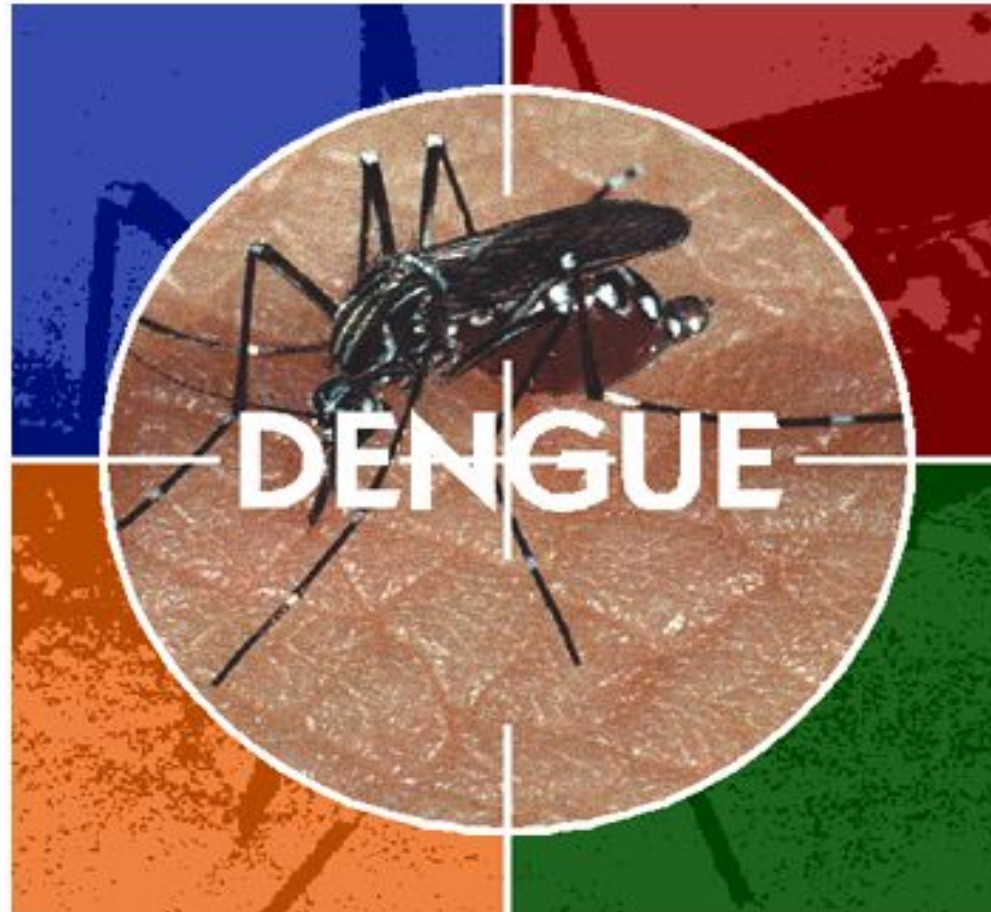


РУДН

Кафедра инфекционных болезней с курсом эпидемиологии

# *Лихорадка Денге*



# Определение

- Денге (син. breakbone fever - англ.; - острая вирусная болезнь, протекающая с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией. Некоторые варианты денге протекают с геморрагическим синдромом. Относится к трансмиссивным зоонозам.

# Историческая справка

- 265-420 гг. НЭ – Китайская энциклопедия симптомов;
- 1635 – первая эпидемия (Британская Вест-Индия )
- 1779-1780 – пандемия (Азия, Северная Америка, Африка)
- 1820-е – вспышка в Африке (ki dengha pero - “дух дьявола”). Отсюда и произошло название заболевания.

- 1953 – первая вспышка в послевоенное время (Манила, Филиппины).
- В настоящее время ежегодно на планете регистрируются новые вспышки денге.
- В Антарктике и Европе никогда не было эпидемий денге.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- В настоящее время более 2,5 миллиарда человек - более 40% населения мира - подвергаются риску заболевания денге. По последним оценкам ВОЗ, ежегодно в мире может происходить 50-100 миллионов случаев инфицирования денге.

В 2008 г. в Америке, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана было зарегистрировано более 1,2 миллиона случаев заболевания, а в 2010 г. - более 2,2 миллиона (по официальным данным, представленным ВОЗ государствами-членами). В последнее время число зарегистрированных случаев заболевания продолжает расти. В 2010 г. в одной лишь Америке было зарегистрировано 1,6 миллиона случаев денге, 49 000 из которых были случаями тяжелой денге.

# Distribution of Dengue Fever 2007



Dengue fever cases reported



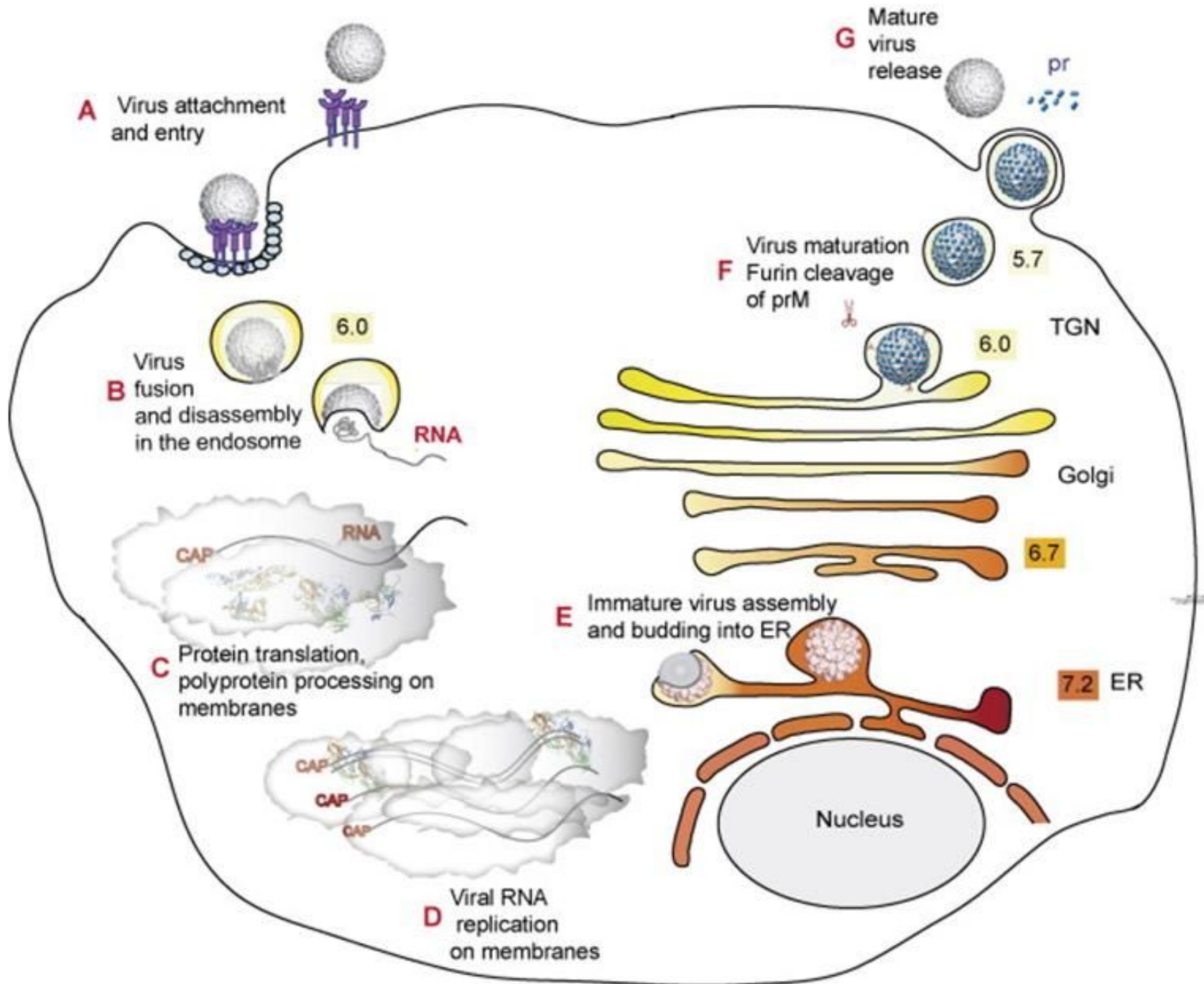
No dengue fever cases reported

# Возбудитель: Dengue virus (DENV)

- Семейство Flaviviridae, род Flavivirus
- Содержит положит. одноцепочечную РНК
- Известно 4 серотипа: DENV-1, DENV-2, DENV-3, DENV-4
- Каждый серотип может вызывать весь спектр симптомов заболевания
- Характерен феномен антитело-зависимого усиления инфекции (antibody-dependent enhancement) (см. далее)
- Жизненный цикл проходит в организме человека (или примата) и комара



# The Flavivirus Life Cycle



# Переносчик

У человека - *Aedes aegypti*

У приматов – другие представители комаров рода *Aedes*  
(*A.albopictus*, *A.polynesiensis*, *A.scutellaris*)





Foto: Fabrizio PENSATI

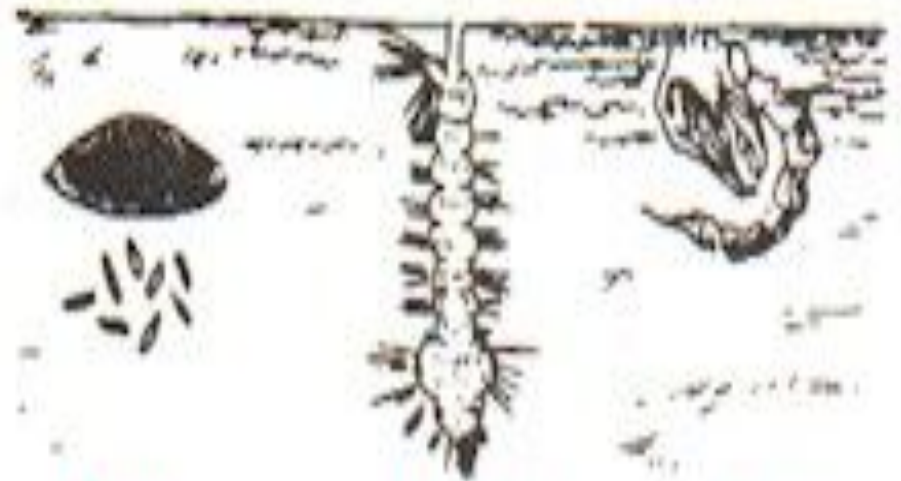


SCIENCEPHOTOLIBRARY

ADULT



White stripes on the body and legs of the Adult



EGG

LARVA

PUPA

# Передача инфекции

Вирус передается людям при укусах инфицированных самок комаров. После инкубационного периода, длящегося 4-10 дней, инфицированный комар способен передавать вирус в течение всей своей оставшейся жизни.

Описаны случаи передачи возбудителя во время гемотрансфузии и трансплантации органов, а также от матери ребенку (вертикальный путь)!



Инфицированные люди являются основными носителями вирусов и способствуют их размножению, являясь источником вирусов для неинфицированных комаров. Пациенты, уже инфицированные вирусом денге, могут передавать инфекцию (в течение 4-5 дней; максимум 12 дней) через комаров *Aedes* после появления у них первых симптомов заболевания.

Комары *Aedes aegypti* живут в городских условиях и размножаются, главным образом, в искусственных емкостях. В отличие от других комаров *Ae. Aegypti* питаются днем; пиковое время их укусов приходится на раннее утро и вечер перед закатом. За каждый свой период питания самка *Ae. Aegypti* кусает большое число людей.

# Предрасположенность

- Дети (особенно раннего возраста)
- Женщины
- Люди с хроническими заболеваниями (СД, БА и т.д.)
- С генетической предрасположенностью (полиморфизм HLA)
- Носители дефектного гена фермента Глюкозо-6-ФД (главным образом, африканцы)

# Патогенез

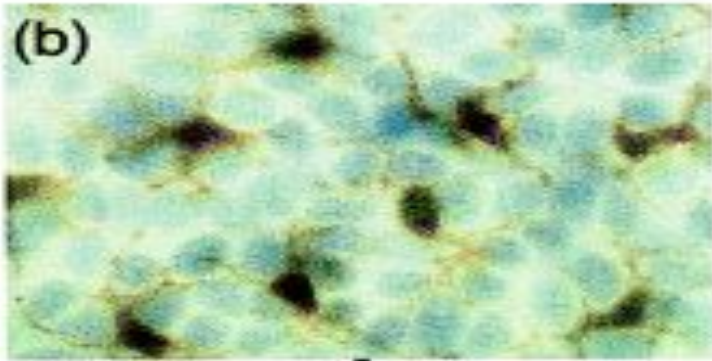
(a)



**Skin inoculation by insect**



(b)

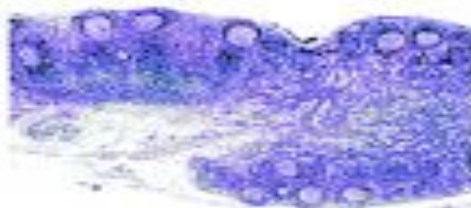


**Infection of skin dendritic cells**

←..... **Interferon**



(c)



**Infection of lymph node**



**Viremia**

←..... **Neutralizing Antibodies**  
**Complement**  
**Cytotoxic T lymphocytes**

# Антителозависимое усиление (АЗУ):

Как известно, существуют 4 серотипа DENV.

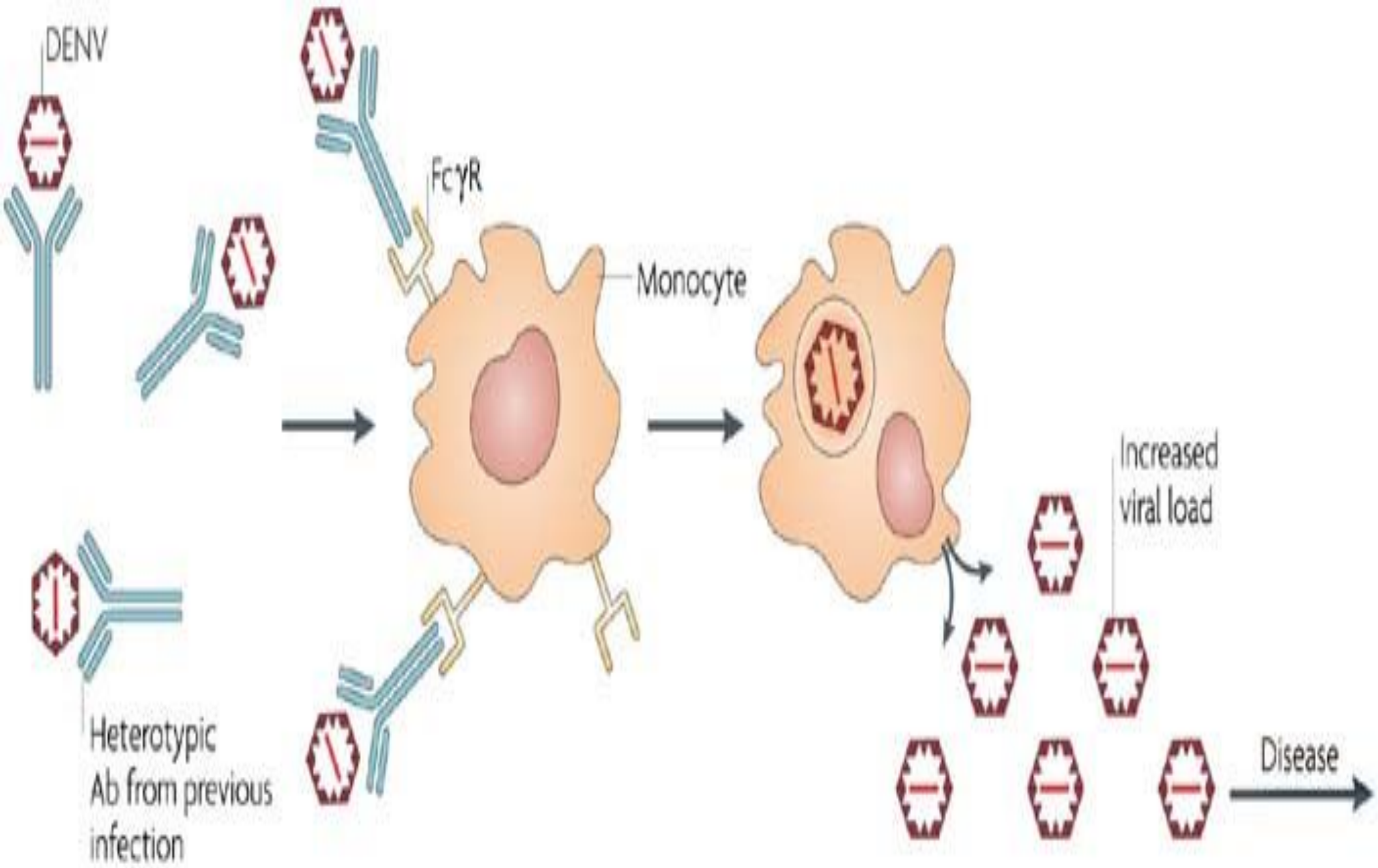
Если человек заболел, например, серотипом DENV-1, то в его организме вырабатываются антитела IgG: гомотипные вырабатываются в течение всей жизни (за счет В-клеток памяти), а перекрестные антитела к другим серотипам вырабатываются в течение нескольких месяцев или лет.

Среди перекрестных антител встречаются антитела, которые способны связывать вирус, но НЕ МОГУТ его нейтрализовать. Это т.н. перекрестные ненейтрализующие антитела.



Поэтому, когда человек через много лет заболевает другим серотипом вируса (например, DENV-2), то срабатывает механизм АЗУ: вышеописанные перекрестные ненейтрализующие антитела служат как бы “мостиком” для попадания вируса в клетку – антитела связываются с Fc-рецепторами клеток с одной стороны, а с другой – посредством антигеносвязывающего участка связываются с вирусом.

Так, благодаря этим антителам, вирус беспрепятственно попадает в клетку, и новое заражение другим серотипом протекает гораздо тяжелее предыдущего!!!



# Классификация:

- 1) ВОЗ (1997): недифференцированная лихорадка, лихорадка Денге, геморрагическая лихорадка Денге
- 2) ВОЗ (2009): неосложненная и тяжелые формы (геморрагическая лихорадка Денге, шоковый синдром Денге).

# Клиническое течение заболевания

- Инкубационный период 3-14 дн. (очень важно при появлении симптомов у туристов после возвращения на родину);
- В 80% случаев заболевание протекает бессимптомно
- У детей заболевание, как правило, протекает в более легкой форме, однако высока вероятность развития осложнений

# Фазы заболевания:

- 1) Фебрильная (Febrile): до 7 дн
- 2) Критическая (Critical): 1-2 дн
- 3) Выздоровление (Recovery): 2-3 дн

# Symptoms of Dengue fever

## Febrile phase

sudden-onset fever

headache

mouth and nose  
bleeding

muscle and  
joint pains

vomiting

rash

diarrhea

## Critical phase

hypotension

pleural effusion

ascites

gastrointestinal  
bleeding

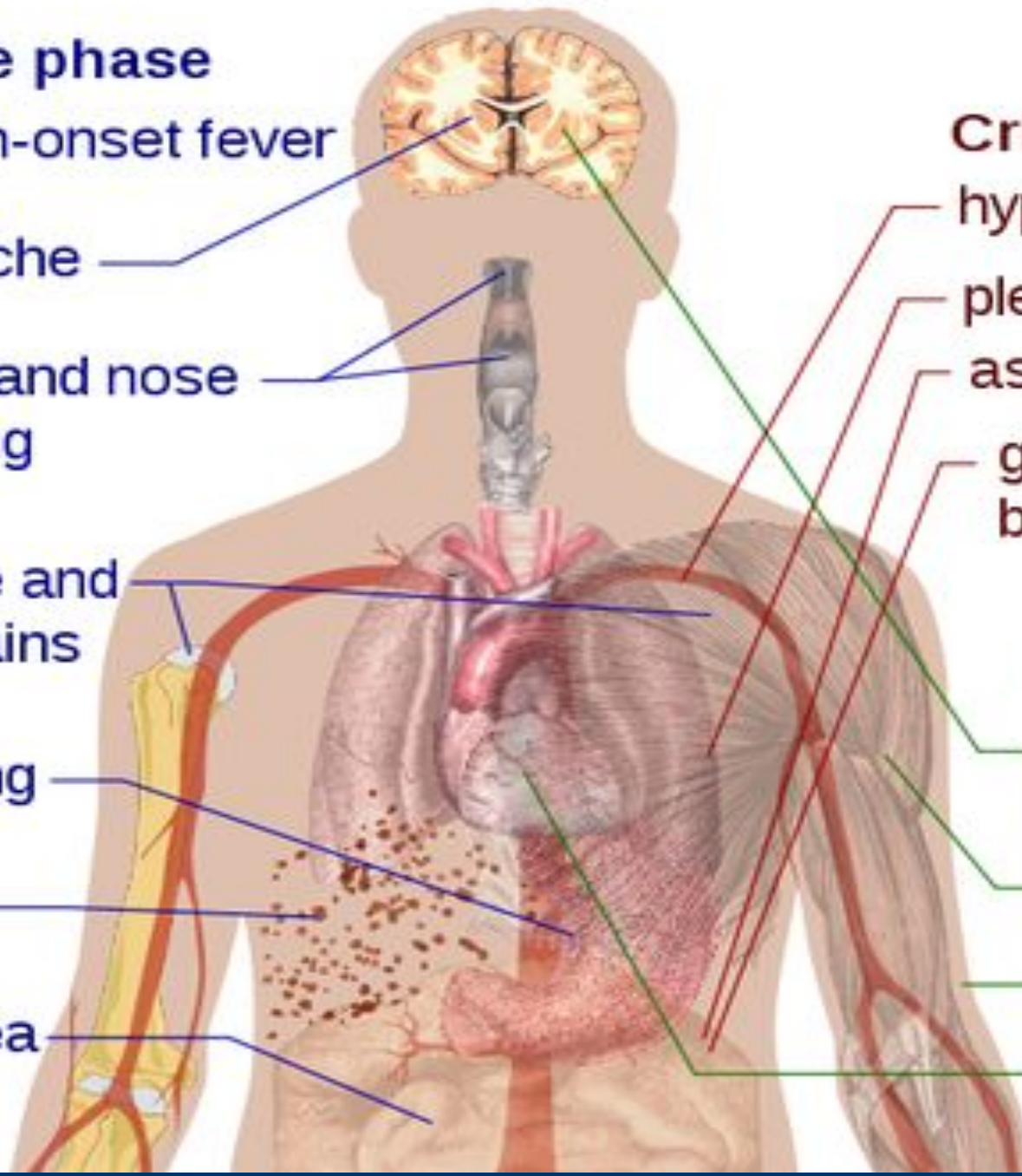
## Recovery phase

altered level of  
consciousness

seizures

itching

slow heart rate











# Неосложненная форма:

Заболевание начинается остро с озноба, подъема температуры до 39—41 °С. С 1-го дня выражен алгический синдром, особенно сильная ретроорбитальная головная боль, а также боль в мышцах и суставах (походка не сгибая ног — «щеголя», «денди»). Возможно припухание и покраснение мелких суставов, бывают тошнота и рвота. Отчетливы гиперемия и одутловатость лица, инъекция сосудов склер, общая эритема («красная лихорадка») и гиперестезия кожи. Увеличиваются периферические лимфатические узлы. Отмечается тахикардия, а со 2—3-го дня болезни — брадикардия. В крови обнаруживаются лейкопения, тромбо-цитопения. Внутренние органы существенно не изменены.

К 3-4-му дню температура снижается, что сопровождается проливным потом. Состояние улучшается, но сохраняются миалгии, артралгии, типичная походка, резкая слабость («свинцовая накидка на плечах»), Через 1—4 дня вновь повышается температура, усиливаются основные симптомы болезни. Вторая волна протекает легче и длится 2—3 дня. У 80—90 % больных во время второй волны или сразу после падения температуры появляется обильная макулопапулезная («летучая корь»), уртикарная или скарлатиноподобная («ревматическая скарлатина») сыпь, сопровождающаяся зудом и оставляющая отрубевидное шелушение. Общая продолжительность болезни 6—10 дней. Реконвалесценция затягивается на 3—8 недель (астенизация, боль в суставах и мышцах).

# Осложненные формы:

Во время первой лихорадочной волны наблюдается более резкая интоксикация. У большинства больных увеличиваются размеры печени. Со 2-го дня болезни в разной степени выражен геморрагический синдром: петехиальная сыпь, геморрагическая пурпура, обширные экхимозы, кровоточивость десен, носовые, легочные, желудочно-кишечные кровотечения. У 20—40 % больных развивается инфекционно-токсический шок с симптомами угнетения центральной нервной системы, сердечно-сосудистой недостаточности, сгущения крови, гипопротейнемии, олиго- или анурии. Летальность при классической лихорадке денге не превышает 0,1—0,5 %, при геморрагической — достигает 5 %, а среди детей — 15—20 %.

# 4 степени геморрагической лихорадки денге:

- 1) Лихорадка, симптомы общей интоксикации, появление кровоизлияний в локтевом сгибе при наложении манжетки или жгута ("проба жгута"), в крови - тромбоцитопения и сгущение крови.
- 2) Имеются все проявления, характерные для степени I + спонтанные кровотечения (внутрикожные, из десен, желудочно-кишечные), при исследовании крови - более выраженные гемоконцентрация и тромбоцитопения.

- 3) См. Степень II + циркуляторная недостаточность, возбуждение.  
Лабораторно: гемоконцентрация и тромбоцитопения.
- 4) См. Степень II + циркуляторная недостаточность, возбуждение.  
Лабораторно: гемоконцентрация и тромбоцитопения.

**3 или 4 степени = шоковый синдром денге**

# Диагностика:

- 1) Опрос больного
- 2) Физикальный осмотр
- 3) Лабораторные данные (как минимум, один из след. признаков должен присутствовать):
  - Выделение вируса из крови
  - Минимум 4-х кратное увеличение титра реципрокных антител классов IgG или IgM к одному или более вирусным антигенам в парных сыворотках
  - Обнаружение вирусных геномных последовательностей в материалах аутопсии, сыворотке, ЦСЖ с помощью ПЦР

# Характерные лабораторные изменения:

- Тромбоцитопения (plt < 100 x 10<sup>9</sup>/L) ↓
- WBC ↓
- ALT/AST ↑
- Hct ↓
- Общий белок ↓
- PT ↑
- APTT ↑
- Фибриноген ↓
- Гематурия ↓
- Na<sup>+</sup> ↓
- Азот мочевины в крови ↑

# Дифференциальный диагноз:

- малярия
- лихорадка чикунгунья
- лихорадка паппатачи
- желтая лихорадка
- лихорадка Марбург
- лихорадка Ласса
- сепсис
- менингококцемия



# Осложнения:

- инфекционно-токсический шок
- энцефалит
- менингит
- психоз
- полиневрит
- пневмония
- паротит
- отит

# Лечение:

1) При классической форме заболевания назначают:

- болеутоляющие
- витамины
- антигистаминные

2) При геморрагической форме заболевания назначают:

- инфузионную терапию
- введение плазмы и плазмозаменителей (в тяжелых случаях)
- глюкокортикоиды (в тяжелых случаях)
- кислородотерапию
- антикоагулянты прямого действия

# Профилактика:

- предотвращение доступа комаров в места для откладки яиц путем управления состоянием окружающей среды и соответствующих изменений;
- надлежащая утилизация твердых отходов и уничтожение искусственных, сделанных человеком сред обитания;
- хранение домашних запасов воды в закрытых емкостях и их еженедельное опорожнение и мытье;

- применение надлежащих инсектицидов для емкостей с водой, хранящихся вне помещений;
- использование индивидуальных средств защиты, таких как оконные противомоскитные сетки, одежда с длинными рукавами, обработанные инсектицидом материалы, спирали и испарители;
- улучшение участия и мобилизации отдельных сообществ для устойчивой борьбы с переносчиками инфекции;

- во время вспышек болезни чрезвычайные меры по борьбе с переносчиками могут также включать применение инсектицидов для распыления;
- для определения эффективности мероприятий по борьбе с переносчиками необходимо проводить активный мониторинг и эпиднадзор за переносчиками.





Спасибо за внимание!!!

