

УДК 616-076+616.993

DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-3-26-12>

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ЗБУДНИКІВ МАЛЯРІЇ У НЕЕНДЕМІЧНОМУ СЕРЕДОВИЩІ: США, КИТАЇ, КРАЇНАХ ЄВРОПИ

Павліченко В.І.

Запорізький державний медичний університет
пр. Маяковського, 26, 69000, м. Запоріжжя
pavlichenko.victor@gmail.com

У статті розглянуто результати дослідження поширення імпортованої малярії у неендемичних країнах: США, Китаї та країнах Європи. У США щорічно реєструється близько 1 500 випадків, у Китаї протягом 2011–2015 рр. у 31 провінції загалом зареєстровано 17 745 випадків, із яких 15 840 (89%) були завезені з Африки та Південно-Східної Азії. Країни Європи теж страждають від цієї хвороби. Європейський центр профілактики та контролю захворювань (ECDC) опублікував епідеміологічний звіт, у якому повідомлено про 8 231 випадок за період із 2012 по 2016 рр. Левова частка (95,22%) цих захворювань припадає на 11 країн, серед яких за абсолютними показниками домінують Франція та Велика Британія, а за темпами приросту – Португалія та Швеція. Нині у лікарів неендемичних регіонів виникають значні труднощі діагностування хвороби через низьку щільність збудників і зміну їх морфології від хіміопрофілактики, відсутність імунітету у пацієнтів, що призводить до важких проявів хвороби, а також обмежений досвід лаборантів щодо ідентифікації видів через порівняно невелику кількість аналізів у їхній практиці. Порівнюючи методи діагностики малярійних патогенів, компетентна мікроскопія, як і раніше, у всьому світі визнається золотим стандартом, оскільки вона забезпечує визначення майже всіх видів і корекцію лікування, але її використання повинно відповідати рекомендаціям Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI). Сьогодні малярію у людей спричинюють шість збудників: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. ovale curtisi* і *P. ovale wallikeri*. *P. knowlesi* за допомогою мікроскопії складно діагностувати *P. knowlesi*, а *P. ovale curtisi* та *P. ovale wallikeri* – неможливо. Водночас саме ці два підвиди мають тривалий латентний період і тому значно збільшують ризик реінтродукції *ovale*-малярії у звільнених від неї регіонах. *Ключові слова*: мікроскопія, малярія, збудники, міжнародні стандарти, неендемичні країни, реінтродукція.

Laboratory diagnostics of malaria causal agents in non-endemic environments: USA, China, European countries.

Pavlichenko V. The article describes the results of the study of imported malaria cases spread in non-endemic countries: USA, China and European countries. Some 1 500 cases have been confirmed in the United States every year. 17 745 cases have been registered in 31 provincials of China during 2011–2015, 15 840 (89%) of which were shipped from Africa and Southeast Asia. European countries are also suffering from this disease. The European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) has published an epidemiological report, which informed 8 231 cases from 2012 to 2016. The lion's share (95.22%) of these diseases affects 11 countries, among which absolute figures are dominated by France and the UK, while growth rates are dominated by Portugal and Sweden. To date, doctors in non-endemic regions have considerable difficulties to diagnose the disease due to low causal agents density, alteration of their morphology from chemoprevention, patients immunity reduction, resulting in severe disease onset, as well as laboratory assistants limited experience in identifying species because of small number of analyzes performed in their practice. Competent microscopy diagnostic testing is still globally recognized as a gold standard because it provides the identification of almost all types and the treatment correction, but only made according to CLSI (The Clinical and Laboratory Standards Institute) guidelines. Nowadays, six causal agents cause malaria in humans: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri*. *P. knowlesi* is difficult to diagnose by microscopy diagnostic testing, but *P. ovale curtisi* and *P. ovale wallikeri* – impossible to diagnose by this method. However, these two subtypes have a long latency period and therefore significantly increase the risk of reintroduction of *ovale* malaria in the regions released from it. *Key words*: microscopy, malaria, causal agents, international standards, non-endemic countries, reintroduction.

Постановка проблеми. Майже у 87 країнах світу малярія продовжує бути ендемічною та провідною причиною захворюваності та смертності населення [1]. Ці регіони щорічно відвідують мільйони мешканців міжконтинентальних територій із ризиком імпорту малярії до своїх, вільних від неї країн, тому вкрай важливо мати можливість проводити швидке і

точне лабораторне тестування збудників хвороби для забезпечення належного та своєчасного лікування.

На проблему діагностики малярії для клініцистів в ендемічних і неендемичних регіонах вказують фахівці американських академічних центрів [2]. Наприклад, для лікарів неендемичних регіонів діагностику хвороби ускладнюють: низька щільність

збудників і зміна їх морфології через хіміопротекторну, відсутність імунітету у пацієнтів, що призводить до важких проявів хвороби, а також обмежений досвід лаборантів щодо ідентифікації видів через порівняно невелику кількість аналізів у їхній практиці.

В ендемічних районах виникають інші труднощі. Наявність імунітету у місцевих жителів часто призводить до безсимптомного перебігу хвороби, тому лихоманка і септичний шок, що виникають за інших причин, можуть діагностуватися як наслідок важкої малярії. У зв'язку з цим лікування дітей до п'ятирічного віку від малярії, якої у них насправді немає, тільки сприяє поширенню стійкості збудника до антималярійних препаратів [2].

У світовій практиці використовують сукупність трьох головних методів діагностики малярії: світлову мікроскопію, імунохроматографічні швидкі тести та молекулярно-генетичну діагностику. Мікроскопія у всьому світі визнана золотим стандартом, тому що забезпечує ідентифікацію майже всіх видів і корекцію лікування. За допомогою імунохроматографії можна швидко виявити тільки наявність збудників хвороби, тому ВООЗ рекомендує її використання в ендемічних районах. Молекулярно-генетична діагностика дозволяє ідентифікувати будь-якого збудника малярії, але вона дуже вартісна і використовується здебільшого в дослідних установах розвинених країн.

Сьогодні малярію у людей спричинюють шість збудників: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, *P. ovale curtisi* і *P. ovale wallikeri*, з яких за допомогою мікроскопії важко діагностувати *P. knowlesi*, а *P. ovale curtisi* та *P. ovale wallikeri* – неможливо, тому що вони морфологічно не відрізняються. Та, незважаючи на це, мікроскопія все одно залишається золотим стандартом діагностики малярії у всіх країнах, і головна увага нашої статті приділяється саме цьому методу.

Актуальність дослідження. В Україну щорічно імпортують малярію іноземні студенти, туристи,

військовослужбовці, моряки, льотчики, робітники та мігранти. За період із 2012 по 2018 рр. у країні було зафіксовано 377 випадків малярії, несвоєчасна діагностика якої призвела до декількох летальних наслідків [3; 4].

Європейський центр профілактики та контролю захворювань (ECDC) опублікував 28 лютого 2019 р. епідеміологічний звіт про випадки малярії у 31 країні Європи за період з 2012 по 2016 рр., в якому було повідомлено про 8 231 випадок, 6 (0,072%) з яких не підтвердилися. Левова частка (95,22%) цих захворювань припадає на 11 країн, серед яких за абсолютними показниками домінують Франція та Велика Британія, а за темпами приросту – Португалія та Швеція (табл. 1). Встановлено, що 99,8% цих випадків пов'язані з міграційними процесами, що і призвело до значного поширення малярії в Європі [5].

Про глобальні міграційні процеси людства можна мати достатню уяву, ознайомившись лише з оглядом Müller M. et al., які повідомляють, що тільки у 2012 р. Малайзію відвідали близько 25 млн туристів [6]. Серед них були 1 002 067 мандрівників із 14 країн Європи, 327 065 – з США та Канади і 573 674 – з Австралії та Нової Зеландії. Хоча відомо, що прибережні та міські райони Малайзії ВООЗ оголосила вільними від малярії, лісові та сільські території залишаються ендемічними, тож мешканці міжконтинентальних територій ризикують тут інвазуватися *P. falciparum*, *P. knowlesi*, *P. malariae* чи *P. vivax*, мікроскопічна діагностика яких, особливо *P. knowlesi*, потребує дуже кваліфікованого досвіду [7].

Зв'язок авторського доробку з важливими науковими та практичними завданнями. Науковці «Українського інституту досліджень МОЗ України» у 2010 р. вперше порушили питання про доцільність і значення впровадження міжнародних стандартів у сферу української медичної лабораторної діагностики, показали проблеми української медичної законодавчої бази та навели міжнародні стандарти серії

Таблиця 1

Поширення імпортованої малярії у деяких країнах Європи за даними Європейського центру профілактики та контролю захворювань

№	Країна	Кількість випадків малярії (2016 р.)	Темпи приросту з 2012 по 2016 рр. (%)
1	Франція	2 447	32,19
2	Велика Британія	1 574	14,22
3	Німеччина	961	74,41
4	Італія	888	38,31
5	Іспанія	755	79,33
6	Бельгія	311	50,97
7	Нідерланди	245	26,28
8	Португалія	197	177,46
9	Швеція	154	81,17
10	Греція	121	27,36
11	Данія	102	52,23
	Разом	7 755	59,44

Джерело: адаптовано та доповнено автором

ISO з лабораторної медицини [8]. Встановлено, що із 40 національних стандартів лабораторної діагностики в Україні запроваджено лише 20 ISO. Тому для поліпшення стану лабораторної медицини у державі було залучено 13 установ і прийнято наказ МОЗ України № 96 від 10 лютого 2010 р. «Про реформування лабораторної служби України» [9].

За даними МОЗ, у 5 731 медичній лабораторії України щорічно виконується близько 760 млн лабораторних досліджень, але за рахунок зниження їх якості 190 млн (25%) з них є незадовільними, що призводить до неправильної діагностики хвороб, призначення недоцільного та неповного лікування хворих і невиправданих витрат [10].

Використовуючи міжнародний досвід Всеукраїнська Асоціація клінічної хімії та лабораторної медицини розробила та внесла до затвердження у 2015 р. дуже важливий національний стандарт України, гармонізований з міжнародними та європейськими нормативними документами, ДСТУ EN ISO 15189:2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності» (EN ISO 15189:2012, IDT)» [11].

Висвітлюючи матеріали конференції з менеджменту якості медичних лабораторій, яка відбулася 16–17 лютого 2017 р., прес-служба МОЗ України повідомила, що вони стануть передумовою акредитації медичних лабораторій [12]. Окрім цього, пріоритетним напрямом своєї діяльності МОЗ вважає формування відповідної нормативно-правової бази, а єдиним та основним стандартом для медичних лабораторій держави є міжнародний стандарт ДСТУ EN ISO 15189:2015, котрий і надалі необхідно впроваджувати та гармонізувати на національному та регіональних рівнях.

Станом на 27 січня 2018 р. з понад 5 000 медичних лабораторій нашої держави лише 3 акредитовані за стандартом ISO 15189. У МОЗ вважають, що до цих наслідків призвели недостатній рівень інформованості та практичних знань лабораторних працівників. Загалом, медичні лабораторії України за міжнародними оцінками відповідають вимогам міжнародних стандартів лише на 50–60%. Щоб покращити це становище, МОЗ України підписало меморандум з Американською спілкою клінічних патологів, які будуть надавати науково-практичну допомогу українським фахівцям. Завдяки цьому українські лабораторії працюватимуть за міжнародними стандартами [13].

Слід відзначити, що запровадження цих настанов не забезпечує лабораторії від помилок, але дозволяє їх виявляти та попереджувати їх повторення у майбутньому.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Спеціалісти Американського інституту підвищення кваліфікації (*American Proficiency Institute*) провели ретроспективне дослідження за 1999–2008 рр. з виявлення та ідентифікації збудників малярії у 36

лабораторіях США, котрі виконували певний рівень діагностичного тестування [14]. Як відомо, для вибору найбільш ефективної терапії клініцистам вкрай необхідна інформація про вид та паразитемію *Plasmodium*. Виявилось, що з усіх лабораторій лише половина в змозі виконати необхідну повну діагностику малярії, але і в них виявлені помилкові позитивні результати діагностики від 4,0% до 11,3% та неправильна ідентифікація видів: *P. falciparum* (11,2%), *P. vivax* (21,7%), *P. malariae* (22,5%) та *P. ovale* (100,0%).

Суттєве поширення імпортованої малярії відбулося в Італії, де лише за 2011–2015 рр. було повідомлено про 3 633 випадки малярії (89% із підтвердженим діагнозом) [15]. Співробітники університетської клініки Парми провели порівняльне дослідження за 2013–2017 рр. трьох методів діагностичного тестування збудників малярії – мікроскопію, імунохроматографічний аналіз і молекулярно-генетичний – і виявили розбіжності в ідентифікації видів лише у двох випадках. Завдяки аналізу зразків крові 288 пацієнтів з підозрою на малярію шляхом мікроскопії наявність збудників було підтверджено у 87 (30,2%): 73 *P. falciparum*, 2 *P. vivax*, 8 *P. ovale*, 1 *P. vivax* / *P. ovale*, 1 *P. malariae* та 2 *Plasmodium* spp. Молекулярне дослідження виявило ДНК збудників ще у двох пацієнтів і дискримінувало *P. ovale* spp. на *P. ovale curtisi* та *P. ovale wallikeri*. Таким чином, поширеність імпортованої малярії у Пармі протягом 2013–2017 рр. становила 30,9%, серед загальної кількості пацієнтів з імпортованою малярією 64 (71,9%) були іноземцями, а 17 (28,1%) – італійцями. Що стосується імунохроматографічного методу, то він мав меншу чутливість і його можна використовувати за певних умов як додаток до мікроскопії [15].

За даними національного спостереження, у Великій Британії протягом 1987–2015 рр. було зареєстровано 52 242 випадки малярії, серед яких особливу увагу було звернено на завезення *P. ovale* spp. (6,04%) та *P. malariae* (1,61%), розповсюдження яких вважається заниженим [16].

На поширеність, захворюваність і смертність від малярії у світі та Україні, клінічні особливості різних форм малярії, сучасні методи діагностики, лікування та профілактики малярії звертають увагу ряд вітчизняних науковців [17–20].

Відзначаючи низький рівень первинної діагностики хвороби, Н.І. Хомутянська та В.М. Фролов повідомляють, що у 2011 р. в Харкові до інфекційної лікарні було госпіталізовано 9 пацієнтів [17]. Методом паразитоскопії виявлено *P. falciparum* у 5 випадках, *P. vivax* – у 2, *P. ovale* + *P. falciparum* – в 1, *P. vivax* + *P. falciparum* – в 1 тощо. На жаль, попередній правильний діагноз був встановлений лише в 4 випадках (44,44%).

Також проведено ряд досліджень вітчизняних науковців, пов'язаних із вивченням впливу глобальної зміни клімату на екологію, фенологію та біологію

переносників малярії [21; 22]. За даними К.І. Бодні та Л.М. Потапової, підвищення середньої температури з 1981 по 2005 рр. на території Харківської області у січні на 10,8°C, у лютому – на 11,1°C та у березні – на 10,4°C призвело до збільшення популяцій найбільш ефективних переносників збудників малярії: *Anopheles atroparvus* на 17,3% та *An. maculipennis* на 21%. Також зросли у цьому регіоні чисельність їх преімагінальних стадій (на 40–50%) і їх епідеміологічно небезпечних самиць (у 1,5–2 рази), що значно підвищує ризик реінтродукції малярії [21–23].

Значний тягар малярії зафіксовано у Китаї, де у 31 провінції протягом 2011–2015 рр. загалом зареєстровано 17 745 випадків, із яких 15 840 (89%) були імпортовані з Африки та Південно-Східної Азії [24].

Детальний аналіз завізної малярії у провінцію Хенань за 2010–2017 рр. виявив 1 372 випадки, 132 з них спричинив *P. ovale* spp., імпорт якого збільшився за цей період з 0,0% до 10,1% [25]. За допомогою молекулярної діагностики *P. ovale* spp. було сегреговано на *P. ovale curtisi* – 52/132 (39,4%) та *P. ovale wallikeri* – 77/132 (58,3%).

Аналогічні дослідження проведені у провінції Шаньдунь у 2015–2017 рр., де також особливу увагу приділено збудникам *P. ovale* spp.: *P. ovale curtisi* – 48/76 (63,2%) та *P. ovale wallikeri* – 28/76 (36,8%), які мають тривалий латентний період, що значно ускладнює діагностику імпортованих випадків малярії у неендемичних країнах та підвищує ризик реінтродукції [26].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття. Метою нашої роботи було проведення порівняльного дослідження імпортованих випадків малярії у неендемичному середовищі та труднощів їх лабораторної діагностики у різних країнах.

Новизна дослідження полягає у наведенні міжнародних стандартних операційних процедур із мікроскопічної діагностики збудників малярії (CLSI) та стану їх використання різними лабораторіями світу – США, Європи, Китаю.

Виклад основного матеріалу. Зважаючи на щорічну реєстрацію близько 1 500 випадків малярії, науковці з медичних закладів Атланти провели ґрунтовне загальнонаціональне дослідження стану лабораторної діагностики збудників у лабораторіях США [27]. Вони анкетували 278 співробітників різних лабораторій із 46 (78%) штатів. За фактом серед респондентів були мікробіологи, гематологи, патологоанатоми, науковці клінічних лабораторій і медичні технологи. 85% із них повідомили, що їхні лабораторії здійснюють діагностичне тестування збудників малярії 24 год на добу та 7 днів на тиждень, а також через 6–24 год після отримання зразка ідентифікують види. Натомість 15% опитуваних спеціалістів повідомили, що проводили тестування лише у 8–12-годинний робочий день.

Загалом, з усіх досліджених лабораторій лише у 3,35% мікроскопічне діагностування проводилося

у повній відповідності з рекомендаціями Інституту клінічних і лабораторних стандартів (CLSI) [28]. Цей Інститут розробляє та поліпшує рекомендації щодо діагностики малярії, які містять такі критерії:

1. Наявність діагностичних можливостей 24 год на добу, 7 днів на тиждень.

2. Приготування не менше трьох товстих і трьох тонких мазків із кожного отриманого зразка.

3. Використання лише фарби Giemsa для остаточного діагнозу.

4. Експертиза принаймні 300 полів із використанням об'єктива 100 × під олійною імерсією.

5. Обстеження принаймні 10 полів на тонкому мазку для визначення відсотка паразитемії (Центр контролю та профілактики захворювань [CDC] рекомендує підраховувати від 500 до 2 000 еритроцитів на тонкому мазку для пацієнтів у Сполучених Штатах, які можуть мати більш низький рівень паразитемії).

6. негайний звіт про результати мікроскопії [28].

Із використанням цих критеріїв (CLSI) у 2017 р. у США знову було проведено дослідження з метою надання оновленої оцінки діагностики малярії у 175 лабораторіях [29]. Нині встановлено, що лише 12% з них відповідали лабораторним рекомендаціям CLSI.

В огляді Antinori S. et al. [30] описана характеристика 16 завезених у різні країни, в т. ч. і країни Європи (Фінляндію, Іспанію, Нідерланди, Францію, Німеччину), випадків *knowlesi*-малярії, де у всіх пацієнтів (100%) попередній мікроскопічний діагноз був хибним. Діагностували здебільшого *malariae*-малярію та інколи *falciparum*-малярію. Під час використання молекулярно-генетичної діагностики у всіх пацієнтів констатували *knowlesi*-малярію.

В Україні цей тип малярії досі не зареєстровано, але її діагностика, лікування та профілактика детально розглянуті у монографії В.П. Малого [20].

Аналіз якості лабораторної діагностики збудників *ovale*-, *malariae*-, *vivax* і *falciparum*-малярії наводить М.В. Відманова [31]. Так, у Самарській області за 2008–2013 рр. було обстежено на малярію 7 223 пацієнти, але експертна перевірка препаратів крові показала, що у 1 334 (18,46%) випадках діагностика хвороби була недостовірною. Як вважає автор, одна третина препаратів була неправильно діагностована через недостатність знань лаборантів із морфології малярійних паразитів, а дві третини препаратів експерти визнали непридатними для діагностики, бо вони були зроблені з порушенням методики та мали дефекти. По-перше, це препарати «товстої краплі», які загалом мали менше 200 полів зору достатньої товщини (10–15 лейкоцитів) із рівномірним гемолізом і забарвлених при рН=7,0±0,2. По-друге, це дефекти, що були допущені під час виготовлення препаратів для диференційної діагностики збудників малярії: підготовки предметного скла, приготування фарби Романовського-Гімзи та «тонкого мазка», фарбування препаратів.

Наслідками такої лабораторної діагностики можуть бути: невдале або несвоєчасне лікування, розвиток небезпечних для життя ускладнень із летальним результатом.

В Україні рекомендації з мікроскопічного тестування збудників малярії наведені у монографії О.А. Голубовської та співавт. [19]. Вони цілком узгоджені з рекомендаціями CLSI, адаптовані та доповнені авторами.

У Китаї для діагностики збудників використовують всі три методи, причому, як зазначено вище, молекулярна діагностика особливо важлива при тестуванні *ovale*-малярії, яку викликають 2 підвиди з різним латентним періодом: *P. ovalecurtisi* – 97,5 днів (max 1 265 днів) і *P. ovale wallikeri* – 31 день [25].

Наукові дослідження щодо імпортування, діагностики та доказів наявності латентного періоду у *P. ovale* spp. значно збільшують загрозу захворюва-

ності та ризик реінтродукції *ovale*-малярії в неендемичні країни [15; 16; 25; 26].

Головні висновки. Проаналізовано поширення імпортованої малярії в неендемичному середовищі, пов'язане з трансконтинентальними міграційними процесами людства, та наведено проблеми її діагностики для лікарів.

Показано, що, незважаючи на труднощі мікроскопічної ідентифікації *P. knowlesi* та *P. ovale* spp., вона залишається золотим стандартом лабораторної діагностики.

Досліджено стан мікроскопії малярійних патогенів у неендемичних країнах і його відповідність міжнародним стандартам (CLSI).

Наголошено, що отримані докази наявності тривалого латентного періоду у *P. ovale* spp. значно збільшують загрозу захворюваності та ризик реінтродукції *ovale*-малярії у звільнених від неї регіонах.

Література

1. World Health Organization. *World malaria report*. 2018.
2. Bronzan R.N., McMorro M.L., Kachur S.P. Diagnosis of malaria: challenges for clinicians in endemic and non-endemic regions. 2008. *Mol. Diagn. Ther.* 12. P. 299–306. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03256295>.
3. Аналітичний огляд стану техногенної та природної безпеки в Україні за 2016 рік. URL: <http://www.dsns.gov.ua/>.
4. Аналітичний огляд стану техногенної та природної безпеки в Україні за 2018 рік. URL: <https://www.dsns.gov.ua/ua/Analitichniy-oglyad-stanu-tehnogennoyi-ta-prirodnoyi-bezpeki-v-Ukrayini-za-2015-rik.html>.
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Malaria. *ECDC. Annual epidemiological report for 2016*. Stockholm : ECDC, 2019.
6. Müller M. Schlegelhauf P. Plasmodium knowlesi in travellers, update 2014. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014. Vol. 22 P. 55–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.016>.
7. Malaysian Guidelines for Management of Malaria. Ministry of Health: Malaysia. *Management guidelines of malaria in Malaysia*. 2014. 59 p.
8. Коваленко О.О., Толстанов О.К. Міжнародні стандарти та українська клінічна лабораторна медицина. *Україна. Здоров'я нації*. 2010. № 4 (16). С. 92–99.
9. Про реформування лабораторної служби України : наказ МОЗ України № 96 від 10 лютого 2010 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/go/v0096282-10>.
10. Концепція управління якістю клінічних лабораторних досліджень : наказ МОЗ України № 696 від 18 серпня 2010 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0696282-10>.
11. ДСТУ ENISO15189: 2015 «Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності». Наказ ДП «УкрНДНЦ» № 61 від 22 червня 2015 р. URL: http://ukrmdnc.org.ua/files/2015/07_07/№61_22.06.2015.
12. Устїнов О.В. На Україну чекає акредитація медичних лабораторій. *Прес-служба «Українського медичного часопису»* (2017.03.20). URL: <http://www.moz.gov.ua>.
13. Українські лабораторії працюватимуть за міжнародними стандартами. *Прес-служба МОЗ*. URL: <http://moz.gov.ua/article/news/ukrainski-laboratorii-pracjuvatimut-za-mizhnarodnimi-standartami>.
14. Edson D.C., Glick T., Massey L.D. Detection and Identification of Malaria Parasites: A Review of Proficiency Test Results and Laboratory Practices. *Laboratory Medicine*. 2010. V. 41. № 12. P. 719–723. DOI: 10.1309/LM0KC4BEYHGDSZCU.
15. Calderaro A., Piccolo G., Montecchini S. et al. High prevalence of malaria in a non-endemic setting: comparison of diagnostic tools and patient outcome during a four-year survey (2013–2017). *Malaria Journal*. 2018.17. P. 63. URL: <https://doi.org/10.1186/s12936-018-2218-4>.
16. Nabarro L.E.B., Nolder D., Broderick C. Geographical and temporal trends and seasonal relapse in Plasmodium ovale spp. and Plasmodium malariae infections imported to the UK between 1987 and 2015. *BMC Med.* 2018. Nov 27;16 (1). P. 218. DOI: 10.1186/s12916-018-1204-6.
17. Хомутянська Н.І., Фролов В.М. Малярія: клініко-епідеміологічна характеристика в сучасних умовах, діагностика, лікування, профілактика (клінічна лекція). *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 3. С. 216–221.
18. Єршова І.Б., Осипова Т.Ф., Мочалова Г.О., Калапала Б. Малярія (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2 (3). С. 97–109.
19. Голубовская О.А., Шкурба А.В., Колос Л.А. Малярія : монографія. Киев, 2015. 288 с.
20. Малый В.П. Малярія – диагностика, лечение, профилактика : монографія. Харьков, 2015. 324 с.
21. Бодня Е.И., Потапова Л.Н. Влияние глобального изменения климата на видовой состав и численность кровососущих двукрылых и клещей как переносчиков зооантропонозных заболеваний. *Міжнародний медичний журнал*. 2016. № 4. С. 91–93. URL: www.imj.kh.ua.
22. Павліченко В.І., Приходько О.Б., Ємець Т.І., Малєєва Г.Ю. Біологічні аспекти малярії: переносники. *Питання біоіндикації та екології*. 2017. Вип. 22. № 2. С. 130–143.

23. Павліченко В.І. Сучасні біологічні дослідження збудника триденної малярії. *Екологічні науки*. 2019. № 1 (24). Т. 1. С. 126–129. DOI <https://doi.org/10.32846/2306-9716-2019-1-24-1-22>.
24. Lai S. et al. Malaria in China, 2011–2015. *Bulletin World Health Organization*. 2017. V. 95 (8). P. 564–573. DOI: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.17.191668>.
25. Zhou R., Li S., Zhao Y. et al. Characterization of *Plasmodium ovales* spp. imported from Africa to Henan Province, China. *Scientific Reports*. 2019; 9. P. 2191. Published online 2019 Feb 18. DOI: 10.1038/s41598-019-38629-0.
26. Sun H., Li J., Xu C. et al. Increasing number of imported *Plasmodium ovale wallikeri* malaria in Shandong Province, China, 2015–2017. *Acta Tropica*. 2019 Mar; 191. P. 248–251. doi: 10.1016/j.actatropica.2019.01.015. Epub 2019 Jan 16.
27. Abanyie F.A., Arguin P.M., Gutman J. State of malaria diagnostic testing at clinical laboratories in the United States, 2010: a nationwide survey. *Malaria Journal*. 2011; 10. P. 340. Published online 2011 Nov 10. DOI: 10.1186/1475-2875-10-340.
28. Clinical and Laboratory Standards Institute. Laboratory diagnosis of blood-borne parasitic diseases; approved guideline. 2000. *CLSI document M15-A*. V. 20 № 12. 36 p. URL: https://clsi.org/media/1467/m15a_sample.pdf.
29. Prestel C., Tan K.R., Abanyie F. et al. Malaria Diagnostic Practices in U.S. Laboratories in 2017. *Journal of Clinical Microbiology*. 2018. Jul 26. № 56 (8). pii: e00461-18. DOI: 10.1128/JCM.00461-18.
30. Antinori S., Galimberti L., Milazzo L., Corbellino M. *Plasmodium knowlesi*: The emerging zoonotic malaria parasite. *Acta Tropica*. 2013. 125. P. 191–201.
31. Видманова М.В. Оценка качества лабораторной диагностики малярии в Самарской области. *СанЭпидемКонтроль*. 2015. № 2. С. 126–132.