

Сложности терапии *P. falciparum*-малярии в Российской Федерации

А.Н. Коваленко¹, В.Б. Мусатов², А.И. Соловьев¹, В.А. Капачына²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России (Военно-медицинская академия), Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургское ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» («КИБ им. С.П. Боткина»), Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье приводится клиническое наблюдение *P. falciparum*-малярии у мужчины 29 лет без иммунодефицита, осложнившейся развитием инфекционно-токсического шока, анемией, поражением почек. В кратком обзоре литературы обсуждаются сложности этиотропной терапии, проблема устойчивости возбудителя к противомалярийным препаратам, патогенетические механизмы, способствующие формированию шока, анемии и поражения почек при тропической малярии.

Ключевые слова: малярия, *Plasmodium falciparum*, противомалярийная терапия, анемия, поражение почек, клиническое наблюдение.

Для цитирования: Коваленко А.Н., Мусатов В.Б., Соловьев А.И., Капачына В.А. Сложности терапии *P. falciparum*-малярии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 75–80. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000442

Complexity of the therapy of *P. falciparum*-malaria in the Russian Federation

A.N. Kovalenko¹, V.B. Musatov², A.I. Solovlev¹, V.A. Kapatsyna²

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russia

The article presents a clinical case of malaria in a 29-year-old man without immunodeficiency, complicated by the development of infectious-toxic shock, anemia, kidney damage. The brief literature review discusses the complexity of etiotropic therapy, the problem of pathogen resistance to antimalarial drugs, pathogenetic mechanisms that contribute to the formation of shock, anemia and kidney damage in tropical malaria.

Keywords: malaria, *Plasmodium falciparum*, antimalarial therapy, anemia, kidney damage, clinical case.

For citation: Kovalenko A.N., Musatov V.B., Solovlev A.I., Kapatsyna V.A. Complexity of the therapy of *P. falciparum*-malaria in the Russian Federation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 75–80. DOI:10.26442/00403660.2019.11.000442

ДДТ – дихлордифенилтрихлорэтан

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛС – лекарственное средство

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РФ – Российская Федерация

ТА – Тропическая Африка

ЮВА – Юго-Восточная Азия

Малярия остается серьезной проблемой в тропических странах, на долю которых приходится более 200 млн случаев заболевания и более 400 тыс. случаев смерти в год. Почти 40% населения мира подвержено риску заражения малярией. В Тропической Африке (ТА) наиболее тяжелые случаи заболевания и смерти происходят среди детей дошкольного возраста и беременных женщин [1–3].

Достигнутые успехи в диагностике и терапии не привели к решению проблемы малярии. Болезнь продолжает оставаться в центре внимания не только врачей клинического профиля, прежде всего инфекционистов, но и других специалистов, что обусловлено рядом факторов. Во-первых, несмотря на отсутствие местных очагов малярии на территории Российской Федерации (РФ), сохраняются условия для распространения этой инфекции. При этом с каждым годом увеличивается число лиц, прибывающих из эндемичных регионов. По данным Роспотребнадзора РФ, за 2013–2018 гг. зарегистрировано 622 больных малярией, в среднем 95 пациентов в год, а в 2018 г. было уже 142 пациента [4]. Во-вторых, регистрируются смертельные исходы от завозных случаев малярии [5]. В-третьих, в ТА и Юго-Восточной Азии (ЮВА) распространена резистентность к противомалярийным препаратам (хлорохин, артемизинины) [1, 2, 6, 7]. В-четвертых, клиническая диагностика малярии остается на низком уровне как из-за незнания

врачами клинических проявлений заболевания, так и из-за игнорирования эпидемиологических данных [5, 8]. В-пятых, отсутствие регистрации в РФ современных и надежных препаратов для терапии малярии (артемизинины) и практическое отсутствие «классических» препаратов (хинин, мефлохин, примахин и др.).

В отечественной литературе отсутствует анализ применения актуальных противомалярийных препаратов.

Целью настоящей работы является актуализация проблемы терапии тяжелых форм тропической малярии на примере описания и анализа собственного опыта.

Клиническое наблюдение

Больной В., 29 лет, доставлен бригадой скорой медицинской помощи в СПбГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» 17.10.2018 с подозрением на малярию. При поступлении жалобы на выраженную слабость, головокружение, озноб, тошноту и рвоту. Температура тела 37,7°C.

Анамнез заболевания. Заболел остро 11.10.18, когда появились слабость, озноб, лихорадка до 39°C. 12.10 обратился в частную медицинскую компанию, где был выставлен диагноз «грипп» и назначено лечение, в том числе осельтамивир, инфузионная терапия. При этом пациент проинформировал врача о своем пребывании в Африке.

Таблица 1. Результаты исследования крови у пациента В.

Показатель	Дата проведения исследований													
	Норма	17.10	19.10	22.10	26.10	27.10	28.10	29.10	31.10	02.11	06.11	12.11	15.11	
	Название теста													
					He вы- яв- лено	He вы- яв- лено	He вы- яв- лено				He вы- яв- лено			He вы- яв- лено
<i>P. falciparum</i>		5+	3+	1+				–	–	–				
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	4,23–9,07	3,68	7,88	13,62	5,75	6,07	7,69	8,41	8,71	4,99	5,32	6,84	5,45	
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,54–6	4,07	3,18	3,22	2,18	1,75	2,31	2,29	2,59	2,43	2,77	3,46	3,72	
Гемоглобин, г/л	132–166	116	90	84	61	50	65	66	77	73	83	103	109	
Гематокрит, %	39–49	33,5	25,8	27,7	18,7	15,3	20,2	21	25,1	23,9	28,4	34,5	36,3	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	180–400	10	35	132	162	198	250	349	321	328	253	217	197	
Нейтрофилы, %	1,82–7,42	86,1	58,5	52,4	33,6	34,9	56	58	58,5	52,3	53,8	51,5	48,1	
Лимфоциты, %	19–42	10,3	27,7	34,2	46,1	48,8	27,3	26,9	27,3	34,5	34,6	36,3	37,6	
Моноциты, %	3–12	2,2	11,3	12,1	19,5	15,3	16,3	14	13,3	11,4	9,6	8,2	9,4	
Эозинофилы, %	1–5	1	2,2	1,1	0,3	0,3	0	0,5	0,3	1	1,1	3,4	4	
Глюкоза, ммоль/л	4,11–5,89	2,97	–	5,8	–	5,6	–	–	–	5,6	–	–	–	
АСТ, Ед/л	0–40	175,9	189,2	–	–	115	–	–	–	–	–	–	24,4	
АЛТ, Ед/л	0–41	174,8	169,8	109,2	–	48,4	–	–	–	–	20,1	24	25,3	
ЛДГ, Ед/л	135–225					2119							568	
Биллирубин общий, мкмоль/л	1,2–21	86,2	53	17,2						28,1	11,2	10,2	10,7	
Креатинин, мкмоль/л	62–106	123,4	95,5	81		96			113	94	88	77	82	
Мочевина, ммоль/л	2,14–7,14		12,55			7,1			7,7	4,8				

Примечание. АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза.

Эффекта от проводимого лечения не было. Сохранялся озноб, сменяющийся высокой лихорадкой (до 40°C), чаще во второй половине дня. Лихорадочный приступ заканчивался обильным потоотделением. С 14.10 появилась тош-

нота и рвота. В связи с ухудшением самочувствия и сохраняющейся лихорадкой (39–40°C) пациент настоял на госпитализации.

Эпидемиологический анамнез. Проживает в Санкт-Петербурге. За предыдущие два года трижды посещал ТА. 05.10 вернулся из Буркина-Фасо. Химиопрофилактика малярии не проводилась.

Данные объективного обследования. Общее состояние тяжелое, обусловленное синдромом общей инфекционной

Сведения об авторах:

Мусатов Владимир Борисович – доцент, каф. инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского фак-та Санкт-Петербургского государственного университета; зам. главного врача по лечебной работе СПбГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина»; ORCID: 0000-0003-2428-380

Соловьев Алексей Иванович – д.м.н., доцент, проф. каф. биологии Военно-медицинской академии, ORCID: 0000-0002-3731-1756

Капачына Владимир Александрович – зав. отд-нием СПбГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина», ORCID: 0000-0002-8959-0873

Контактная информация:

Коваленко Александр Николаевич – д.м.н., доцент, каф. инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии, тел.: 8(911)926-87-54; e-mail: 9268754@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2976-8051

интоксикации. Сознание ясное. Вял, адинамичен. Кожа субиктеричная, влажная. Склеры инъектированы. Сыпи, отеков нет. Частота дыхательных движений (ЧДД) 18–20 в 1 мин. При аускультации дыхание жесткое, хрипов нет. SpO₂ – 95%. Пульс ритмичный, 110–120 уд/мин. Артериальное давление (АД) 70/40 мм рт. ст. Сердечные тоны приглушены. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень выступает из-под края реберной дуги на +3 см. В положении на правом боку пальпируется селезенка. Дизурических расстройств нет. Неврологический статус без особенностей.

Выполненные в приемном отделении лабораторные исследования выявили в крови анемию легкой степени, умеренную лейкопению, нейтрофилез и лимфопению. В биохимическом анализе крови: пониженное содержание глюкозы; повышение уровня трансаминаз, общего билирубина и креатинина. В моче определяется протеинурия, эритроцитурия и лейкоцитурия, а также уробилиноген и билирубин (табл. 1, 2).

В мазке крови *P. falciparum* более 5000 в 1 мкл. В связи с тяжестью состояния и выраженной паразитемией пациент помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Этиотропная терапия начата комбинацией кофантрина (*Cofantrine, artemether* 80 мг + *lumefantrine* 480 мг) и доксициклина.

Проведены инструментальные обследования. Флюорография (17.10) – без патологических изменений. Электро-

кардиограмма (18.10): синусовая тахикардия, 115 уд/мин, умеренные изменения процессов реполяризации в области нижней стенки левого желудочка. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек от 18.10: гепатоспленомегалия, диффузные изменения селезенки.

В результате терапии в ОРИТ самочувствие и состояние пациента улучшилось. 20.10 переведен в бокс инфекционного отделения для продолжения лечения. Температура тела нормализовалась на 6-е сутки, плазмодии в крови не определялись на 7-е сутки терапии. В анализах крови сохранилась анемия, нормализовался уровень глюкозы, общего билирубина, креатинина, уменьшился уровень трансаминаз.

26.10 пациент пожаловался на нарастающую слабость. Состояние средней степени тяжести. Не лихорадит. Кожа бледная, склеры субиктеричные. Пульс ритмичный 88 уд/мин. АД 100/60 мм рт. ст. ЧДД 17 в 1 мин. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. SpO₂ – 97%. Живот мягкий, безболезненный. Печень увеличена, размеры 14×10×9 см (по Курлову), выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Пальпируется селезенка. Диурез достаточный (3500 мл/сут). При исследовании крови: нарастание анемии до тяжелой степени, сохраняется повышенный уровень трансаминаз, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ). В анализах мочи выраженная протеинурия, эритроцитурия, лейкоцитурия, повышенный уровень плоского и цилиндрического эпителия.

В связи с ухудшением состояния и нарастанием анемии больной переведен в ОРИТ. К терапии добавлен преднизолон

Таблица 2. Результаты исследования мочи у пациента В.

Показатель	Дата проведения исследований												
	Норма	17.10	19.10	22.10	26.10	27.10	28.10	29.10	31.10	02.11	06.11	12.11	15.11
Исследование мочи													
Цвет		Коричневый	Коричневый	Желтый	Оранжевый	Красный	Оранжевый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый	Желтый
Прозрачность		Мутная	Мутная	Прозрачная	Мутная	Прозрачная	Мутная	Мутная	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная	Прозрачная
Относительная плотность	1,005 – 1,025	1,005	1,010	1,016	1,010	1,018	1,015	1,010	1,017	1,018	1,012	1,012	1,023
Белок, г/л	0–0,1	0,25	0,75	0	5	5	5	0,75	0,75	0,25	0	0	0
Лейкоциты, лейко/мкл	0–3	25	25	0	25	25	25	0	25	0	0	0	0
Эритроциты, эр/мкл	0–2	250	25	25	250	10	250	250	250	150	0	0	0
Уробилин, ммоль/л	0	17	203	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Билирубин, мкмоль/л	0	17	50	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0
Эпителий плоский	0–3	–	–	9,6	–	42,1	–	–	8,9	–	–	–	–
Эпителий цилиндрический	0	–	–	7,9	–	34,7	–	–	4,6	–	–	–	–

(150 мг/сут), проведены гемотранфузии эритроцитарной взвесью (всего 4 процедуры). После проведенной терапии состояние пациента нормализовалось, что получило отражение при исследовании крови и мочи. Консультация гематолога (29.10) исключила иммунный характер гемолиза. Осмотр нефролога (29.10): острый канальцевый некроз токсического генеза (вызванный гемоглобином). Острое почечное повреждение I стадии.

Пациент выписан 16.10 в удовлетворительном состоянии. Окончательный диагноз: Тропическая малярия (*P. falciparum* 5+), тяжелое течение. Острый канальцевый некроз. Гемолитическая анемия тяжелой степени.

Особенность описанного клинического наблюдения состоит в том, что дебют заболевания протекал достаточно типично для малярии – с классическим малярийным пароксизмом. Обращает на себя внимание и тот факт, что терапевт при первичном обращении проигнорировал пребывание пациента на территории эндемичного региона. Быстрое развитие клинических проявлений малярии привело к тому, что уже в приемном отделении инфекционной больницы состояние больного было оценено как тяжелое. Комплексное лечение в ОРИТ и в особенности применение современного противомалярийного препарата в соответствии с мировыми рекомендациями способствовало клиническому улучшению, нормализации лабораторных показателей, снижению паразитемии, а в дальнейшем к полной элиминации паразитов из крови [1, 2, 7, 9]. Однако несколько неожиданно, хотя и закономерно, через несколько дней безлихорадочного периода и отсутствия паразитемии развилась выраженная анемия, усилились изменения в моче. Подобные полиорганные поражения, связанные с продолжающейся гибелью эритроцитов, известны, однако требуют дополнительного изучения с использованием современных молекулярно-генетических методов исследования плазмодиев [10, 11]. Данное направление является предметом собственных текущих исследований [12, 13].

Краткий обзор литературы и обсуждение клинического наблюдения

Малярия – группа инфекционных трансмиссивных заболеваний, вызываемых плазмодиями, которые передаются человеку комарами рода *Anopheles*. Проявляется рецидивирующими лихорадочными пароксизмами, анемией и гепатоспленомегалией. Классические виды паразитов: *Plasmodium vivax* – возбудитель трехдневной малярии, *P. ovale* – возбудитель овале-малярии, *P. falciparum* – возбудитель тропической малярии, *P. malariae* – возбудитель четырехдневной малярии. Заболевание человека может вызывать и пятый вид – *P. knowlesi*, являющийся одной из основных причин малярии в ЮВА, особенно в Малайзии. Возбудитель *P. knowlesi* имеет короткий инкубационный период, поэтому вызванное им заболевание может быстро прогрессировать от неосложненной острой инфекции до фатального заболевания. Виды возбудителей отличаются между собой особенностями морфологии, биологии, жизненного цикла и характером вызываемых ими патологических нарушений в организме человека [2, 10, 11].

Применение в середине XX века хлорохина для терапии и дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) для уничтожения комаров-переносчиков открыло радужные перспективы в борьбе с малярией во всем мире. Появилась надежда на ликвидацию малярии, и в 1955 г. Всемирная организация здравоохранения ввела в действие программу по искоренению заболевания. На территории бывшего СССР местные очаги малярии были полностью ликвидированы к середине

XX века [10, 11]. Однако для большинства развивающихся стран тропического пояса эта цель оказалась слишком оптимистичной. Поэтому программы ликвидации малярии в этих регионах были свернуты, а масштабное распыление ДДТ прекращено в 1967 г. [2].

Малярия – острое лихорадочное заболевание, в большинстве случаев, но далеко не всегда характеризуется классическим пароксизмом: озноб, сменяющийся лихорадкой до 40°C, а затем профузное потоотделение, которое, в конечном счете, может закончиться выраженной слабостью и сном. Период жара обычно сопровождается головной болью умеренной интенсивности, часто наблюдаются тошнота и рвота. Классический приступ малярии длится 6–10 ч. Пароксизмы, длящиеся несколько часов, могут протекать с регулярной периодичностью, совпадающей с синхронным выходом шизонтов в кровяное русло. Пароксизмы могут чередоваться с относительно бессимптомными периодами. Малярийные приступы могут возникать каждые 24, 48 ч при трехдневной малярии, иметь 72-часовые циклы при четырехдневной малярии, или развиваться по более сложным моделям. Обычно так протекает неосложненная малярия [10, 11].

Тяжелая малярия может сопровождаться любым из следующих симптомов: нарушение сознания, судороги, дыхательные расстройства, протрация, гиперпаразитемия, тяжелая анемия, гипогликемия, желтуха, почечная недостаточность, гемоглобинурия, шок, отсутствие аппетита, повторяющаяся рвота или гиперпирексия. Наибольшая доля смертей, непосредственно связанных с малярией, вызвана тяжелыми формами *P. falciparum*-малярии, включая церебральную малярию, выраженную анемию, респираторную и почечную недостаточность, осложненную малярию у беременных [2, 10, 11].

Эпидемиология. Малярия является эндемичным заболеванием в ТА, Азии, Океании и Латинской Америке. Вызванные *P. falciparum* и *P. vivax* инфекции являются причиной большинства случаев малярии. Возбудители *P. falciparum* и *P. malariae* встречаются во всех регионах, где распространена малярия. Возбудитель *P. vivax* редко встречается в ТА, но распространен в других местах. *P. ovale* регистрируется в ТА, Азии и Океании, часто выявляется одновременно с другими видами плазмодия как смешанная инфекция. Большинство заболевших людей *P. knowlesi* зарегистрированы на острове Борнео и полуострове Малайзия, также отмечены случаи и в других районах ЮВА [2, 11].

Передача плазмодиев от человека к человеку зависит от наличия источников инфекции (больных и паразитоносителей), а также переносчиков (комаров рода *Anopheles*). Тропические регионы характеризуются непрерывной передачей инфекции и сезонным подъемом уровня заболеваемости в период дождей. Многолетняя динамика заболеваемости малярией в эндемичных регионах характеризуется периодическими эпидемическими подъемами, возникающими на фоне природных или техногенных катастроф, локальных военных конфликтов. Это объясняется увеличением доли неиммунных лиц среди местного населения, а также прекращением или снижением качества проводимых противомалярийных мероприятий.

На территорию РФ малярия завозится лицами, посещавшими эндемичные регионы. При этом в случае недостаточного внимания к этой категории населения со стороны контролирующих структур бессимптомные паразитоносители могут длительное время служить потенциальными источниками инфекции.

Терапия малярии и распространение резистентности к препаратам. Лечение малярии зависит от тяжести заболевания, эпидемиологии лекарственной устойчивости

плазмодиев, возраста пациента и возможной беременностью [1, 2, 6, 7].

В большинстве районов мира распространены хлорохиноустойчивые возбудители *P. falciparum*, а на Папуа-Новая Гвинея и в Индонезии – резистентные к хлорохину *P. vivax*. Для лечения вызванной ими нетяжелой малярии предпочтителен комбинированный препарат артемизинин + люмефантрин. Альтернативными препаратами являются атоваквон + прогуанил (Маларон), комбинация хинина с доксициклином, мефлохин или дигидроартемизинин + пипераквин (*dihydroartemisinin-piperaquine*). Лечение тяжелых и осложненных форм малярии проводится внутривенным введением артезуната, хинина дигидрохлорида или хинидина глюконата. Предупреждение рецидивов у *P. vivax* и *P. ovale*-малярии обеспечивает прием внутрь примахина фосфата [1, 2, 7].

К сожалению, за исключением крайне редко появляющегося в аптечной сети мефлохина, остальные противомалярийные препараты в РФ недоступны.

Из-за отсутствия в качестве зарегистрированных лекарственных средств (ЛС) современных противомалярийных препаратов в РФ регулярно возникает проблема тактики ведения таких пациентов. Назначение не зарегистрированного противомалярийного препарата определяется приказом Минздравсоцразвития России [14]. В указанном документе обоснована необходимость проведения консилиума и получения информированного согласия. Данные медико-юридические действия должны быть выполнены силами специалистов «Федеральной специализированной медицинской организации» [14]. Это положение выполнимо на практике при плановом принятии решения о назначении незарегистрированного ЛС и только в том регионе РФ, где существует регламентированная приказом указанная медицинская организация. В условиях экстренной помощи пациенту с тропической малярией информированное согласие не всегда

может быть получено ввиду тяжести состояния больного. В подобных обстоятельствах следует информировать родственников пациента. В представленном случае тактика ведения больного, в части назначения незарегистрированных ЛС для лечения тяжелой малярии, была безотлагательно определена расширенным врачебным консилиумом, согласована с администрацией лечебного учреждения и проинформирован главный внештатный специалист по инфекционным болезням субъекта РФ.

Профилактика малярии. В России за информирование о комплексе противомалярийных мероприятий лиц, выезжающих в регионы субтропического и тропического поясов, отвечают организации, командирующие сотрудников, или туристические агентства, организующие путешествия в эти страны [15]. И если государственными структурами в целом данные мероприятия осуществляются, то туристические агентства подобной работы не проводят, о чем свидетельствует анализ летальных исходов от малярии [5]. Даже принципиально не определены алгоритм действий и ответственные организации для лиц, самостоятельно выезжающих в малярийные регионы.

Заключение

Всемирная глобализация закономерно приведет к дальнейшему росту завозной малярии в РФ. Своевременная диагностика малярии врачами, информирование граждан РФ, выезжающих в эндемичные регионы, о мерах профилактики малярии, регистрация и закупка эффективных противомалярийных препаратов для лечения больных малярией и ее химиопрофилактики – актуальные задачи здравоохранения России [5].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Guidelines for the treatment of malaria. Third edition. WHO, Geneva, 2015:317 p. Available at: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en/> Accessed July 24, 2019.
- Fairhurst RM, Wellems TE. Malaria (Plasmodium Species). Chapter Updated: June 24, 2016. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Edition. Philadelphia: Elsevier, 2015:3070-90.
- Haakenstad AA, Harle AC, Tsakalos G, Micah AE, Tao T, Anjomshoa M, Cohen J, Fullman N, Hay SI, Mestrovic T, Shafiu M, Mousavi SM, Nixon MR, Pigott D, Khanh Tran, Murray CJL, Dieleman JL. Tracking spending on malaria by source in 106 countries, 2000–16: an economic modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2019;19:703-16. Published Online April 25, 2019. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30165-3
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь – декабрь 2018 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. www.rosпотребнадзор.ru. Ссылка активна на 21.07.2019 [Infectious morbidity in the Russian Federation in January–December 2018 (according to data form №1 “Information on infectious and parasitic diseases”). Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. www.rosпотребнадзор.ru. Link active on 07/21/2019 (In Russ.)]. https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277
- Сергиев В.П., Баранова А.М., Кожевникова Г.М., Токмалаев А.К., Чернышев Д.В., Ченцов В.Б., Куасси Д.М. Проблемы клинической диагностики и лечения *P. falciparum* - малярии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;90(11):4-8 [Sergiev VP, Baranova AM, Kozhevnikova GM, Tokmalayev AK, Chernyshov DV, Chentsov VB, Kouassi DM. Problems of clinical diagnosis and treatment of *P. falciparum* malaria in Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2018;90(11):4-8 (In Russ.)]. doi:10.26442/terarkh201890114-8
- Попов А.Ф. Лечение малярии (лекция). *Журнал инфектологии*. 2014;6(1):5-12 [Popov AF. Treatment of malaria (lecture). *Journal Infectology*. 2014.6(1):5-12 (In Russ.)]. doi:10.22625/2072-6732-2014-6-1
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019. Gilbert DN, Chambers HF, Eliopoulos GM, et al. ed. 49th. USA, VA, Sperryville, 2019:268 p. Available at: <https://www.sanfordguide.com/products/digital-subscriptions/sanford-guide-to-antimicrobial-therapy-mobile/> Accessed July 24, 2019.
- Новак КЕ., Эсауленко ЕВ, Дьячков АГ. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного Федерального округа. *Журнал инфектологии*. 2017;9(1):91-99 [Novak KE, Esaulenko EV, Dyachkov AG. Epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-West federal district. *Journal Infectology*. 2017;9(1):91-99 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-1-91-99
- Management of severe malaria. A practical handbook. Third edition. WHO, Geneva, 2012:89 p. Available at: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241548526/en/> Accessed July 24, 2019.
- Лобан К.М., Полозок Е.С. Малярия. М.: Медицина, 1983:224 с. [Loban KM, Polozok ES. Malaria. Moscow: Medicina, 1983: 224 p (In Russ.)].
- Малярия/Паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы: Руководство для врачей. Под ред. Сергиева В.П., Лобзина Ю.В., Козлова С.С. СПб.: Фолиант, 2016:172-205 [Malaria/Parasitic diseases. Protozoosis and helminthiasis: A guide for doctors. Ed. Sergiev VP, Lobzin YuV, Kozlov SS. SPb.: Foliant, 2016:172-205 (In Russ.)].

12. Усков А.Н., Соловьев А.И., Кравцов В.Ю., Гудков Р.В., Коломоец Е.В., Левковский А.Е. Молекулярно-генетические механизмы вирулентности *Plasmodium falciparum* и патогенеза тропической малярии. *Журнал инфектологии*. 2018;10(3):23-30 [Uskov AN, Soloviev AI, Kravtsov VYu, Gudkov RV, Kolomoets EV, Levkovskiy AE. Molecular-genetic mechanisms of *Plasmodium falciparum* virulence and tropical malaria pathogenesis. *Journal Infectology*. 2018;10(3):23-30 (In Russ.)]. doi: 10.22625/2072-6732-2018-10-3-23-29
13. Соловьев А.И., Усков А.Н., Гудков Р.В., Дементьева Н.В., Капачина В.А., Комаров А.Г., Крутикова А.А., Коваленко А.Н., Ласкин А.В., Ракин А.И. Генетические маркеры DBL1 α и DBL β главного фактора вирулентности *Plasmodium falciparum* в случае тяжелого течения тропической малярии. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4): В печати [Soloviev AI, Uskov AN, Gudkov RV, Dementeva NV, Kapatsyna VA, Komarov AG, Krutikova AA, Laskin AV, Rakin AI. DBL1 α and DBL β genetic markers of the *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 (PFEMP1) in the case of severe tropical malaria. *Journal Infectology*. 2019;11(4). In press (In Russ.)].
14. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 9 августа 2005 г. №494 г. Москва. О порядке применения лекарственных средств у больных по жизненным показаниям. Ссылка активна на 24.07.2019 [Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation (Ministry of Health and Social Development of Russia) dated August 9, 2005 № 494, Moscow. About the procedure for the use of medicines in patients for life-saving circumstances. Link active on 07.24.2019. (In Russ.)]. <https://rg.ru/2005/09/09/lekarstvav-doc-dok.html>
15. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 3.2.3215-14 «Профилактика паразитарных болезней на территории Российской Федерации» Утверждены постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 22 августа 2014 г. №50. Зарегистрировано в Минюсте России 12 ноября 2014 г. №34659. Ссылка активна на 21.07.2019 [Sanitary and epidemiological rules and regulations of SanPiN 3.2.3215-14 "Prevention of parasitic diseases in the Russian Federation" Approved by Resolution №50 of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated August 22, 2014. Registered in the Ministry of Justice of Russia on November 12, 2014 №34659. Link active on 07/21/2019 (In Russ.)]. <http://docs.cntd.ru/document/420233490>

Поступила 25.07.2019