) пологов над кроватями.

Химическая защита предусматривает применение репеллентов и инсектицидов, а биологическая — использование зообарьеров.

Ликвидация мест выплода комаров достигается путем мелиорации или ирригации анафелогенных водоемов, очистки хозяйственно полезных водоемов, недопущения заболоченности. Поэтому вблизи поселения людей необходимо регулярно очищать арыки, ручьи, речки для улучшения проточности воды.

Для уничтожения личинок и куколок комаров применяют пленкообразующие вещества, высшие жирные спирты, жирные кислоты (по согласованию с экологами). Используют микробиологический препарат бактокулицид. В южных регионах заселяют водоемы гамбузией — рыбой, интенсивно поедающей личинок комаров.

Рассматривается несколько вариантов возможных генетических модификаций генома комара. Один из потенциальных методов контроля численности комаров — выращивание бесплодных особей. Сейчас достигнут значительный прогресс в разработке трансгенного или генетически измененного комара, стойкого к малярии. Уже объявлено о разработке первых подобных образцов.

Для индивидуальной профилактики малярии необходимо ежедневно обрабатывать помещения или пологи сеток над кроватью нестойкими инсектицидами (пиретроидом, перметрином, дельта-метрином) либо наносить репелленты (диметилфталат, диэтилтолуамид) на открытые участки тела.

Все окна и двери следует защищать металлической сеткой или марлей. В полевых условиях окна можно закрывать верблюжьей колючкой. Для защиты от комаров на открытом воздухе используют те же репелленты. Необходимо также помнить об эффективности зообарьеров для отвлечения комаров от человека: между водоемами и жилыми домами содержать либо выгуливать в вечернее время животных (лошадей, овец, коров и др.).

Противомаларийные мероприятия следует проводить на воздушном, морском и железнодорожном транспорте в связи с наличием так называемой аэропортной малярии. К ней относят случаи болезни, возникающие у людей в результате

куса инвазированным малярией комаром, доставленным из маляриогенного очага на соответствующем транспорте. При этом географический анамнез этих пациентов исключает их заражение в естественных условиях обитания. Достаточно напомнить, что в одном из исследований в 27 самолетах, прилетевших из Африки, было обнаружено 150 живых комаров, включая *Anopheles gambiae*. В другом исследовании [1] доказана выживаемость 80% комаров в течение 1,5–9-часовых полетов в отсеках для шасси самолетов «Боинг-747». Из аэропорта (вокзала, морского порта) комар может продолжить путь, попадая в автомобили или другой транспорт либо разлетаясь самостоятельно. При благоприятных погодных условиях (в зоне умеренного климата — с июня по сентябрь) и попутном ветре распространение *Anopheles gambiae* возможно на расстояние 7 км и более.

### Химиопрофилактика

Важное место среди противомаларийных мероприятий занимает химиопрофилактика. Целесообразно различать индивидуальную, или личную (краткосрочную, сезонную и межсезонную), и массовую (межсезонную или радикальную) химиопрофилактику. Кроме того, в зависимости от механизма действия и конечного эффекта противомаларийных препаратов различают радикальную химиопрофилактику малярии и паллиативную.

Для радикальной химиопрофилактики обычно используются примахин, обладающий гистоциклическим, гипнозоитоцидным и гаметоцитицидным действием, либо делагил с пириметамином (тиндурином). При выезде в эндемичные районы с целью личной профилактики против четырехдневной, трехдневной, овале-малярии и при отсутствии хлорохиноустойчивых *P. falciparum* используют хлорохин (делагил). В зависимости от возраста профилактика проводится в таких дозах: детям от 1 до 4 лет дается 0,5 таблетки, 5–8 лет — 1 таблетка (250 мг соли хлорохина); 9–14 лет — 1,5 таблетки, взрослым 2 таблетки 1 раз в неделю.

Массовая профилактика проводится в межсезонный период и заключается в назначении примахина (хиноцида) по схеме, рекомендуемой для радикальной терапии, всем лицам, находящимся в очаге малярии, а также при их возвращении из эндемичных по трехдневной и овале-малярии регионов.

Хлорохин может быть рекомендован [2] для индивидуальной и массовой сезонной химиопрофилактики в активных очагах трехдневной малярии (Азербайджан, Аргентина, Грузия, часть территории Ирана, Ирак, часть территории Китая — выше 33° северной широты, Кыргызстан, Сирия, Турция, Узбекистан), а также тропической, чувствительной к нему (часть территории Таджикистана, Центральная Америка — севернее Панамского канала, Доминиканская Республика, Гаити, часть территории Эквадора).

В очагах с высоким риском заражения малярией делагил сочетают с приемом 1 таблетки (0,025 г) пириметамина (тиндурина, дараприма) 1 раз в неделю. Интервал между приемом делагила и пириметамина должен составлять 4 дн. Перед выездом из очагов трехдневной малярии с профилактической целью необходимо в течение 14 сут принимать примахин по 3 таблетки (0,027 г) 1 раз в день.

В очагах распространения хлорохиноустойчивой тропической малярии химиопрофилактика проводится фансидаром, мефлохином или артемизинином по 1 таблетке в неделю, хотя рекомендуется использовать артемизинин и его производные только для лечения больных.

Мефлохин рекомендуют принимать 1 раз в неделю в течение всего периода пребывания (но не более 6 мес): детям в возрасте 1–4 лет по 0,25 таблетки, 5–8 лет — 0,5 таблетки, 8–14 лет — 0,75 таблетки, а взрослым по 1 таблетке (250 мг основания).

При хлорохиноустойчивых *P. falciparum* в обзоре, посвященном эффективности химиопрофилактики у путешественников, приводятся сравнительные данные по атовахон-прогуанилу, доксициклину и мефлохину [3]. Первые два препарата переносятся большинством путешественников хорошо, у них, в отличие от приема мефлохина, нет психоневрологических эффектов. Атовахон-прогуанил вызывает больше желудочно-кишечных побочных эффектов. В отношении мефлохина следует соблюдать осторожность, поскольку были опубликованы данные о гибели 22 больных, в том числе пяти самоубийствах при нормальной дозировке.

Лица, возвратившиеся из эндемичных по малярии регионов, должны в течение 6 нед продолжить прием препаратов по схемам, проводившимся в этих странах в качестве личной химиопрофилактики.

Индивидуальная (личная) профилактика регламентирована для лиц, выезжающих в районы распространения всех видов малярии, независимо от степени риска заражения. Однако в связи с развитием серьезных побочных эффектов при длительной химиопрофилактике зарубежные авторы [4] рекомендуют в регионах с невысоким риском заражения систематическую профилактику заменять эпизодическим приемом соответствующих противомаларийных препаратов при появлении подозрительных симптомов, если в ближайшие часы отсутствует возможность обратиться к врачу.

В последнее время ряд исследователей считают, что в случае длительного пребывания в эндемичной зоне (более 6 мес) или ее частого посещения соответствующий химиопрепарат следует принимать лишь при появлении первых признаков болезни. Действительно, в большинстве случаев при ранней диагностике целесообразнее экономически, эпидемиологически

и клинически вылечить малярию, чем проводить ее химиопрофилактику.

Защитные мероприятия в отношении *knowlesi*-малярии (зоонозный вид), как и других видов малярии человека, основаны на профилактике укуса комара и профилактическом лечении при наличии показаний. Эффективность этих мероприятий в отношении *P. knowlesi* не доказана, но можно допустить, что его переносчики ничем не отличаются от других видов *Anopheles*, поэтому необходимо применять общие профилактические мероприятия для предупреждения укусов этих комаров. Действующие мероприятия по контролю малярии в помещении, однако, не предупреждают зоонозную передачу малярии переносчиками, которые в основном питаются в лесистой местности [5, 6]. Таким образом, несмотря на мероприятия, направленные на ликвидацию малярии, зоонозная *knowlesi*-инфекция может осложнить борьбу с этой инфекцией.

Использование медикаментозных средств с целью профилактики целиком оправдана, так как эти препараты (хлорохин, доксициклин, мефлохин, атовахон-прогуанил) успешно используются в лечении *knowlesi*-малярии [7–11].

Поскольку случаи *knowlesi*-малярии у людей выявляются все чаще, клиницисты, врачи профилактической медицины и лабораторный персонал должны быть информированы об этой новой и потенциально опасной инфекции. Персонал лабораторий до сих пор был ориентирован на идентификацию только четырех традиционных видов *Plasmodium*. В этой связи во многих странах допускаются частые ошибки, связанные с лабораторной диагностикой *P. knowlesi*. Кроме того, быстрые диагностические тесты на малярию не смогли выявить *P. knowlesi* и не рекомендуются из-за недостоверности результатов и низкой чувствительности в выявлении этого возбудителя [9, 12]. Поэтому, если быстрые и надежные методы молекулярной диагностики недоступны для установления диагноза *knowlesi*-инфекции, необходимо провести обычное микроскопическое исследование на малярию совместно с быстрыми диагностическими тестами.

Наиболее серьезные негативные последствия химиопрофилактики — развитие у малярийных плазмодиев устойчивости к используемым препаратам и появление у людей различных осложнений от их длительного приема. Чаще всего развиваются токсический гепатит, гранулоцитопении вплоть до агранулоцитоза и апластической анемии, нарушения сердечного ритма, билирубиновая энцефалопатия, «острый мозговой синдром» в виде астении, судорог и психоза, поражения сетчатки глаз и т. д. Однако для неиммунных лиц при тропической малярии химиопрофилактика обязательна в связи с быстро прогрессирующим ухудшением состояния здоровья заболевшего (иногда уже через несколько часов может наступить летальный исход).

В соответствии с существующими правилами прием препаратов начинают за 2–3 дн до выезда в эндемичный очаг, продолжают в течение всего периода пребывания в нем и на протяжении 4 нед после возвращения. Для предотвращения серьезных побочных эффектов химиопрофилактики период приема мефлохина, хлорохина или доксициклина не должен превышать 4–6 мес. Кроме того, химиопрофилактика противопоказана детям в возрасте до 1 года и имеет ограниченные показания для беременных. Для беременных женщин делягил назначается только в первые 3 мес беременности, а мефлохин — после 3 мес беременности.

Люди, возвратившиеся из эндемичных районов, не могут быть донорами крови в течение трех лет.

Новым достижением в профилактике малярии могло бы стать создание *противомалярийной вакцины*. Уже в течение длительного времени многие ученые работают над этой проблемой. Путем расщепления оболочечного белка паразита и замены его другими видами белков можно получить вакцины, применение которых помогло бы иммунной системе распознать специфический чужеродный агент. Химиопрофилактика малярии у живущих в эндемичных регионах беременных или прививочное их лечение хлорохином, пириметамином, сульфадоксином/пириметамином, прогуанилом или мефлохином [13] уменьшает число женщин с тяжелой формой анемии, уровень перинатальной смертности. В 2011 г. завершилось исследование вакцины, в частности RTS, S, которая в 50% случаев доказала свою эффективность в профилактике малярии.

В процессе разработки новой научной программы по искоренению малярии (MalERA) параллельно с другими программами началось создание вакцины с новым механизмом действия — блокировкой передачи паразита. В отличие от других видов вакцин, ее действие направлено не на защиту индивидуума от инфекции, а на предупреждение передачи паразита другим людям. Преимущество новой вакцины в том, что она продолжает действовать и в организме комара после кровососания.

Если проводить вакцинацию против белков гамет, то защитные иммунные механизмы и в организме комара будут способны распознать и разрушить паразитов. Такая вакцина будет более действенной в коллективах, если ею вакцинировать достаточное число людей, тогда комары, количество которых будет постоянно сокращаться, будут переносить паразитов к меньшему количеству новых жертв. Наконец, благодаря коллективным действиям, направленным на искоренение болезни в целом, комары больше не будут переносчиками болезни.

Созданная еще в 2001 г. американскими учеными синтетическая вакцина против малярии, согласно заключениям специалистов, должна стать прорывом в борьбе с этой инфекцией.

## Список литературы

1. *Isaacson M.* Airport malaria: a review. Bulletin of world Health Organization / M. Isaacson.— 1989.— Vol. 67.— P. 737–743.
2. *Баранова А. М.* Современные противомаларийные препараты, рекомендованные Всемирной организацией здравоохранения для лечения и химиопрофилактики малярии / А. М. Баранова // Мед. паразитол. и паразит. бол.— 2007.— № 3.— С. 56–59.
3. Cerebral malaria in children is associated with long-term cognitive impairment / F. A. Jacquerioz, A. M. Kroft, C. C. John [et al.] // Pediatrics.— 2008.— Vol. 122.— P. e92–e99.
4. *Fernex M.* Malaria in Switzerland / M. Fernex // Schweiz. Med. Wochenschr.— 1988.— Vol. 118, № 49.— P. 1838–1843.
5. *Cox-Singh J.* Knowlesi malaria: newly emergent and of public health importance? / J. Cox-Singh, B. Singh // Trends. Parasitol.— 2008.— Vol. 24.— P. 406–410.
6. Plasmodium knowlesi in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia / I. Vythilingam, Y. M. Noorazian, T. C. Huat [et al.] // Parasit. Vectors.— 2008.— Vol. 1.— P. 26.
7. A large focus of naturally acquired Plasmodium knowlesi infections in human beings / B. Singh, K. Lee, A. Matusop [et al.] // Lancet.— 2004.— Vol. 363.— P. 1017–1024.
8. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia / A. Kantele, H. Marti, I. Felger [et al.] // Emerg. Infect. Dis.— 2008.— Vol. 14.— P. 1434–1436.
9. Swedish traveller with Plasmodium knowlesi malaria after visiting Malaysian Borneo / U. Bronner, P. C. Divis, A. Farnert, B. Singh // Malar. J.— 2009.— Vol. 8.— P. 15.
10. Clinical and laboratory features of human Plasmodium knowlesi infection / C. Daneshvar, T. M. Davis, J. Cox-Singh [et al.] // Clin. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 49.— P. 852–860.
11. Plasmodium knowlesi in human, Indonesian Borneo / M. Figtree, R. Lee, L. Bain [et al.] // Emerg. Infect. Dis.— 2010.— Vol. 16— P. 672–674.
12. Human Plasmodium knowlesi infection detected by rapid diagnostic tests for malaria / J. J. Van Hellemond, M. Rutten, R. Koelewijn [et al.] // Emerg. Infect. Dis.— 2009.— Vol. 15.— P. 1478–1480.

## АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ МАЛЯРІЇ

В. П. МАЛИЙ, Ж. АБДУ

Розглянуто профілактичні антималярійні заходи, спрямовані на своєчасне виявлення, санацію хворих і паразитоносіїв, а також на боротьбу з комарами — переносниками збудника хвороби. Подано декілька варіантів можливих генетичних модифікацій генома комара, зокрема вирощування безплідних особин або трансгенного, генетично зміненого комара, стійкого до малярії. У разі виїзду в ендемічні райони із хіміопротективною метою запропоновано низку препаратів і надано рекомендації щодо їх застосування.

*Ключові слова:* профілактика малярії, механічний захист, хімічний захист, медикаментозні засоби.

## PRESSING ISSUES OF MALARIA PREVENTION

V. P. MALYI, J. ABDU

Malarial prophylactic measures aimed at early detection, decontamination of patients and parasite carriers as well as fight against the pathogen's vector mosquitos. Several options of possible genetic modifications to the mosquito's genome, in particular, cultivation of infertile, transgenic or genetically modified mosquitoes resistant to malaria are presented. Several drugs are suggested for chemoprevention at traveling to endemic areas, the recommendations for their administration are given.

*Key words:* malaria prevention, mechanical protection, chemical protection, drugs.

Поступила 02.03.2015