

ОБЗОР: ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ

Юлдашева Зимфира Закировна¹, Нематов Аминжон Сардарович², Дмитриев Артём Николаевич³, Хасенова Мохигул Тураевна⁴

¹ Ассистент кафедры гистологии и медицинской биологии Ташкентской медицинской академии, Ташкент.

²Профессор кафедры эпидемиологии Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент.

³Начальник Учкудукской противочумной станции, Учкудук.

⁴Начальник Бухарского отделения Республиканского Центра профилактики чумы, Бухара.

UMUMIY TASAVVUR: DENGЕ GEMORRAGIK ISITMASI

Yuldasheva Z.Z¹., Ne'matov A.S²., Dmitriyev A.N³., Hasenova M.T⁴.

¹Toshkent tibbiyot akademiyasi, histologiya va tibbiy biologiya kafedrasi assistenti, Toshkent.

²Tibbiyot xodimlarining kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, epidemiologiya kafedrasi professori, Toshkent.

³Uchquduq o'latga qarshi stansiyasi boshlig'i, Uchquduq.

⁴Respublika o'lat profilaktika markazi, Buxoro bo'limi boshlig'i, Buxoro.

OVERVIEW: DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

Yuldasheva Z.Z¹., NematovA.S²., DmitrievA.N³., Khasenova M.T⁴.

¹Assistant of the department of histology and medical biology of the Tashkent medical academy, Tashkent.

²Professor of the department of epidemiology of the Center for the development of professional qualifications of medical workers, Tashkent.

³Head of the Uchkuduk anti-plague station, Uchkuduk.

⁴ Head of the Bukhara branch of the Republican center for plague prevention, Bukhara.

https://doi.org/10.62209/SPJ/vol5_Iss2/art5

Аннотация. За последние годы в мире значительно ухудшилась эпидемическая ситуация по заболеваемости лихорадкой денге. По данным ВОЗ, за последние 50 лет заболеваемость лихорадкой денге возросла в 30 раз и регистрируется в 125 странах мира. Каждый год от 50 до 528 миллионов человек заражаются и от 10.000 до 20.000 человек умирают. Более 70% больных регистрируются в Бирме, Индонезии, Таиланде и других странах Юго-Восточной Азии (ЮВА) и Западной части Тихого океана. Вместе с тем, существенно вырос объем международного туризма с посещением нашими гражданами стран ЮВА, эндемичных по лихорадке денге, что чревато тем, что вирус может быть занесён из эндемичных в отдалённые от этих стран районы при миграции больных людей (в т.ч. в инкубационном периоде) и завозе заражённых переносчиков (комаров) различными видами транспорта. Все это делает актуальным изучение различных аспектов данного заболевания. В статье даны необходимая информация о геморрагической лихорадке денге и некоторые рекомендации по ее профилактике [3].

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка Денге, комары рода *Aedes*, природно-очаговая арбовирусная инфекция, эпидемия, диагностика, профилактика.

Annotatsiya. So‘nggi yillarda dunyoda denge isitmasi bilan kasallanish bo‘yicha epidemik vaziyat sezilarli darajada yomonlashdi. JSST ma’lumotlariga ko‘ra, so‘nggi 50 yil ichida denge kasalligi 30 barobar ko‘paygan va dunyoning 125 ta mamlakatida qayd etilgan. Kasallik har yili 50 dan 528 milliongacha insonga yuqadi va 10.000 dan 20.000 gacha odam shu kasallikdan vafot etadi. Bemorlarning 70%dan ortig‘i Birma, Indoneziya, Tailand va boshqa Janubiy-Sharqiy Osiyo (JShO) va Tinch okeanining g‘arbiy qismida qayd etilgan. Shu bilan birga, denge isitmasi endemik bo‘lgan JShO mamlakatlariga fuqarolarimizning tashrif buyurishi natijasida xalqaro turizm hajmi sezilarli darajada oshdi, bu esa virusning endemik hisoblangan mamlakatlardan uzoq hududlarga virusni yuqtirgan insonlarning ko‘chishi paytida (shu jumladan, inkubatsiya davrida) va yuqtirilgan vektorlarni (chivinlar orqali) boshqa hududga olib kirish bilan bog‘liq. Bularning barchasi ushbu kasallikning turli jihatlarini o‘rganishni dolzarbligini belgilaydi. Maqolada denge gemorragik isitmasi haqida kerakli ma’lumotlar va uning oldini olish bo‘yicha ba’zi tavsiyalar berilgan.

Kalit so‘zlar: Denge gemorragik isitmasi, Aedes chivinlari, tabiiy fokal arbovirus infeksiyasi, epidemiya, tashxis, profilaktika.

Abstract. In recent years, the epidemic situation of dengue fever has significantly worsened in the world. According to WHO, over the past 50 years, the incidence of dengue fever has increased 30 times and is registered in 125 countries around the world. Each year, between 50 and 528 million people become infected and about 10,000 to 20,000 die. More than 70% of patients are registered in Burma, Indonesia, Thailand and other countries in Southeast Asia (SEA) and the Western Pacific. At the same time, the volume of international tourism has increased significantly with our citizens visiting Southeast Asian countries that are endemic for dengue fever, which is fraught with the risk that the virus can be brought to areas remote from these countries during the migration of sick people (including during the incubation period) and importation of infected vectors (mosquitoes) by various modes of transport. All this makes it relevant to study various aspects of this disease. The article provides the necessary information and some recommendations for the prevention of DHF.

Key words: Dengue hemorrhagic fever, Aedes mosquitoes, natural focal arbovirus infection, epidemic, diagnosis, prevention.

По данным ВОЗ, в настоящее время 128 стран Юго-Восточной Азии, Океании, Западной части Тихого океана, Африки, Америки, включая Карибский бассейн, являются эндемичными по лихорадке денге. В последние 2 декады лет рост заболеваемости лихорадки денге во всем мире отмечается как фаза активизации распространения - численность случаев увеличилась с 505 430 в 2000 г. до 5,2 млн в 2019 г. У превалирующего числа зараженных инфекция протекает бессимптомно или в легкой форме и без обращения за медицинской помощью, что сказывается на объективности статистики и регистрации клинически выраженных случаев. Кроме того, в силу схожести клинической картины, часто данную лихорадку принимают за другие лихорадки. Наибольшее количество случаев заболевания денге было зарегистрировано

в 2023 г. на уровне 6,5 млн случаев и более 7300 случаев летального исхода [8].

Геморрагическая лихорадка денге, ГЛД (от суахили Ka-dinga перо - «судорожный припадок» [1] – это острая природно-очаговая арбовирусная инфекционная болезнь, вызываемая четырьмя серотипами вируса денге с трансмиссионным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артритом, экзантемой, лимфаденопатией, лейкопенией. Некоторые варианты болезни протекают с выраженным геморрагическим синдромом, приводящим к развитию шока [4,16]. Процент летальности в результате болезни лихорадкой денге составляет порядка 1%, но, при развитии геморрагического синдрома (тяжелая денге), шока, он может достигать 40%, что коррелирует с доступностью медицинской помощи [8].

Самые ранние описания вспышки под названием “суставная лихорадка” были упомянуты Билоном, который наблюдал ее на острове Ява в 1779 году [5]. Лихорадка денге распространилась на страны Азии, Латинской Америки и на всю тропическую и субтропическую зоны планеты. От этой лихорадки, переносимой комарами видов *Aedes aegypti* (нападают, преимущественно, на людей) и *Aedes albopictus* (нападают на обезьян) погибло значительное количество людей [6].

С начала 2013 года эпидемические вспышки лихорадки Денге отмечаются в Перу, Парагвае, Венесуэле, Бразилии, Мексике, Никарагуа, Колумбии, Каймановых островах, Таиланде, Вьетнаме, Шри-Ланке, Малайзии, где уже зарегистрированы десятки тысяч случаев заболеваний людей, в том числе с летальным исходом [8]. В странах Европы ежегодно регистрируется более 2-х тыс. завозных случаев [9]. В 2019 году наиболее неблагополучная ситуация наблюдалась в Бразилии (свыше 1,3 млн. случаев), Колумбии (65,1 тыс. случаев) и Мексике (32, 8 тыс. случаев) [9].

Наиболее трагично сложилась ситуация на Филиппинах, где зарегистрировано более 188 тыс. случаев заболевания и более 620 человек скончались от ГЛД [9].

Возбудитель болезни из рода относится к семейству флавивирусов (Flaviviridae) содержит односпиральную, линейную РНК и покрыт двухслойной липидной мембраной, состоящей из фосфолипидов и холестерола. Идентифицировано четыре штамма вируса денге - DEN I, DEN II, DEN III и DEN IV [7].

Болезнь относится к группе трансмиссивных зоонозных заболеваний. Источниками являются заболевшие люди, обезьяны и летучие мыши. Переносчиками инфекции от больного человека являются комары вида *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Основными местами размножения комаров являются глиняные сосуды, металлические бочки и бетонные цистерны, емкости, используемые для хранения домашних запасов воды. Случаи непосредственной передачи инфекции от человека человеку не зарегистрированы.

Вирус денге передается человеку

посредством укуса инфицированной самки комара, в основном вида *Aedes aegypti*. Тем не менее, в 2023 году в странах Европы отмечен резкий рост внутри региональных случаев распространения ГЛД тигровыми комарами *Aedes albopictus*.

Внешний инкубационный период (ВИП) - период времени с момента попадания вируса в организм комара до его фактической передачи новому хозяину – составляет около 8-12 дней при температуре внешней среды в пределах 22–28 С. Комары способны передавать вирус в течение всей оставшейся жизни.

Активность комаров, распространяющих денге, приходится на дневные часы. Комары могут стать переносчиками ГЛД после укуса людей с симптоматической инфекцией денге, предсимптомных пациентов, а также от лиц без признаков болезни (бессимптомные пациенты). Передача вируса от человека комару возможна в период от двух дней перед появлением симптомов заболевания у человека и до истечения двух дней после окончания лихорадочного периода. Риск инфицирования комара положительно коррелирует с высоким уровнем виремии и высокой температурой у пациента. У большинства пациентов виремия сохраняется на протяжении 4–5 дней.

Зарегистрированы случаи вертикальной передачи инфекции. Дети матерей, инфицированных денге во время беременности страдают недоношенностью, низкой массой тела при рождении. Также отмечаются случаи передачи вируса ГЛД при донорстве органов и переливании крови. Известны факты трансовариальной передачи вируса в популяциях комаров.

После укуса зараженным комаром вирионы попадают в клетки лимфатических узлов и эндотелия сосудов макроорганизма и размножаются. Затем выходят в межклеточное пространство и попадают в кровоток, инфицируя новые клетки, вызывая воспаление в сосудах, приводящим к множественным геморрагиям по всему организму.

Вирус поражает нейроны головного и спинного мозга, вызывает общий токсикоз, а также дегенеративные изменения в тканях печени, почек, сердца, обладает выраженным

вазотропным действием, повышает проницаемость сосудов с развитием набухания эндотелия, периваскулярного отека.

При тяжелом течении болезни развивается инфекционно-токсический шок (ИТШ).

На вскрытии у умерших от ГЛД отмечаются множественные геморрагии на коже, в брюшине, плевре, слизистых оболочках дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, в эндо- и перикарде, мозге, мышцах.

Инкубационный период колеблется в пределах 2-5 дней. Заболевание может протекать в двух формах: классической при первичном инфицировании и геморрагической при повторном заражении (тяжелая денге).

Болезнь начинается остро с резкой гипертермии, головной боли, быстро нарастающей слабости, миалгии. Вскоре появляется разлитая боль в животе, тошнота и рвота. Рвотные массы нередко имеют цвет, близкий к цвету кофейной гущи. На 2-3-й день болезни на коже и видимых слизистых оболочках появляется петехиальная сыпь, которая в тяжелых случаях, носит выраженный геморрагический характер и расценивается как геморрагическая пурпур. Одновременно с ней появляются носовые кровотечения, возможно кровохарканье. Артериальное и пульсовое давление всегда низкое. С 3-4 дня болезни типична олигоурия и даже анурия, азотемия. Протеинурия отмечается только в крайне тяжелых случаях. Температурная кривая всегда однофазная, длится температура 4-7 дней.

В тяжелых случаях на 3-7-й день развивается ИТШ и симптомы гемоконцентрации с уменьшением массы крови и повышением внутрисосудистой свертываемости ее (ДВС-синдром), симптомами угнетения ЦНС, тахикардией, с нитевидным пульсом, резким падением артериального давления, гипопротеинемией, лейкопенией, тромбоцитопенией, альбуминурией и гематурией. При классической форме патологии прогноз благоприятный, летальность в пределах 1%. При геморрагической форме болезни опасность летального исхода составляет 30-

50 %.

Реконвалесценция наступает через 3-8 недель. Риск развития тяжелой формы денге повышается при наличии в анамнезе ранее перенесенной инфекции DENV [8].

К тому штамму, который вызвал у человека заболевание, в процессе болезни и после нее формируется пожизненный иммунитет. Но, к остальным штаммам вируса иммунитет не возникает [8, 15, 16, 18, 19].

ГЛД дифференцируют с геморрагическим диатезом, малярией, лихорадкой чикунгунья, москитных лихорадок, желтой лихорадкой, других геморрагических лихорадок, инфекционно-токсического шока при бактериальных заболеваниях (сепсис, менингококциемия и др.) [18].

Диагноз устанавливается с учетом нозоареала ГЛД, острого течения с клиникой геморрагических проявлений, картиной токсико-инфекционного или гиповолемического шока.

Существует два основных метода лабораторной диагностики лихорадки денге: выделение вируса и обнаружение повышения титра сывороточных антител к вирусу денге. Кроме того, следует сделать общий анализ крови, тесты на коагуляцию, анализ мочи, анализ функций печени [2, 7, 8, 22].

Лечение симптоматическое. Специфического лечения нет. Больным тяжелой денге требуется госпитализация [2].

При заболевании классической формой лихорадки денге прогноз благоприятный, а при геморрагической форме (тяжелая денге) летальность составляет до 50 % [7, 19].

Растущий риск разрастания эпидемии денге обусловлен несколькими факторами:

- Политической дестабилизацией и финансовым кризисом в странах, переживающих комплексный гуманитарный коллапс [17];
- Интенсивной миграцией населения. Урбанизация способствует передаче денге посредством целого ряда социально-экологических и экономических факторов, таких как плотность и мобильность населения, обеспеченность и доступность надежными источниками водоснабжения,

методы хранения запасов воды и т.д. [14];

- Переносчики (главным образом, комары вида *Aedes aegypti* et *albopictus*) отличны видовой гибкостью в тактике выживания в новых меняющихся экологических и климатических условиях;
- Изменением ареала обитания переносчиков, особенно в странах, в которых вирус денге ранее не циркулировал;
- Зависимость от просвещения населения о денге и связанных с этим видов практики, поскольку вероятность контакта с источником инфекции во многом обусловлена поведенческими привычками, в частности применяемыми методами хранения воды и ухода за растениями, а также соблюдением правил индивидуальной защиты от комариных укусов;
- Отсутствием внедрения, восстановления и модернизацией ирригационной и дренажной инфраструктур [13];
- Взаимодействие между вирусом денге, его хозяином и окружающей средой носит динамический характер. В связи с этим изменение климата (в виде увеличения температур, обильных осадков и повышения влажности) в тропических и субтропических районах в сочетании с возрастающей урбанизацией и перемещением населения могут в перспективе тенденционно крайне негативно влиять на уровень и масштабы риска инфицирования ГЛД [3, 10, 17, 19,].

Борьба с переносчиками основывается на санитарном просвещении и активном участии населения в дезинсекционных мероприятиях, на обеспечении населения водоснабжением, технически выверенной системой ирrigации, мерах по препятствованию образования водоемов со стоячей водой, скоплению бытового мусора – объекта размножения личинок комаров и т.д.

Для снижения риска заражения денге применяются общеизвестные методы и средства защиты от укусов комаров: ткань для верхней одежды, препятствующая укусам комаров, форма одежды с минимально открытыми участками тела, репелленты и фумигаторы, противомоскитные сетки и пологи, утилизация твердых отходов и уничтожение создаваемых человеком

объектов, которые могут удерживать воду и служить средой обитания и размножения комаров, соблюдение правил соответствующей отделки стен, потолков, полов жилых помещений, помещений для содержания домашних животных, обработка помещений и мест скопления, размножения комаров инсектицидами, хранение запасов воды в закрытых емкостях внутри помещений и еженедельное опорожнение и мытье емкостей для хранения воды разрешенными инсектицидами.

Энтомологический надзор за переносчиками ГЛД заключается в оценке числа имаго комаров, приходящихся на единицу площади поверхности или в виде их численности на дневках, соответственно, показателе плотности [11, 12, 16, 17, 19].

Для профилактики ГЛД существует вакцина «*Dengvaxia*», защищающая от всех серотипов возбудителя, лицензированная в 2015 г. для иммунизации в эндемических регионах людей в возрасте от 9 до 45 лет [11, 12, 16, 17, 19].

Заключение. Узбекистан - одна из наиболее уязвимых стран к последствиям изменения климата. Скорость повышения температуры выше, чем наблюдаемая в среднем в мире. Каждые десять лет температура воздуха в Узбекистане повышается в среднем на 0,27 градуса по Цельсию. В республике, особенно в территориях Аральского моря, увеличивается количество дней с температурой выше 40°C, возрастает риск экстремальной нехватки воды и засух, волн тепла, наводнений и других климатических опасностей [14, 20].

Резюмируя настоящее состояние с вопросами эндемичности, эпидемичности, заболеваемости, динамики клинического течения и состояния системы профилактики с учетом того, что наблюдается ухудшение эпидемической ситуации по заболеваемости ГЛД в мире и риску заболевания ГЛ подвержено 40% населения земли, из-за высокой контагиозности ГЛД (на данный момент ГДЛ – вторая по распространенности и летальности инфекция в мире после малярии) [21], на фоне существенно выросшего объема международного туризма в страны ЮВА и увеличения глобальной миграции населения, из-за существующих и появляющихся

факторов, способствующих распространению переносчиков заболеваемости таких, как изменение климата в виде увеличения температур, непредсказуемого режима обильных осадков и локального повышения влажности [20], активного превалирующего процесса урбанизации (с преобладанием характера стихийного), способствующей передаче денге, вероятность эпидемических проявлений различного масштаба ГЛД возрастает постоянно [9, 21].

В целях предотвращения дальнейшего распространения необходимо усилить

настороженность медицинских работников, работников СКП и граждан страны в отношении риска заражения этой инфекцией, завоза ее из эндемических стран в другие страны, раннем выявлении геморрагической лихорадки денге среди лихорадящих больных, что способствуют значительному снижению показателей смертности от тяжелой денге. Важнейшим фактором и залогом успешной профилактики и контроля за заболеваемостью лихорадкой денге является активная планомерная борьба с переносчиками трансмиссивных инфекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.И.Покровский, К.М.Лобан, «Руководство по инфекционным болезням», 1986г., Издательство «Медицина», 462с.
2. Всемирная Организация Здравоохранения, Женева, «Лихорадка Денге: Диагностика и лечение», 1988г., Издательство «Медицина», 63с.
3. Г.Г Онищенко, Б.Л. Черкасский «Противоэпидемические мероприятия», Сборник официальных документов, Том 1.М., 2006., 1215 с.
4. Г.Г.Онищенко, Б.Л.Черкасский «Противоэпидемические мероприятия» Сборник официальных документов, Том 2.М., 2006., 1184 с.
5. М.И. Буаро, С. Бумбали, Н.М. Трофимов, И.И. Новик, П.Г. Рытик «Лихорадка денге: современное состояние проблемы», 2011., 5с.
6. А.Д.Сафонов, «Случай завоза ГЛД в Омск», 2012г., 51с.
7. Г.Г.Компанец, О.В. Иунихина, А.В. Потт, Н.В. Крылова, «Вирусные геморрагические лихорадки в странах Азиатской части. Эпидемиология, перспективы лечения и профилактики», 2019г., 8с.
8. А.П.Надеев, Ю.Г.Мальцева, Е.Ю.Шишкина, Е.В.Поротникова, Н.И.Хохлова, «Лихорадка Денге с летальным исходом», 2020г., Издательство «Медиа Сфера», Новосибирск, Россия, 4с.
9. Всемирная Организация Здравоохранения, «Денге и тяжелая денге», 2024 г., С. 4.
10. <https://nsdg.stat.uz/goal/16>
11. Flasche S., Wilder-Smith A., Hombach J., Smith P.G..Estimating the proportion of vaccine induced hospitalized dengue cases among Dengvaxia vaccinees in the Philippines. Wellcome Open Res., 2019, Vol. 4, 165. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15507.1>.
12. Friberg H., Martinez L.J., Lin L., Blaylock J.M., De La Barrera R.A., Rothman A.L., Putnak J.R., Eckels K.H., Thomas S.J., Jarman R.G., Currier J.R. Cell-Mediated Immunity Generated in Response to a Purified Inactivated Vaccine for Dengue Virus Type 1. mSphere, 2020, Vol. 5, no. 1. pii: e00671-19.
13. Messina JP, Brady OJ, Golding N, et al. The current and future global distribution and population at risk of dengue. Nat Microbiol 2019;4:1508–15.
14. Grange L, Simon-Loriere E, Sakuntabhai A, Gresh L, Paul R, Harris E. Epidemiological risk factors associated with high global frequency of inapparent dengue virus infections. Front Immunol 2014;5:280

15. Vasanthapuram R, Shahul Hameed SK, Desai A, Mani RS, Reddy V, Velayudhan A, Yadav R, Jain A, Saikia L, Borthakur AK, Mohan DG, Bandyopadhyay B, Bhattacharya N, Dhariwal AC, Sen PK, Venkatesh S, Prasad J, Laserson K, Srikanthiah P. Dengue virus is an under-recognised causative agent of acute encephalitis syndrome (AES): Results from a four year AES surveillance study of Japanese encephalitis in selected states of India. *Int J Infect Dis.* 2019
16. Biswal S, Borja-Tabora C, Martinez Vargas L, et al. ; TIDES study group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 4–16 years: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395:1423–33
17. K.-S. Yow, J. Aik, E.Y.-M. Tan, L.-C. Ng, Y.-L. Lai. Rapid diagnostic tests for the detection of recent dengue infections: An evaluation of six kits on clinical specimens. *PLoS One*, 16 (4) (2021),
18. L.E. Piccini, V. Castilla, E.B. Damonte. Inhibition of dengue virus infection by trifluoperazine. *Arch Virol*, 167 (11) (2022), pp. 2203-2212
19. C.E. Schairer, J. Najera, A.A. James, O.S. Akbari, C.S. Bloss. Oxitec and MosquitoMate in the United States: lessons for the future of gene drive mosquito control. *Pathog Glob Health*, 115 (6) (2021), pp. 365-376
- 20 <https://ca-barometer.org/ru/publications/views-on-climate-change-in-uzbekistan>
21. Kotepui M, Kotepui KU. Prevalence and laboratory analysis of malaria and dengue co-infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2019;19:1148.
22. Thomas M. Yuill, PhD, University of Wisconsin-Madison, “Геморрагическая лихорадка денге/ синдром шока”, 2023