

В.П. Малый, д.м.н., профессор,
 зав. кафедрой инфекционных болезней
 Харьковская медицинская академия последипломного образования



Д.м.н., профессор
 В.П. Малый

Knowlesi-малярия: новый вид заболевания у человека

В современной истории человечества практически нет заболевания, которое бы в такой степени влияло на все сферы жизни целых регионов земного шара, как малярия. Это одно из самых распространенных и опасных паразитарных заболеваний в мире, которое продолжает угрожать 40% населения земного шара и регистрируется на всех континентах, кроме Антарктиды. Самое большое бремя тропической малярии лежит на странах Экваториальной Африки, Юго-Восточной Азии, но болезнь поражает и жителей других регионов мира, включая и азиатскую часть Европейского региона ВОЗ.

Ежегодно число случаев заражения малярией составляет до 500 млн. Согласно ВОЗ, эта цифра ежегодно возрастает на 16%. Общее число летальных исходов достигает от 1,5 до 3,0 млн в год. Высокий уровень летальности связан с формированием устойчивости плазмодиев к препаратам, входящим в арсенал средств лечения и профилактики, а также с повышением устойчивости переносчика к инсектицидам.

25 апреля — Всемирный день борьбы против малярии, учрежденный на 60-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2007 г. Он посвящен объединению глобальных усилий для эффективной борьбы против этого заболевания. В настоящее время ВОЗ, учитывая прогноз дальнейшего распространения малярии, наметила четкий план мероприятий по снижению уровня заболеваемости данной инфекцией. Вопрос о ликвидации малярии, провозглашенный в 60-е годы прошлого столетия, уже не актуален, эта цель пока недостижима. Но, учитывая возможность окончательной

разработки вакцины и ее применения с целью профилактики малярии, полная ликвидация заболевания представляется реальным, но сложным процессом.

Все вышеперечисленное предопределяет **актуальность проблемы малярии**, которая в нынешних условиях приобрела новые черты по многим причинам:

- значительная миграция населения;
- глобальное изменение климата, влияющее на распространение переносчиков, в том числе возвращение их в Европу;
- резистентность комаров к инсектицидам;
- резистентность возбудителей к противомалярийным препаратам;
- несоблюдение инструкций по лечению (например, использование монотерапии);
- самолечение;
- диагностические ошибки и т. д.

Малярия является острым трансмиссивным протозоозным заболеванием человека, вызываемым 5 видами малярийных плазмодиев: *Plasmodium vivax*, *P. malariae*, *P. falciparum*, *P. ovale* и ранее не известным *P. knowlesi*. На сегодняшний день доказано, что *P. knowlesi*, *P. cynomolgi* и др. способны инфицировать не только обезьян, как это было известно ранее, но также людей. Это новая видообразующая форма заболевания обнаружена относительно недавно в Юго-Восточной Азии (Малайзия).

Этиология *knowlesi*-малярии

P. knowlesi — возбудитель зоонозной *knowlesi*-малярии (КМ), обычно поражает макака, однако все чаще стал вызывать заболевания у людей, при этом захватывая

все новые территории в Юго-Восточной Азии. В 1932 г. R. Knowles и В.М. Das Gupta, после того как проследили передачу человеку малярии обезьян через пассаж крови, используя обезьяний плазмодий в качестве пиретического агента для лечения больных нейросифилисом, открыли новый вид плазмодия, который назвали в честь одного из исследователей — *P. knowlesi*.

Следует отметить, что все перечисленные виды возбудителей отличаются между собой по морфологическим признакам, биологии, вирулентности, жизненному циклу, продолжительности периода инкубации, характеру вызываемых ими патологических процессов, эпидемиологическим признакам, чувствительности к химиопрепаратам, иммунологическим характеристикам. Эти отличия имеются и у возбудителя КМ.

Жизненный цикл возбудителей малярии у человека включает двух хозяев: **промежуточного хозяина** — человека (бесполое развитие — шизогония) и **окончательного хозяина** — комара рода *Anopheles* (половое развитие — спорогония), в организме которых развитие возбудителей малярии проходит поочередно.

Жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий среди всех известных видов плазмодиев как у человека, так и у животных, что объясняет ежедневные приступы малярии у таких пациентов. При этом происходит поражение как молодых, так и старых эритроцитов, что обуславливает развитие высокой паразитемии, а развитие паразитов в этих клетках проходит асинхронно.

Во время развития инфекции у человека гаметоциты формируются на низких уровнях, что подтверждает вероятность преимущественно зоонозной передачи возбудителя [18]. Порог гиперпаразитемии ниже, чем при *falciparum*-малярии, однако сочетание с кратким бесполом циклом может быть более опасным в плане тяжелого течения и развития смертельного исхода.

Значительной секвестрации пораженных эритроцитов в кровеносном русле жизненно важных органов не происходит. При летальном исходе выявлено скопление паразитов в сосудах, но без цитоадгезии эритроцитов к эндотелию. Прослеживается пропорциональная зависимость тяжести течения болезни от среднегеометрического количества паразитов.

Микроскопически ранние трофозоиты *P. knowlesi* напоминают кольцевидные формы *P. falciparum*, а поздние стадии морфологически не отличаются от таковых при инфицировании *P. malariae*. Данные особенности обуславливают сложность диагностики и частые диагностические ошибки.

Характеризуя данные эпидемиологии, важно отметить, что ранее в экспериментальных условиях, а ныне и в природных, установлена возможность заражения людей зоонозными видами плазмодиев малярии — малярии обезьян. Преодолев межвидовой барьер, *P. knowlesi* стал вызывать заболевания у людей.

***P. knowlesi* не являются строго видоспецифическими, установлена возможность экспериментальной передачи инфекции от обезьян к человеку и от человека к человеку [5].**

Другие механизмы видовой специфичности плазмодиев связаны с особенностями комара-переносчика, его видовой специфичностью и преимуществами питания. Поэтому передача *P. knowlesi* является ограниченной, так как паразит может передаваться только

определенными комарами *Anopheles* [7, 23]. Основными переносчиками в группе комаров *Anopheles leucosphyrus* являются *Anopheles latens* и *Anopheles cracens*, которые преимущественно питаются в лесу, кусая людей и макак в вечернее и ночное время [8]. Вместе взятые, различные механизмы ограничивают зоонозные виды *Plasmodium*, способные инфицировать людей, но *P. knowlesi* является исключением из этого правила.

Большое количество случаев КМ у людей показывает, что *P. knowlesi* в большей степени способен инфицировать людей, чем другие виды плазмодиев, вызывающие малярию у приматов. Если установится природная передача человек—комар—человек, *P. knowlesi* может еще больше распространиться в Азии. Такая ситуация возможна благодаря широкому распространению как минимум одного из переносчиков — *A. latens* — в Юго-Восточной Азии и в южной части Индийского субконтинента, в том числе популярных туристических районах на западе Индии [8]. В дальнейшем прояснится, произошло ли распространение *P. knowlesi* в прошлом или произойдет в будущем, но на сегодняшний день ни такое распространение, ни передача человек—комар—человек еще не зарегистрированы.

У природных хозяев (макак *M. fascicularis* и *M. nemestrina*) *P. knowlesi* вызывает бессимптомный низкий уровень паразитемии или легкое течение болезни, а у макак-резус (*M. mulatta*), наоборот, наблюдается тяжелая летальная инфекция [8, 19]. Пока не установлено, получена ли *knowlesi*-инфекция человека только от комаров, кусающих макак, или произошла ее природная передача человек—комар—человек. Зоонозный характер инфекции допускается из-за отсутствия формирования очагов в поселениях человека, в которых было описано большинство случаев болезни. Кроме того, у большинства этих пациентов в анамнезе было недавнее пребывание в лесу, который является характерной средой обитания комаров-переносчиков [8, 21]. Важным является и тот факт, что во время развития инфекции человека гаметоциты формируются на низких уровнях, что подтверждает предположение о преимущественно зоонозной передаче возбудителя. Через сформировавшуюся природную среду комаров-переносчиков передача в условиях города вряд ли может состояться.

Ситуация может измениться в случае, если возникнет передача человек—комар—человек, потому что как минимум один широко распространенный вид городского комара (*Anopheles stephensi*) экспериментально показал себя как возможный переносчик *P. knowlesi* [6], хотя еще раньше сообщалось о том, что *P. knowlesi* может передаваться от обезьян человеку комарами *Anopheles balabacensis*, которые являются важным переносчиком малярии человека в лесистой местности Юго-Восточной Азии [5]. Позднее появилось сообщение о природной естественной КМ у человека [13].

Зоонозный потенциал *P. knowlesi* до недавнего времени казался ограниченным, природно-естественная КМ у человека считалась редкой, пока в 2004 г. не было описано большое количество *knowlesi*-инфекций у людей [19]. С использованием молекулярных методов детекции было установлено, что 58% (из 201 пациента) с малярией были инфицированы малярийным паразитом обезьян *P. knowlesi*. Случаи заболевания были ранее неправильно расценены как *P. malariae*. Диагностические ошибки связаны с морфологической

схожестью *P. knowlesi* и *P. malariae* – кровяные стадии размножения этих двух паразитов при световой микроскопии очень трудно отличить. Однако *P. malariae* размножается через 72 ч и никогда не достигает опасно высокой плотности в крови, *P. knowlesi* же вызывает малярию с ежедневными приступами, а без лечения возбудитель может быстро достичь потенциально смертельной плотности.

Большой прогресс в этих исследованиях был достигнут только в 2000 г., когда стала широко использоваться полимеразная цепная реакция (ПЦР) для распознавания этого возбудителя. Так, в ретроспективном исследовании при помощи гнездовой ПЦР (nested PCR) [8] архивных мазков крови пациентов с малярией из различных регионов Малайзии ДНК *P. knowlesi* была выявлена в 27,7% (из 960 образцов) и 83,7% (из 49 образцов), в том числе и в мазках крови всех пациентов с летальным исходом заболевания. Другой анализ архивных мазков крови показал, что *P. knowlesi* вызывал малярию у большого числа пациентов с 1996 г. [18].

Большой объем исследований, проведенных в этом направлении, также позволил установить [10], что из 152 больных в стационаре на о. Борнео (Малайзия) у 70% определили возбудителя малярии *P. knowlesi*, у 16% – *P. falciparum* и у 14% – *P. vivax*.

Поступают сообщения о КМ у местных жителей или путешественников, которые возвращаются не только из Малайзии, но и из других регионов, в частности из Сингапура, Таиланда и Мьянмы, Вьетнама, Индонезии, Брунея, с Филиппинских островов и др. Эти лица кратковременно (5 дней) или более длительный период (1–4 нед) находились в районе джунглей. Диагноз подтверждался с помощью *knowlesi*-специфической ПЦР. У некоторых из них была низкая паразитемия.

Несмотря на тот факт, что КМ широко распространена в Юго-Восточной Азии и поражает в основном людей, которые в силу различных причин посещают лесные массивы или прилегающие к ним территории, экология передачи этого потенциально серьезного заболевания может измениться [8]. В последнее время европейцы, которые путешествуют в Малайзии, заболели КМ уже после возвращения домой [2, 16]. Рост туризма и деловых связей в Юго-Восточной Азии может означать, что в будущем в западных странах количество случаев данного заболевания значительно увеличится.

Приведенные материалы позволяют утверждать, что существует пятый возбудитель малярии у людей. Тот факт, что *P. knowlesi* в данное время регистрируется в нарастающем количестве, в некоторых регионах может быть связан со снижением уровня заболеваемости *falciparum*- и *vivax*-малярии.

Среди факторов, определяющих тяжесть течения КМ, обусловленных патогенным воздействием плазмодия на организм человека, выделяют безвыборочное поражение эритроцитов, обеспечивающее существенное преимущество *P. knowlesi* как по сравнению с *P. falciparum*, так и с *P. vivax*.

Несмотря на тот факт, что значительной секвестрации эритроцитов, пораженных *P. knowlesi*, не отмечается, летальность у резус-обезьян (*M. mulatta*) обусловлена высокой биомассой возбудителя, быстрым развитием анемии, желтухи и острой почечной недостаточности (ОПН), что характерно и для *falciparum*-малярии (тропической). Важно также отметить, что

хотя порог гиперпаразитемии при *knowlesi*-инфекции ниже, чем при *falciparum*-малярии, такая гиперпаразитемия совместно с коротким бесполом циклом может являться более опасной и привести к тяжелому течению и смертельному исходу (у пациентов с летальным исходом заболевания паразитемия достигала 10–15% плазмодиев в поле зрения микроскопа).

На аутопсии смертельного случая КМ [9] цитоадгезия зараженных паразитами эритроцитов к эндотелиальным клеткам отсутствовала, хотя отмечалось скопление паразитов в сосудах, в том числе и головного мозга. Это подчеркивает отличие патогенеза КМ от тяжелой *falciparum*-малярии.

Известно, что беременность усиливает восприимчивость к малярии, в частности к *falciparum*- и *knowlesi*-вариантам [26]. Так, среди госпитализированных по поводу КМ женщин 18% были беременные [24]. Показано, что у беременных женщин, проживающих в эндемичных очагах, титр антиадгезивных антител снижен, несмотря на увеличение общего уровня противомаларийных антител, что объясняет высокую летальность по причине малярии в этой группе. Данный факт может объяснить феномен секвестрации эритроцитов в микрососудах плаценты.

Интенсивная секвестрация пораженных эритроцитов в плаценте сопровождается анемией у матери. Это ведет к утолщению синцитиотрофобластов, нарушению плацентарного кровотока и плацентарной недостаточности. Развитие плода задерживается, этому могут способствовать провоспалительные цитокины, преодолевающие плацентарный барьер. Возрастают материнская смертность и частота гибели плода [24].

Хотя эта патология присуща тропической малярии, в последнее время системное влияние малярии на низкую массу тела новорожденных наблюдают также при трехдневной малярии. Повышенная заболеваемость тропической малярией у женщин отмечается в течение 3 мес после родов, что указывает на иммуносупрессивную природу данного заболевания. Но в целом причина тяжелого течения как *vivax*-, так и КМ у женщин остается невыясненной [20].

Диагностика КМ

Клиническая характеристика КМ описана недостаточно, исследований относительно естественно приобретенной инфекции в этом плане очень мало. В работах J. Cox-Singh и соавт. (2008), С. Daneshvar и соавт. (2008) была сделана первая докладная проспективная клиническая оценка в регионе Малазийского Борнео, в котором она является наиболее распространенной локально приобретенной малярией у человека.

КМ характеризуется ежедневными приступами, что отличает ее от других видов малярии человека. **Клинические проявления КМ** включают: гипертермию, ежедневную лихорадку и озноб, головную боль различной интенсивности, недомогание, миалгии, артралгии, боль в животе, одышку, тахикардию, продуктивный кашель, умеренные нарушения функции печени.

Одышка и продуктивный кашель часто связаны с развитием **дыхательной недостаточности** (ДН). Причем, последняя развивается намного чаще у женщин [10]. Синдром ДН может развиваться и у пациентов без осложнений, с летальным исходом даже в период лечения, но при высокой паразитемии (более 200 000/мкл). У пациентов, которые страдали от одышки, рвоты, среднее геометрическое количество паразитов было выше в сравнении с теми, у которых эти симптомы отсутствовали.

Тесная связь между паразитемией и ДН показывает, что специфические эффекты паразита, которые увеличивают проницаемость легочных капилляров, а не ятрогенные перегрузки жидкостью или синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, ответственны за развитие ДН, как и при *falciparum*-малярии [29].

Тяжелое течение КМ (по критериям ВОЗ для определения степени тяжести *falciparum*-малярии [26]) встречается с различной частотой. В более ранних исследованиях имеются данные о 7% случаев [10]. Согласно более поздним исследованиям [24], тяжелое течение достигало уже 39%, причем из них в 27% случаев заболевания заканчивалось летально.

Особенностью тяжелой КМ является **развитие осложнений**. Наиболее распространенными проявлениями тяжелого течения заболевания практически с одинаковой частотой являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) с ДН легочной, а не метаболической этиологии, ОПН, инфекционно-токсический шок (ИТШ), реже — метаболический ацидоз (МА; на основании анализа газов артериальной крови). Причем частота развития ОРДС и шока значительно выше, чем у больных с тяжелым течением *falciparum*-малярии [11, 22, 26].

Маркером тяжести служит **паразитемия** 100 000/мкл крови и выше (хотя у большинства больных паразитемия невысокая, но в то же время с большими колебаниями). Наиболее частыми клиническими проявлениями КМ является ДН, которая может отображать отек легких, ОРДС или МА. ОРДС с гипоксемией может развиваться у всех пациентов с тяжелым течением болезни. При этом частота дыхания превышает 30 в 1 мин, насыщение крови кислородом падает. Сатурация кислорода становится ниже по сравнению с таковой у больных с неосложненным течением болезни. Допускают, что гипоксемия, связанная с острым поражением легких, является главной причиной острой ДН при КМ, хотя и МА также может являться причиной такого состояния.

ДН может развиваться и через несколько дней после начала лечения, хотя это происходит при уже явной ОПН. Установлена сильная корреляция между плотностью паразитемии и развитием ДН. У этой категории больных также появляется желтуха (уровень общего билирубина составляет около 45 мкмоль/л). Причиной МА, вероятно, является шок и гипоксемия.

У пациентов с тяжелым течением часто развивается ОПН (уровень сывороточного креатинина превышает 265 мкмоль/л, несмотря на инфузионную терапию). Шок регистрируется более чем у половины больных с тяжелым течением КМ. Причем, почти у 10% больных нередко в культуре крови выявляют клинически значимую бактериемию [24], что, вероятно, осложняет течение болезни.

Наличие **knowlesi**-паразитемии связано с уровнем общего билирубина в сыворотке крови, но не с уровнем сывороточной АЛТ. Уровень АЛТ может отображать относительно интенсивный гемолиз, связанный с коротким эритроцитарным циклом, а не нарушением функции печени [1]. Возможно также, что нарушения функции печени обусловлены разрушительными метаболическими последствиями (такими как желтуха, гипогликемия и молочнокислый ацидоз) [1].

Церебральная форма заболевания (наиболее опасное осложнение при *falciparum*-малярии) у больных КМ отсутствует [10], неврологические нарушения встречаются редко. В то же время посмертное изучение летального случая КМ показывает, что инфицированные эритроциты могут секвестрировать в капилляры головного мозга, сердца и почек [9]. У обезьян при тяжелой инфекции неврологические явления также отсутствуют, хотя имеет место оглушение. Причины отсутствия малярийной комы у пациентов с КМ недостаточно ясны и могут отражать различия в патофизиологии между КМ и *falciparum*-малярией.

Несмотря на несеквстрационный характер КМ и отсутствие значительных неврологических осложнений, у 7,5% пациентов были обнаружены признаки инсульта в контексте уже существующего цереброваскулярного риска [10]. Вероятно, КМ является благоприятным фактором, а не причиной этого явления.

При тяжелом течении КМ проявляется **гипотензией** (систолическое АД <80 мм рт. ст.) и **гипогликемией** (уровень глюкозы венозной крови <2,2 ммоль/л). Клиника тяжелой малярии может проявляться сочетанием указанных признаков с еще большим нарастанием тяжести общего состояния больных с реальной угрозой летального исхода. Так, среди пациентов с тяжелым течением в 62,8% случаев возникало более двух осложнений [24].

У пациентов с КМ случаи тяжелой анемии не регистрируются, тогда как при *vivax*-малярии анемия и неврологические нарушения описаны как общие проявления инфекции [15, 20]. Эти осложнения наблюдаются у более молодых лиц и в регионах, где регистрируется малярия нескольких видов. В то же время КМ в 100% случаев, независимо от тяжести течения, сопровождается **тромбоцитопенией**, при других видах малярии она встречается в 80% случаев [12, 17]. У трети пациентов количество тромбоцитов снижается до 50 000/мкл. У некоторых больных количество тромбоцитов может резко снизиться даже при невысокой паразитемии. При этом следует обратить внимание, что, несмотря на очень высокую распространенность тромбоцитопении, ни у одного пациента не было отмечено клинически выраженной коагулопатии. Это согласуется с относительной редкостью геморрагических эпизодов в клинике, которые часто осложняют тяжелую *falciparum*-малярию [27].

Наличие тромбоцитопении является важным диагностическим признаком КМ.

У пациентов с *falciparum*-малярией взаимосвязь между низким количеством тромбоцитов и маркерами тяжести имеет важное прогностическое значение [14]. При выписке из стационара количество тромбоцитов повышается и до 28-го дня болезни нормализуется.

У пациентов с летальным исходом КМ [8, 10] клинические проявления характеризуются:

- гиперпаразитемией;
- сильными болями в животе;
- лихорадкой с ознобом;
- часто — обезвоживанием и гемоконцентрацией;
- гепаторенальной дисфункцией (что является признаком и *falciparum*-малярии);
- желтухой (грозный признак и тяжелой *falciparum*-малярии);
- рефрактерной гипотензией (очень похожей на алгидную *falciparum*-малярию);
- полиорганной недостаточностью;
- повторяющейся (рецидивирующей) гипогликемией (не исключается связь с терапией хинином) [30];
- тромбоцитопенией (на уровне 30 000/мкл);
- лактатацидозом;
- быстрым прогрессирующим заболеванием.

Средний возраст умерших составил 64 года, выживших — 53 года. Среди тяжелых форм заболевания летальность достигает 27% [24]. У всех умерших отмечался ОРДС, у 83% — ОПН и почти у 70% — ИТШ на фоне высокой паразитемии (++++; у выживших — +++). Непродолжительный 24-часовой цикл бесполой репликации и высокая паразитарная нагрузка свидетельствуют о том, что *P. knowlesi* является потенциально опасным патогеном для жизни людей [8, 10].

Учитывая то, что неосложненные формы КМ реагируют на хлорохин [19], *malariae*-малярия связана с относительно низкой паразитарной нагрузкой и доброкачественным клиническим течением [25], а заболеваемость *malariae*-малярией по сравнению с КМ в странах Юго-Восточной Азии, на территории которых обитают нечеловекоподобные приматы, низка. Некоторые специалисты настоятельно рекомендуют диагностировать малярию с гиперпаразитемией и морфологией паразита, что напоминает *P. malariae*, как КМ.

В связи с тем, что жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий из всех известных плазмодиев (человека и животных), экспресс-диагностика и своевременное эффективное лечение имеют важное диагностическое и прогностическое значение. Ввиду отсутствия специфических рутинных тестов для диагностики, рекомендуется интенсивное наблюдение, соответствующее тяжелой *falciparum*-малярии [8]. К сожалению, пока не приводятся убедительные признаки, которые отличали бы КМ от *falciparum*- или *vivax*-малярии. Большинство случаев КМ характеризуется неосложненным течением, пациенты демонстрируют быстрый ответ на лечение хлорохином и примахином. В то же время нередко регистрируется и тяжелое течение КМ, что приводит в ряде случаев к летальному исходу [8].

Важно также отметить, что *P. knowlesi* (как и *P. malariae*) сложно отличить микроскопически. Ранние трофозоиты напоминают кольцеподобные формы *P. falciparum*, а поздние стадии морфологически не отличаются от таковых при *P. malariae* [5]. Это объясняет, почему *P. knowlesi*, как правило, ошибочно диагностируется как *P. falciparum* и/или *P. malariae* [4, 8, 16, 18]. В связи с тем, что КМ является потенциально угрожающей

жизни, этот диагноз всегда должен подозреваться в случаях, когда микроскопическое исследование предполагает *P. malariae*, но течение заболевания тяжелое или отмечается высокая паразитемия (количество паразитов >5 000/мкл), а в анамнезе имело место пребывание в лесу или на его окраинах в Юго-Восточной Азии [18].

Лечение КМ

Учитывая тот факт, что жизненный цикл *P. knowlesi* самый короткий из всех плазмодиев человека и животных, то если у пациента ежедневно отмечается потенциально быстрое беспрецедентное нарастание паразитарной нагрузки, терапия должна расцениваться как неотложная (как и при *falciparum*-малярии), и даже краткосрочная задержка в правильной диагностике и лечении может увеличить риск осложнений и привести к летальному исходу.

Изданное ВОЗ «Руководство по лечению малярии» [26] не дает рекомендаций в отношении лечения больных КМ, в то же время рекомендации CDC (2013) уже рассматривают вопросы ее лечения. Установлено, что *P. knowlesi* отличается чувствительностью к многочисленным альтернативным методам терапии.

Пациентам с неосложненным течением заболевания назначают хлорохин, который демонстрирует высокую клиническую эффективность и редко — отсутствие признаков резистентности [10, 26] в общей дозе 25 мг/кг в течение 3 дней (10 мг/кг, затем — 5 мг/кг через 6, 24 и 48 ч). Согласно руководству CDC (2013), для лечения этого вида инфекции может быть использован хлорохин или гидроксихлорохин. После лечения хлорохином пациентам назначают 2 дозы примахина (15 мг) через 24 и 48 ч (для элиминации возможных гипнозоитов). Однако какие-либо доказательства развития рецидивов инфекции у макаки и у человека отсутствуют, а также нет данных о существовании гипнозоитов при *knowlesi*-инфекции, поэтому представляется маловероятным, что такие больные требуют назначения примахина (в отличие от *vivax*- и *ovale*-малярии, при которых, как известно, могут сохраняться гипнозоиты с дальнейшим развитием рецидивов).

Используется также перорально хинин, который при тяжелом течении назначают внутривенно [8, 10, 19], и хинин с доксициклином [16], мефлохин [2]. Американских пациентов после возвращения из эндемичного региона лечили сочетанием атоваксона с прогванилом [3].

В некоторых более поздних исследованиях [24] при анализе результатов лечения больных КМ было установлено, что при неосложненном течении выявлена эффективность (кроме хлорохина и хинина) сочетания артемизинина с люмефантрином, которое оказалось более эффективным (время паразитарного клиренса сокращалось более чем в 2 раза).

С целью лечения КМ с тяжелым течением вместо хинина стали использовать артезунат внутривенно [24], который оказался более эффективным (длительность паразитемии заметно сокращалась). Летальность снижалась до 17% (у лечившихся хинином она достигает 31%). Для повышения эффективности терапии при неосложненном и тяжелом течении болезни, наряду с вышеуказанными препаратами, рекомендуют доксициклин и другие антибактериальные препараты. В эндемичных регионах в настоящее время при

неосложненных формах широко используют артемизинин/люмефантрин, при тяжелом – артезунат внутривенно.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что КМ можно лечить большим арсеналом противомаларийных препаратов. Терапию следует начинать немедленно, как и при *falciparum*-малярии, из-за потенциально серьезного характера этих инфекций и трудностей в дифференциальной диагностике их клинической симптоматики или возможной микст-инфекции, которую тяжело диагностировать на основании только микроскопического исследования.

Пациенты с тяжелым течением КМ в 77% случаев требовали проведения интенсивной терапии: инотропной поддержки, гемодиализа, ИВЛ, переливания эритроцитарной или тромбоцитарной массы, свежзамороженной плазмы. При показаниях проводится оральная или внутривенная регидратация. Лечение проводят согласно протоколу ВОЗ для тяжелой тропической малярии [27], но пороговые значения для гиперпаразitemии и анемии были заменены на >100 000 бесполок форм в мкл цельной крови и <7,1 г гемоглобина/дл, соответственно, с поправкой на низкий уровень иммунитета среди местного населения [10].

Таким образом, *P. knowlesi* является пятым малярийным паразитом, который, преодолев межвидовой барьер, вызывает особый вид малярии зоонозного типа у человека, обычно поражающий макаков. От других видов малярии этот возбудитель отличается самым коротким жизненным циклом, что объясняет ежедневные приступы, приводящие к тяжелому течению и нередко – к смертельному исходу. Также отличительной чертой КМ является низкий уровень формирования гаметоцитов. Морфологически ранние трофозоиты напоминают кольцевидные формы *P. falciparum*, а поздние стадии не отличаются от таковых при *P. malariae*, что нередко приводит к диагностическим ошибкам.

Передача паразита происходит только определенными комарами *Anopheles* и, как минимум, двумя переносчиками, которые преимущественно питаются в лесу (на макаках и людях), являющемся средой их обитания. Поэтому очаги формирования данного вида малярии в поселениях отсутствуют, что характеризует зоонозный характер инфекции. Передача в условиях города пока не доказана.

Маркером тяжести служит паразитемия, частыми являются ДН, ОРДС, ОПН, ИТШ, их сочетания, нередко – тромбоцитопения. Лечение при данном виде малярии приравнивается к неотложным мероприятиям.

Литература

- Babady N.E., Sloan L.M., Rosenblatt J.E., Pritt B.S. Detection of *Plasmodium knowlesi* by real-time polymerase chain reaction // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – Vol. 81. – P. 516–518.
- Bronner U., Divis P.C., Farnert A., Singh B. Swedish traveller with *Plasmodium knowlesi* malaria after visiting Malaysian Borneo // *Malar. J.* – 2009. – Vol. 8. – P. 15. – 5 p.
- Centers for Disease Control and Prevention. Simian malaria in a U.S. traveler New York, 2008 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2009. – Vol. 58. – P. 229–232.
- Chin W., Contacos P.G., Coatney G.R., Kimball H.R. A naturally acquired quotidian-type malaria in man transferable to monkeys // *Science.* – 1965. – Vol. 149. – P. 865.
- Chin W., Contacos P.G., Collins W.E., Jeter M.H., Alpert E. Experimental mosquito-transmission of *Plasmodium knowlesi* to man and monkey // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1968. – Vol. 17. – P. 355–358.
- Coatney G., Collins W., Warren M., Contacos P. CD-ROM: the primate malariae [original book published 1971]. Division of Parasitic Diseases (DPD), ed. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
- W.E. Collins, G.M. Jeffery, J.M. Roberts. 2004. A retrospective examination of reinfection of humans with *Plasmodium vivax*. – *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 70: 642–644.
- Cox-Singh J., Singh B. *Knowlesi* malaria: newly emergent and of public health importance? // *Trends. Parasitol.* – 2008. – Vol. 24. – P. 406–410.
- Cox-Singh J., Hiu J., Lucas S.B., Divis P.C., Zulkarnaen M., Chandran P., et al. Severe malaria – a case of fatal *Plasmodium knowlesi* infection with post-mortem findings: a case report // *Malar. J.* – 2010. – Vol. 9. – P. 10. – 7 p.
- Daneshvar C., Davis T.M., Cox-Singh J., Rafa'ee M.Z., Zakaria S.K., Divis P.C., et al. Clinical and laboratory features of human *Plasmodium knowlesi* infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 49. – P. 852–860.
- Dondorp A.M., Lee S.J., Faiz M.A., Mishra S., Price R., Tjitra E., et al. The relationship between age and the manifestations of and mortality associated with severe malaria // *Clin. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 47. – P. 151–157.
- Erhart L.M., Yingyuen K., Chuanak N., et al. Hematologic and clinical indices of malaria in a semi-immune population of western Thailand // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2004. – Vol. 70. – P. 8–14.
- Fong Y.L., Cadigan F.C., Coatney G.R. A presumptive case of naturally occurring *Plasmodium knowlesi* malaria in man in Malaysia // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1971. – Vol. 65. – P. 839–840.
- Gerardin P., Rogier C., Ka A.S., et al. Prognostic value of thrombocytopenia in African children with *falciparum* malaria // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2002. – Vol. 66. – P. 686–691.
- Genton B., D'Acremont V., Rare L., et al. *Plasmodium vivax* and mixed infections are associated with severe malaria in children: a prospective cohort study from Papua New Guinea. *PLoS Med* 2008. – Vol. 5. – P. e127.
- Kantele A., Marti H., Felger I., Muller D., Jokiranta T.S. Monkey malaria in a European traveler returning from Malaysia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1434–1436.
- Moulin F., Lesage F., Legros A.H., et al. Thrombocytopenia and *Plasmodium falciparum* malaria in children with different exposures // *Arch. Dis. Child.* – 2003. – Vol. 88. – P. 540–541.
- Lee K.S., Cox-Singh J., Singh B. Morphological features and differential counts of *Plasmodium knowlesi* parasites in naturally acquired human infections // *Malar. J.* – 2009. – Vol. 8. – P. 73. – 10 p.
- Singh B., Lee K., Matusop A., Radhakrishnan A., Shamsul S., Cox-Singh J., et al. A large focus of naturally acquired *Plasmodium knowlesi* infections in human beings // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 1017–1024.
- Tjitra E., Anstey N.M., Sugiarto P., Wariker N., Kenangalem E., Karyana M., et al. Multidrug-resistant *Plasmodium vivax* associated with severe and fatal malaria: a prospective study in Papua, Indonesia // *PLoS Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. e128.
- Tan C.H., Vythilingam I., Matusop A., Chan S.T., Singh B. Bionomics of *Anopheles latens* in Kapit, Sarawak, Malaysian Borneo in relation to the transmission of zoonotic simian malaria parasite *Plasmodium knowlesi* // *Malar. J.* – 2008. – Vol. 7. – P. 52. – 8 p.
- Yeo T.W., Lampah D.A., Gitawati R., Tjitra E., Kenangalem E., McNeil Y.R., et al. Impaired nitric oxide bioavailability and L-arginine reversible endothelial dysfunction in adults with *falciparum* malaria // *J. Exp. Med.* – 2007. – Vol. 204. – P. 2693–2704.
- Vythilingam I., Noorazian Y.M., Huat T.C. et al. *Plasmodium knowlesi* in humans, macaques and mosquitoes in peninsular Malaysia // *Parasit. Vectors.* – 2008. – Vol. 1. – P. 26.
- William T., Menon J., Rajahram G., Chan L., Ma G. et al. Severe *Plasmodium knowlesi* Malaria in a Tertiary Care Hospital, Sabah, Malaysia // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 7. – P. 1248–1255.
- White N.J. Malaria. In: Cook CG, ed. *Manson's tropical diseases, 20th ed.* London: WB Saunders, 1996. – P. 1087–1164.
- World Health Organization. Severe *falciparum* malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – Vol. 94 (Suppl 1). – S. 1–90.
- World Health Organisation. Management of severe *falciparum* malaria: a practical handbook. [Accessed 13 July 2009]. Available at: <http://www.who.int/malaria/docs/hbsm.pdf>
- World Health Organization. Guidelines for the treatment of malaria, 2nd ed. Geneva: The Organization, 2010. – 210 p.
- Davis T.M., Suputtamongkol Y., Spencer J.L. et al. Measures of capillary permeability in acute *falciparum* malaria: relation to severity of infection and treatment. *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – Vol. 15. – P. 256–266.
- Davis T.M. Antimalarial drugs and glucose metabolism // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 44. – P. 1–7.