

Эпидемиология и профилактика  
экзотических инфекций (желтая  
лихорадка, лихорадка Зика,  
лихорадки Денге, Марбург,  
Западного Нила

Доцент Хакимов Н.М.

# Желтая лихорадка

- Желтая лихорадка (лат. *febris flava*, англ. *yellow fever*) — острая вирусная инфекция, формирует природные и антропоургические очаги, служит особо опасной инфекцией, характеризуется тяжелым течением с высокой лихорадкой, поражением печени и почек, желтухой, кровотечениями из ЖКТ.
- **Краткие исторические сведения.** Впервые клиническая картина желтой лихорадки была описана во время вспышки в Америке в 1648 г. В XVII–XIX вв. зарегистрированы многочисленные эпидемии в Африке и Южной Америке, вспышки заболевания на юге Европы. И если в настоящее время желтая лихорадка эндемична для тропических и субтропических стран Африки, Южной и Центральной Америки, то исторически это была инфекция, вызывавшая значительные городские эпидемии в крупных морских портах Северной Америки, Англии и Европы в течение периода европейских колониальных войн в XVIII–XIX вв.

# Этиология.

- Возбудитель — РНК-содержащий вирус желтой лихорадки — *Viscerophilus tropicus* рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита и лихорадки денге. Патогенен для обезьян, белых мышей и морских свинок. Культивируется в развивающемся курином эмбрионе и культурах тканей. Длительно (более года) сохраняется в замороженном состоянии и при высушивании, но при 60 °С инактивируется в течение 10 мин. Вирус малоустойчив в окружающей среде, быстро погибает под воздействием ультрафиолетовых лучей, эфира диэтилового, хлорсодержащих препаратов в обычных концентрациях. Низкие значения рН среды действуют на него губительно.

# Резервуар и источники инфекции.

- Резервуаром желтой лихорадки служат животные — различные виды обезьян (капуцины, ревуны, паукообразные обезьяны), сумчатые, ежи, возможно, грызуны. Основным резервуаром возбудителя и источниками инфекции считаются различные виды обезьян.
- Больной человек является источником инфекции только при наличии комаров-переносчиков. При их отсутствии опасности для окружающих не представляет, становится заразен в период вирусемии, которая развивается в конце инкубационного периода и первые 3 дня начала клинических проявлений заболевания.

- **Механизм заражения** — трансмиссивный.
- **Пути и факторы передачи.** Трансмиссивный механизм заражения желтой лихорадки реализуется трансмиссивным путем, специфическими переносчиками служат различные виды комаров родов *Haemagogus* и *Sabethes* в Латинской Америке и *Aedes* в Африке. В тропических лесах Африки большое значение в качестве переносчиков имеют комары *A. africanus* и *A. simpsoni*, размножающиеся в дуплах деревьев. В поселениях людей, включая и крупные населенные пункты, основную роль играют комары *A. aegypti*, имеющие тесную связь с жилищем человека и размножающиеся в декоративных искусственных водоемах, бочках и других временных резервуарах с водой. Комары часто нападают на человека на протяжении суток.
- При попадании инфицированной крови на поврежденный кожный покров и слизистую оболочку возможен контактный путь заражения.

- **Инкубационный период** составляет 3–6 сут, реже удлиняется до 9–10 сут. Больной человек становится заразен при наличии переносчиков в период вирусемии, которая развивается в конце инкубационного периода и первые 3 дня начала клинических проявлений заболевания.
- **Формы инфекции.** Клиническая картина желтой лихорадки чрезвычайно разнообразна, встречаются ее разновидности от бессимптомной до злокачественной формы.
- **Восприимчивость и иммунитет.** Естественная восприимчивость людей высокая, постинфекционный иммунитет пожизненный.

# Диагностика.

- Для специфической диагностики в условиях специализированных лабораторий возможно выделение из крови вируса в начальный период с использованием биологических методов (заражение новорожденных мышат). Антитела к вирусу определяют с помощью РНГА, РСК, реакции непрямой иммунофлюоресценции, реакции торможения непрямой гемагглютинации, ИФА.
- При постановке диагноза желтой лихорадки важны следующие эпидемиологические данные:
  - пребывание в странах Африки, Центральной и Южной Америки при отсутствии в анамнезе сведений о прививке против этой инфекции;
  - нахождение на транспортном средстве, следующем из указанных выше регионов мира;
  - погрузочно-разгрузочные работы в морском порту или аэропорту, на транспорте, прибывшем из эндемичных стран при наличии в трюмах, грузовых отсеках комаров — специфических переносчиков возбудителей желтой лихорадки.
- Все виды диагностических работ с материалом от больного желтой лихорадкой в специализированных лабораториях учреждений, имеющих право работы с микроорганизмами I–II группы патогенности, персоналом (врачами, биологами, лаборантами), окончившим курсы специализации по особо опасным инфекциям, привитым против желтой лихорадки и допущенным к работе с таким материалом приказом руководителя учреждения.

# Проявления эпидемического процесса.

- Желтая лихорадка распространена в жарких странах Африки (Центральной, Западной и отчасти Восточной Африке), Южной и Центральной Америки, имеющих специфические природно-географические условия, и является на этих территориях эндемичным заболеванием. Ареал ее достаточно четко установлен, Болезнь эндемична на обширных территориях в зоне влажных тропических лесов, где имеются теплокровные носители вируса и переносчики — комары, а также благоприятные климатические условия для циркуляции возбудителя. В природных очагах возбудитель желтой лихорадки может передаваться комарами человеку от обезьян и больного человека.
- ВОЗ определяет зоны, где присутствует риск заражения желтой лихорадкой как территории, где регистрируют в настоящее время или в прошлом заболевания желтой лихорадкой, а также имеются резервуары и переносчики инфекции. Зарегистрированные случаи заболеваний человека желтой лихорадкой — главный индикатор риска заражения. Однако в некоторых эндемичных по желтой лихорадке странах заболевания не регистрируют либо из-за высокого уровня охвата вакцинацией против желтой лихорадки местного населения, либо слабой национальной системы надзора за инфекцией. Вместе с тем риск заражения желтой лихорадкой может присутствовать.
- Наибольшую заболеваемость регистрируют в тропических районах, но вспышки этой болезни отмечают практически повсюду, где есть переносчики вируса. Усиление антропогенного воздействия людей на данных территориях приводит к выносу инфекции из природных очагов в населенные пункты с развитием крупных вспышек. Распространение вируса из эндемичных районов может реализоваться как через больных лиц, так и с комарами при перевозке грузов. Примерами служат завозные случаи желтой лихорадки в страны Европы и Северной Америки гражданами этих стран, которые посещали эндемичные территории без предварительной вакцинации против желтой лихорадки.

- **Профилактические мероприятия.** На эндемичных по желтой лихорадке территориях вакцинация — основное профилактическое мероприятие, позволяющее влиять на распространение инфекции, эпидемическую ситуацию. Для предотвращения вспышек болезни в пораженных районах охват вакцинацией должен достигать по меньшей мере 60–80% населения, подвергающегося риску. Вакцинацию на эндемичных территориях проводят лицам с 9-месячного возраста, но по рекомендациям ВОЗ при нахождении на территории в период вспышки и эпидемии — начиная с 6-месячного возраста. Беременным вакцину для профилактики желтой лихорадки можно вводить только в период вспышки и эпидемии. Считают, что вакцинация создает иммунитет у 95% привитых, длительность сохранения иммунитета — 30–35 лет и более. Однако рекомендовано при необходимости повторять иммунизацию каждые 10 лет.
- На эндемичных территориях осуществляют также дезинсекционные мероприятия, направленные на истребление комаров и мест их выплода в населенных пунктах, вблизи поселений. Широкая дезинсекция в тропических лесах на территории природных очагов неэффективна. Для профилактики желтой лихорадки необходимо также использовать меры индивидуальной защиты от укусов комаров — нанесение репеллентов на открытые участки кожи, использование защитной одежды и палаток из тканей, обработанных репеллентами, засетчивание окон, применение пологов, использование фумигаторов и др.

- В РФ возможны только завозные случаи желтой лихорадки (инфицированный человек) и завоз инфицированного переносчика, хотя следует помнить о появлении и заселении южных территорий РФ комарами рода *Aedes*, в частности *A. aegypti*.
- Определяющее значение в РФ имеют мероприятия по санитарной охране территории в местах пропуска через государственную границу в отношении прибывающих из эндемичных территорий в страну лиц и транспортных средств, а также выезжающих на эндемичные территории граждан России.
- Основное значение для профилактики желтой лихорадки принадлежит специфической иммунопрофилактике. В РФ прививка против желтой лихорадки входит в календарь прививок по эпидемическим показаниям.
- Вакцинации подлежат лица:
  - выезжающие за рубеж в энзоотичные по желтой лихорадке районы;
  - работающие с живыми культурами возбудителя желтой лихорадки.
- Профилактическая вакцинация против желтой лихорадки лиц, направляющихся в эндемичные по данной инфекции страны, служит единственным и самым надежным средством предупреждения заболевания.

- **Противоэпидемические мероприятия** при желтой лихорадке осуществляют в соответствии с регламентированными противоэпидемическими мероприятиями в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевания инфекционными болезнями, вызывающими ЧС в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Руководство мероприятиями по локализации и ликвидации эпидемического очага осуществляет межведомственная санитарно-противоэпидемическая комиссия (СПК). При проведении противоэпидемических мероприятий руководствуются сроком инкубационного периода желтой лихорадки 6 дней.

# Лихорадка Зика

# Лихорадка Зика

- Лихорадка Зика — острая зооантропонозная инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся лихорадкой, сыпью, способностью возбудителя проникать через плацентарный барьер и вызывать у плода тяжелое поражение ЦНС. Распространена в странах тропического и субтропического пояса.
- **Код по МКБ-10**
- A92.8 Другая уточненная комариная вирусная лихорадка.

# Этиология

- Возбудителем заболевания является вирус Зика (англ. Zika virus, ZIKV), относящийся к арбовирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus*. Структура вируса схожа со структурой других флавивирусов, имеет нуклеокапсид сферической формы диаметром около 50 нм с мембраной, являющейся гликопротеиновой оболочкой, поверхностные белки которой располагаются в икосаэдрической симметрии. Внутри нуклеокапсида находится одноцепочечная линейная РНК. Прикрепление вируса к цитоплазматическим клеточным мембранам и его проникновение внутрь клетки обусловлено наличием специального мембранного белка Е.
- Репликация вирусной РНК происходит в цитоплазме клеток-мишеней.
- Впервые вирус был выделен от макак-резус в лесу Зика (Уганда).

- По данным ВОЗ, в настоящее время вирус Зика распространен в тропических районах с большими популяциями комаров: в Африке, Южной и Центральной Америке, Южной Азии и Западной части Тихого океана. Завозные случаи зарегистрированы в ряде стран, в частности РФ. Все заболевшие вернулись из регионов, эндемичных по лихорадке Зика.
- Источник возбудителя — больные люди, здоровые вирусоносители, обезьяны, зараженные вирусом. От человека к человеку и от животных вирус передается посредством укуса комарами рода *Aedes* (*A. Aegypti* и *A. albopictus*). Наибольшую эпидемическую опасность представляет комар *A. Aegypti*, который распространен в тропических и субтропических районах. Комары инфицируются вирусом от зараженных людей и животных.
- Основным механизмом передачи возбудителя — трансмиссивный. Описаны случаи заражения половым путем, как при гетеро-, так и при гомосексуальных контактах, при переливании крови.
- Естественный резервуар вируса неизвестен.

# Патогенез

- Вирус поражает дермальные фибробласты, кератиноциты эпидермиса, незрелые дендритные клетки в месте внедрения, затем достигает ЛУ с последующим гематогенным распространением. За адгезию и проникновение вируса внутрь клеток-мишеней отвечает фосфатидилсериновый рецептор AXL, находящийся на поверхности иммунных клеток кожи. В этих клетках были обнаружены пораженные ядра в месте предполагаемого внедрения вируса. Повышение репликации вируса вызывает в клетках продукцию интерферона I типа и аутофагосом. Доказана высокая чувствительность вируса к ИФН I и II типа. На протяжении болезни отмечается стойкое повышение активности Т-клеток (в основном Th1, Th2, Th9 и Th17), выражающееся увеличением уровня соответствующих цитокинов с четким возрастанием к периоду реконвалесценции.
- Манифестация заболевания, по данным ВОЗ, происходит в 1 из 5 случаев заражения.

# Клиническая картина

- Инкубационный период неизвестен.
- Длительность болезни составляет от 2 до 7 сут. Чаще заболевание начинается с появления лихорадки, хотя в некоторых случаях может протекать на фоне нормотермии. Характерны головная боль, боли в мышцах и суставах, конъюнктивит. Обычно на 2–3-й день болезни на коже туловища, шеи, верхних и нижних конечностей (иногда включая ладони и стопы) появляется пятнистая или пятнисто-папулезная сыпь. Для элементов сыпи характерны нисходящая последовательность распространения, зуд. Сыпь может сохраняться от 2 до 14 дней. Часто отмечается конъюнктивит. В редких случаях заболевание может сопровождаться головокружением, ретроорбитальными болями, рвотой, диареей, болями в животе, отеками (чаще у беременных). В целом заболевание протекает доброкачественно. Известны случаи проявления заболевания изолированным конъюнктивитом. Особую опасность болезнь представляет для беременных в I триместре беременности, что обусловлено проникновением вируса через гематоплацентарный барьер с последующим развитием внутриутробной инфекции, приводящей к серьезной патологии развития плода (микроцефалия). Существуют данные о связи лихорадки Зика с развитием синдрома Гийена–Барре, а также различными аутоиммунными реакциями. РНК вируса Зика была обнаружена в эмбрионах после выкидышей, произошедших у инфицированных женщин. Имеется связь между вирусной инфекцией Зика и другими серьезными аномалиями головного мозга плода.

# Диагностика

- В связи с клиническим сходством с другими тропическими лихорадками клиническая диагностика малоинформативна.
- Для лабораторной диагностики лихорадки Зика методом выбора является ПЦР и выделение вируса из образцов крови (до 10-го дня с начала болезни), мочи и слюны (до 29-го дня с момента заражения), а также семенной жидкости на поздних сроках (более 30 дней после заражения). Серологическая диагностика малоинформативна в силу перекрестных реакций с другими флавивирусами, такими как вирус Денге, Западного Нила и желтой лихорадки.

## Лечение

- Этиотропная терапия не разработана. Рекомендовано симптоматическое лечение, соблюдение постельного режима, применение НПВС, обильное питье. При выраженном кожном зуде применяют антигистаминные препараты.

- **Профилактика** заключается в сокращении численности комаров путем уничтожения мест их выплода, использовании репеллентов, москитных сеток на дверях и окнах, противомоскитного полога для сна. Для размножения комарам рода *Aedes* требуется очень малое количество воды, поэтому нужно опорожнять сельскохозяйственные резервуары с водой (ведра, бочки, горшки для растений и т.д.). Большую роль играет санитарно-просветительская работа с населением. Особую осторожность следует соблюдать при поездках в эндемичные по заболеванию районы.
- Пациентов, зараженных вирусом Зика, и их половых партнеров (особенно беременных) необходимо информировать о риске половой передачи вируса Зика и безопасном половом поведении.
- В климатических условиях Российской Федерации риска распространения лихорадки Зика нет

# ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ

Лихорадка Денге (костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая болезнь) — острое трансмиссивное вирусное заболевание,

протекающее с лихорадкой, интоксикацией, миалгией, артралгией, сыпью и увеличением лимфатических узлов.

При некоторых вариантах лихорадки Денге развивается геморрагический синдром.

# АКТУАЛЬНОСТЬ

- Денге зарегистрирована в 125 странах планеты, а заболеваемость лихорадкой Денге за последние 50 лет возросла в 30 раз.
- В настоящее время риску заболевания подвергается около половины населения мира.
- ВОЗ: Ежегодно заражаются 390 миллионов человек (95%-ДИ 284–528 миллионов), из которых у 96 миллионов (67–136 миллионов) имеются клинические проявления.
- 1928 г. в Греции и Турции произошло несколько вспышек; тогда денге заболели более миллиона человек, около 1500 из которых умерли.
- Тяжелая денге (геморрагическая лихорадка денге) впервые распознана в 1950-х гг. во время эпидемий денге в Филиппинах и Таиланде.
- До 1970 году эпидемии тяжелой денге происходили лишь в 9 странах.
- В настоящее время болезнь является эндемической более чем для 100 стран Африки, Америки, Восточного Средиземноморья и Западной части Тихого океана.
- Самый высокий уровень заболеваемости регистрируется в Американском регионе, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана.
- В 2015 году в одной лишь Америке было зарегистрировано 2,35 миллиона случаев денге, 10 200 из которых были случаями тяжелой денге.
- Одна из ведущих причин госпитализации и смерти среди детей в этих регионах.

- Угроза возможной вспышки денге существует и в Европе.
- В 2010 году местная передача денге впервые зарегистрирована во Франции и Хорватии, а завезенные случаи заболевания были выявлены в трех других европейских странах.
- В 2012 году вспышка денге на островах Мадейра, Португалия - 2 000 случаев заболевания, а завезенные случаи заболевания были выявлены в 10 других странах Европы, помимо континентальной Португалии.
- Для 2015 году были характерны крупные вспышки денге во всем мире – в Филиппинах было зарегистрировано более 169 000 случаев заболевания, а в Малайзии – более 111 000 предполагаемых случаев денге, то есть число случаев заболевания возросло по сравнению с предыдущим годом на 59,5% и 16% соответственно.
- В одной лишь Бразилии в 2015 г. было зарегистрировано более 1,5 миллиона случаев заболевания, то есть примерно в 3 раза больше, чем в 2014 году.
- В 2015 г. в Дели, Индия, была зарегистрирована самая крупная вспышка за весь период с 2006 г. – более 15 000 случаев заболевания.
- Вспышка болезни произошла на острове Гавайи в штате Гавайи, Соединенные Штаты Америки, где в 2015 г. был зарегистрирован 181 случай заболевания, и передача инфекции продолжается в 2016 году.
- Ежегодно на территорию Европы, России завозится лихорадка денге. Описаны случаи завоза в Москву, С- Петербург, Омск, Новосибирск, Хабаровск и др.

# Лихорадка денге в регионах РФ

Год	Регион	Количество
2014	Свердловская область	1
2010	Воронежская область	1
2011	Ярославская область	2
2013	Томская область	4
2013	Челябинская область	4
2010-13	Санкт-Петербург	25
2012-13	Приморский край	18
2009-13	Москва	130
2011-14	Новосибирск	34
2012	Омск	1
2012-13	Хабаровск	15

**Заболевания, диагностируемые у путешественников  
(N=58.908) сеть GeoSentinel (44 сайта).**

<b>Диарея – 54,6%</b>	
Острая вирусная	23,1%
Острая бактериальная	11,8%
Острая паразитарная	5,4%
Неспецифическая	6,4%
Хроническая	5,9%
Синдром раздраженной кишки	2,0%

<b>Лихорадки, трансмиссивные инфекции – 20%</b>	
Системное лихорадочное заболевание	14,3%
Малярия	2,5%
Денге	2,4%
Риккетсиозы Лейшманиозы	0,8%

Беспокойство/усталость	2,7%
Инфекции мочевыделит. системы	1,6%
ЗППП (ВИЧ, сифилис, гонорея и др.)	1,1%

<b>Заболевания респираторной системы – 16,9%</b>	
ОРВИ	11,3%
Инфекции верхних дых. путей	4,6%
Пневмония	1,0%

# Лихорадка Денге – острая вирусная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя

- Основными переносчиками - комары *Aedes aegypti*. 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.
- Инфицированные люди - основные источники инфекции. Пациенты, уже инфицированные вирусом денге, могут передавать инфекцию (в течение 4-5 дней; максимум 12 дней после появления у них первых симптомов заболевания).
- Источником инфекции могут быть обезьяны и летучие мыши.
- 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.
- *Aedes albopictus*, второй по значимости переносчик денге в Азии, распространился в Северную Америку и Европу в результате международной торговли старыми шинами (которые являются средой размножения) и движения товаров (например, декоративного бамбука).
- *Ae. Albopictus* легко адаптируются к новой среде и поэтому могут выживать в более холодных районах Европы. Причинами их распространения являются толерантность к температурам ниже нуля, гибернация и способность укрываться в микросредах.

# Переносчики заболевания



*Ae. albopictus*



*Ae. aegypti*

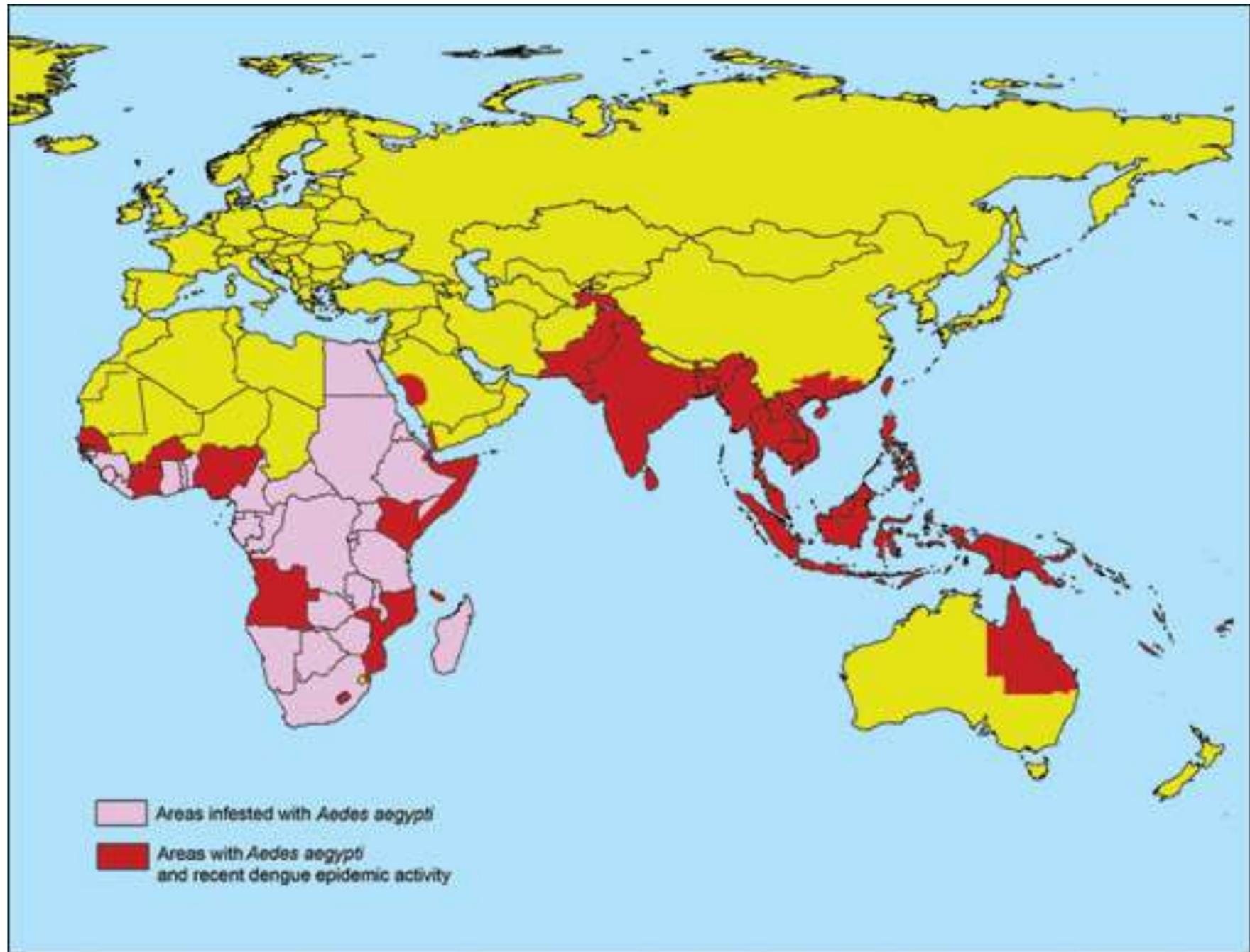
*Ae. polynesiensis*



*Ae. scutellaris*

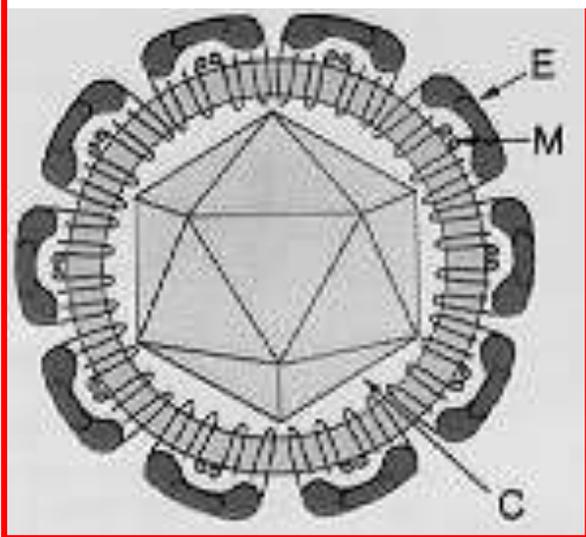


© 1999 Richard C. Russell



# Цикл Вирус ♦ Переносчики ♦ Жертвы

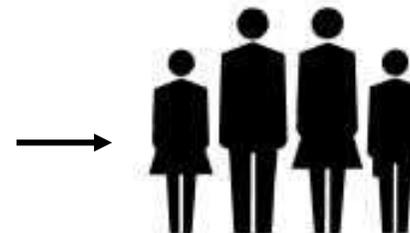
Флавивирус - возбудитель  
болезни



Комары и москиты -  
основные переносчики и  
промежуточные хозяева  
вируса



Из организма комара  
вирус попадает к  
людям



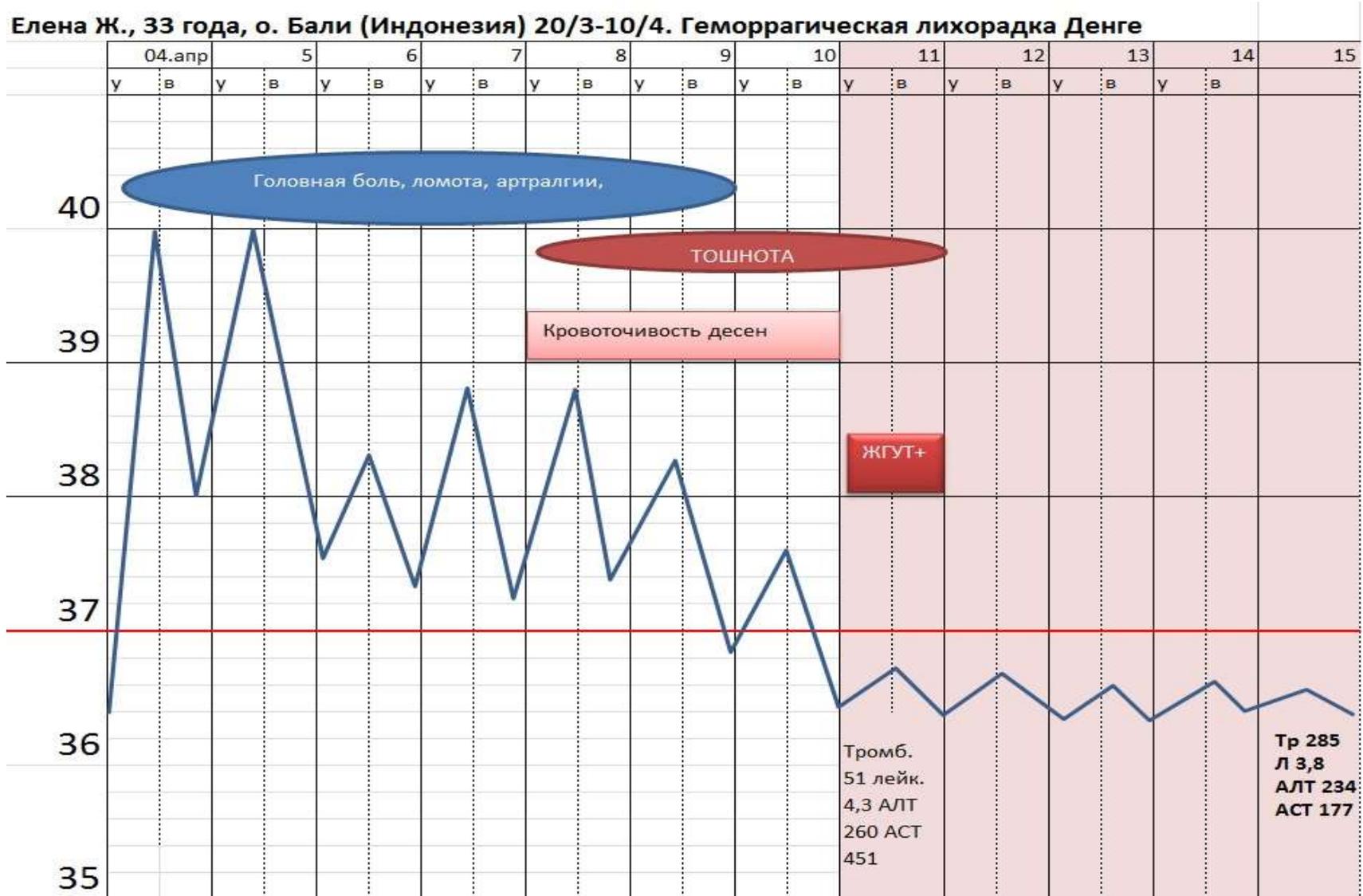
- Вирусы-возбудители лихорадки денге относятся к арбовирусам, семейства Togaviridae рода Flavivirus (арбовирусы антигенной группы В).
- 4 разных, но тесно связанных между собой серотипа вируса, вызывающих денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4).
- После выздоровления от инфекции, вызванной одним из этих серотипов, возникает пожизненный иммунитет к этому конкретному серотипу.
- Перекрестный иммунитет к другим серотипам после выздоровления бывает лишь частичным и временным.
- Последующие случаи инфицирования другими серотипами повышают риск развития тяжелой денге.
- Распространение инфекции непосредственно связано с количеством комаров, зараженных этим вирусом.

РАСПРОСТРАНЕНА В СТРАНАХ ТРОПИЧЕСКОГО И СУБТРОПИЧЕСКОГО ПОЯСА.  
РАЗЛИЧАЮТ ДВЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ: КЛАССИЧЕСКУЮ И ГЕМОМРАГИЧЕСКУЮ

**1) Классическая лихорадка денге:**

- высокая температура (40°C)
- + 2 из следующих симптомов: сильная головная боль, боль в области за глазами, мышечные и суставные боли, тошнота, рвота, увеличение лимфатических узлов или сыпь (пятнисто-папулезная или реже – геморрагическая, зудящая).
- Инкубационный период 3-14 дней.
- Продолжительность симптомов - 2-7 дней

# Лихорадка денге (данные А.Ф. Попова)







# Геморрагическая сыпь (петехии)



## 2. Геморрагическая лихорадка денге (шоковый синдром денге)

Тяжелая денге — это потенциально смертельное осложнение:

- ДВС-синдром
- Шок
- Дыхательная недостаточность, сильное кровотечение
- Настораживающие признаки появляются через 3-7 дней после первых симптомов наряду со снижением температуры (ниже 38°C/ 100°F) и включают сильные боли в области живота, неукротимую рвоту, учащенное дыхание, кровоточивость десен, усталость, возбужденность и наличие крови в рвотных массах, тромбоцитопения.
- Последующие 24-48 часов этой критической стадии могут быть летальными; необходим надлежащий медицинский уход для предотвращения развития осложнений и смерти.

Код по МКБ-10 A91

## Клинические проявления



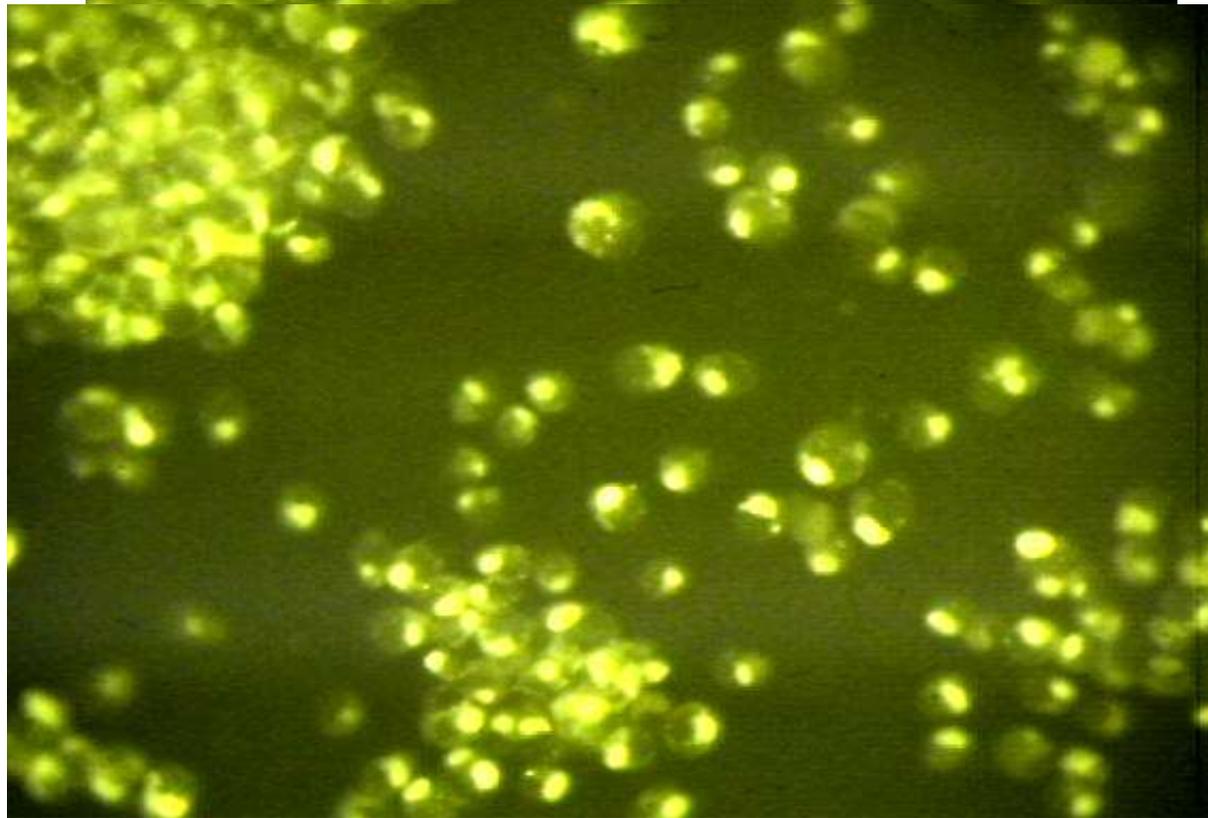
**Кровавая рвота ("vomito negro")  
у больных в период разгара  
лихорадки денге  
(Фото prof Eyskmans)**

## ВЕРИФИКАЦИЯ ДИАГНОЗА

- **Изоляция *Dengue virus*:**  
культура клеток комаров и др.  
+ МФА (метод флюоресцирующих антител)
- **ПЦР**
- **ИФА / ELISA** (anti-*Dengue*-IgM, затем  
anti-*Dengue*-IgG)
- **Позитивные эндотелий-тесты и критерии ИТШ**

# ИЗОЛЯЦИЯ DENGUE VIRUS, НИИЭМ, Владивосток

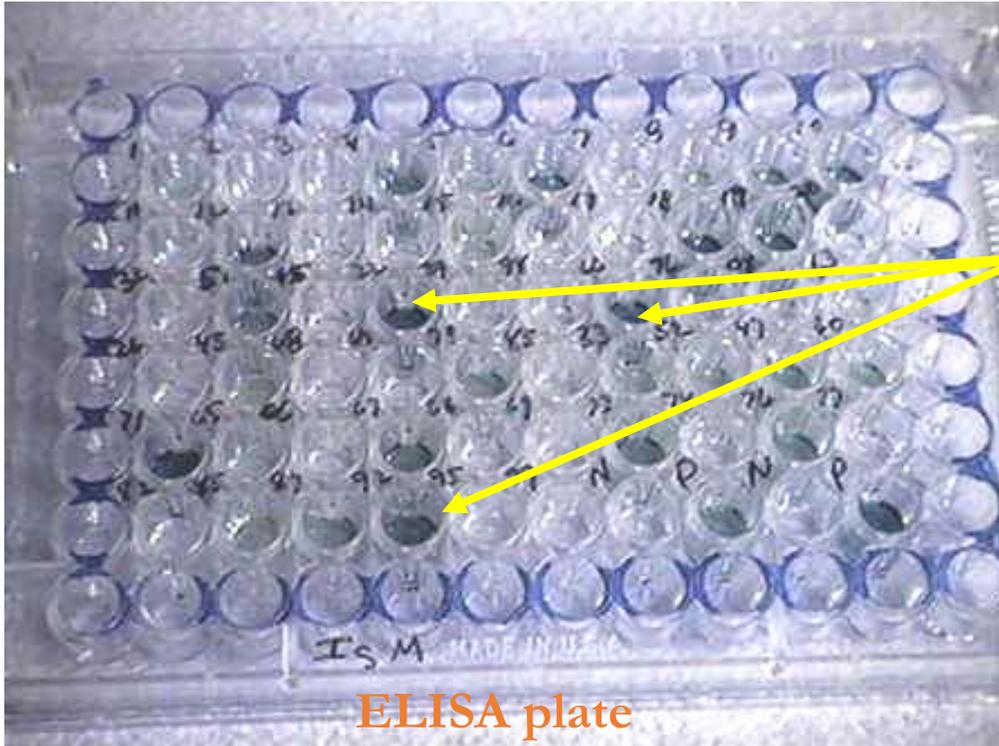
## Культура клеток мышей сосунков



**Позитивные результаты заражения культуры клеток кровью больного:  
флюоресценция клеток, инфицированных *Dengue virus***

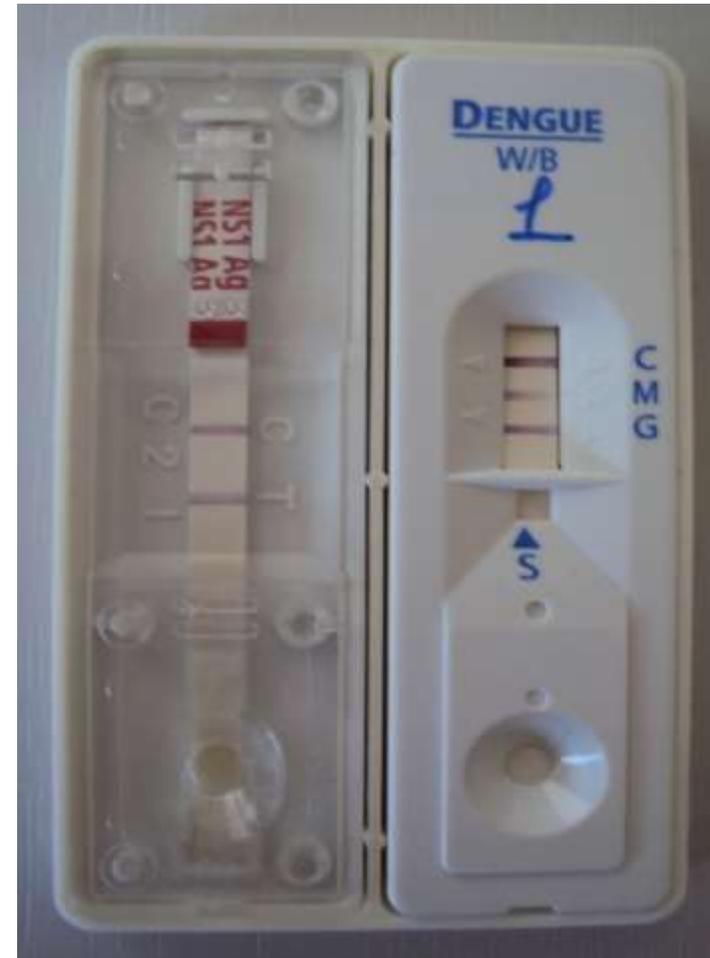
# СЕРОДИАГНОСТИКА ДЕНГЕ

## Метод ИФА/ELISA



Более интенсивная окраска лунки свидетельствует о более высоком уровне anti-*Dengue*-IgM в исследуемом образце сыворотки крови.

❖ **Иммунохроматография**  
обнаружение IgG и IgM к  
вирусу денге, NS1 антигена  
вируса денге (до 10 дня  
клинических проявлений) в  
сыворотке крови пациента



# Лечение

- Антивирусной терапии нет
- Глюкокортикостероиды не показаны
- Назначение ацетаминофена (но не салицилатов или ибупрофена, т.к. это ухудшает функцию тромбоцитов)
- Регидратация (пероральная и/или внутривенная) в зависимости от степени выраженности обезвоживания
- Профилактическое назначение тромбомассы стабильным пациентам с тромбоцитопенией не является необходимым
- При развитии кровотечения- переливание крови
- Свежезамороженная плазма при нарушении гемостаза

# Иммунизация

- В конце 2015 г. – начале 2016 г. в ряде стран была зарегистрирована первая вакцина против денге - Dengvaxia (CYD-TDV) компании Sanofi Pasteur – для использования среди людей в возрасте 9-45 лет, проживающих в эндемических районах.
- В разработке других вакцин против денге/тяжелой денге был достигнут значительный прогресс. 3 четырехвалентные живые аттенуированные вакцины находятся в процессе разработки на II и III этапах клинических испытаний и еще 3 других вакцины (на основе субъединичных, ДНК- и очищенных инактивированных вирусных платформ) находятся на более ранних стадиях клинической разработки.

# Профилактика и контроль

В настоящее время единственным способом контроля или предотвращения передачи вируса денге является борьба с комарами-переносчиками с помощью следующих мер:

- 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.

# Болезнь, вызванная вирусом Марбург

# Болезнь, вызванная вирусом Марбург

- **Болезнь, вызванная вирусом Марбург**, или **лихорадка Марбург** (*Marburg virus disease*) — зоонозная природно-очаговая вирусная инфекционная болезнь с различными механизмами заражения возбудителем. Проявляется лихорадкой, интоксикацией, выраженными признаками универсального капилляротоксикоза, тяжелым течением и высокой летальностью.
- **Краткие исторические сведения.** Первые случаи ранее неизвестной болезни с геморрагическими проявлениями зарегистрированы в г. Марбурге (Германия), когда в научно-исследовательском институте в августе–сентябре 1967 г. внезапно заболел 31 человек, семеро вскоре погибли. Одновременно заболевания со сходной клинической картиной отмечены у сотрудников института Пауля Эрлиха во Франкфурте-на-Майне (Германия) и Белграде (бывшая Югославия). Практически все заболевания возникли в результате контакта с тканями обезьян, которые поступили из одного района на северо-западе Уганды.
- В том же году доктором R. Siegert был выделен возбудитель новой болезни, получивший название «вирус Марбург» (по названию города, где впервые зарегистрированы случаи заражения), а само заболевание назвали «лихорадка Марбург». Дальнейшие исследования позволили установить, что лихорадка Марбург является эндемичным заболеванием для стран Центральной и Восточной Африки.

- **Этиология.** Возбудитель — РНК-геномный вирус *Marburg* рода *Filovirus* семейства *Filoviridae*. В настоящее время известно 4 серологических варианта вируса Марбург, который генетически близок к вирусу Эбола. Вирус размножается в комарах *Aedes aegypti*, не патогенен для мышей, но у обезьян вызывает заболевание, по клинической картине напоминающее геморрагическую лихорадку Марбург у человека. Как и вирус Эбола, он термостабилен, чувствителен к этанолу (Этиловому спирту), хлороформу, обладает средней устойчивостью к факторам внешней среды. Вирус пассируют *in vitro* в перевиваемых культурах клеток почки зеленой мартышки (*vero*) и *in vivo* на морских свинках.

# Резервуар и источники инфекции.

- Природный резервуар и источники инфекции до конца не установлены. В качестве наиболее вероятных носителей вируса Марбург, как и вируса Эбола, рассматривают различные виды летучих мышей и крыланов. Описаны случаи заболевания людей лихорадкой Марбург при посещении пещер, шахт, заселенных рукокрылыми. Многочисленные исследования летучих мышей и крыланов, отловленных в местах заражения вирусом Марбург на территории Демократической Республики Конго, Кении, Уганды, а также в Республике Конго и Габоне, позволили подтвердить данное предположение.

# Период заразительности.

- Больной человек становится источником инфекции и представляет опасность для окружающих лиц в течение всего периода клинических проявлений болезни, а также в период реконвалесценции. Вопрос заразности больного в инкубационный период спорный. Не исключена такая возможность в конце инкубации, когда вирус уже присутствует в крови больного.
- Кроме крови, вирус Марбург содержится и в других биологических жидкостях организма (слюна, носоглоточная слизь, слезная жидкость, моча, фекалии, сперма, рвотные массы и др.). По мере нарастания симптомов заболевания вероятность заражения при контакте с пациентом увеличивается. Наибольшую опасность для окружающих больные представляют в острую фазу заболевания при тяжелом клиническом течении, сопровождающемся высокой вирусемией.
- Продолжительность стадии реконвалесценции не установлена. Существуют данные о сохранении вируса в сперме и слезной жидкости реконвалесцентов в течение 3 мес. при отсутствии каких-нибудь симптомов. Описан случай заражения от реконвалесцента на 80-й день от начала болезни.

# Механизм заражения.

- Входными воротами инфекции являются поврежденные участки кожи и слизистые оболочки.
- Контактный механизм заражения человека от животных.
- Предполагают возможность заражения от естественного резервуара (летучих мышей, крыланов) в результате реализации аэрозольного механизма.
- От человека к человеку передача инфекции может произойти посредством контактного и артифициального (искусственного) механизма. Передача вируса Марбург аэрозольным механизмом документально не подтверждена. Ряд авторов оценивает риск инфицирования человека аспирационным механизмом как низкий. В экспериментальных условиях доказана возможность заражения вирусом Марбург приматов посредством аэрозольного механизма с развитием тяжелых клинических проявлений болезни и 100% летальностью.

# Пути и факторы передачи.

- Основное значение при передаче вируса Марбург имеет контакт человека с инфицированным материалом — кровью и выделениями инфицированного животного и человека (моча, слюна, слизь носоглотки, сперма и др.), предметами и объектами внешней среды, контаминированными возбудителем, тканями и органами умершего человека и животного. Контактный механизм заражения инфекции от животного к человеку реализуется:
- при прямом контакте с инфицированными летучими мышами и крыланами и их выделениями, уходе за больными приматами, лечении, заборе клинического материала для исследования и работе с ним;
- через предметы и объекты окружающей среды, контаминированные кровью и другими выделениями инфицированных животных.

- Не исключают воздушно-пылевой и -капельный путь заражения инфекции при посещении мест естественного обитания летучих мышей и крыланов и вдыхании воздуха с взвешенными частицами фекалий и других выделений рукокрылых, содержащих вирус.
- Контактный механизм заражения инфекции от человека к человеку также реализуется путем прямого контакта и через объекты окружающей среды. Прямой контактный путь заражения сопряжен с контактом с кровью и выделениями больного при осуществлении ухода за ним, оказании медицинской помощи, заборе клинического материала, проведении общеклинических и диагностических исследований.
- Артифициальный способ заражения характеризуется различными вариантами парентерального пути — гемотрансфузионным, инъекционным, ассоциированным с инвазивными процедурами, операциями и др. Фактором заражения может стать многократный медицинский инструментарий, контаминированный вирусом. Высокий риск инфицирования имеет медицинский персонал, оказывающий медицинскую помощь больному. Передача инфекции через загрязненное оборудование для инъекций или в результате укола иглой приводит к развитию наиболее тяжелых форм болезни.
- В эндемичных по лихорадке Марбург странах возможна передача вируса от матери ребенку через грудное молоко. Однако документально данный путь заражения не был подтвержден.

- **Инкубационный период** составляет от 2 до 21 дня, в среднем 5–9 дней.
- **Формы инфекции.** По характеру клинического течения болезни выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую форму. Четкие критерии тяжести течения болезни отсутствуют.
- **Восприимчивость и иммунитет.** Восприимчивость к инфекции высокая, не зависящая от пола и возраста. В результате перенесенного заболевания формируется относительно стойкий адаптивный постинфекционный иммунитет. Продолжительность иммунного ответа не установлена.

- В качестве специфических методов исследования применяют прямую электронную микроскопию крови больных и биоптатов органов или с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции. Осуществляют серологические исследования — реакция непрямой иммунофлюоресценции, ИФА, постановка РСК, радиоиммунологический анализ, иммуноблоттинг. В качестве экспресс-метода применяют ПЦР на выявление РНК вируса. Возможно также выделение вируса из крови, носоглоточной слизи, мочи больного путем заражения культур клеток (*vero*), применение биологических методов.

- Для лихорадки Марбург характерна эндемичность. Спорадическая и вспышечная заболеваемость болезнью, вызванной вирусом Марбург, в настоящее время зарегистрирована в ряде стран Центральной и Восточной экваториальной Африки, а также на юге континента — в Уганде, Демократической Республике Конго, Кении, Зимбабве, ЮАР и Анголе. К территориям, где существует риск заражения инфекцией, отнесены 27 стран Африканского региона с населением более 105 млн человек.
- Впервые вспышки лихорадки Марбург отмечены в 1967 г. в Марбурге, Франкфурте-на-Майне (Германия) и Белграде (бывшая Югославия). Источником инфекции стали африканские зеленые мартышки (*Cercopithecus aethiops*), завезенные в исследовательские лаборатории из северо-западной части Уганды. Случаи заболевания возникли у сотрудников лабораторий, работавших с кровью, тканями или культурами клеток обезьян, а также у персонала, осуществляющего непосредственный уход за животными. Вторичные случаи заражения зарегистрированы среди медицинских работников и родственников заболевших. Общее количество инфицированных вирусом Марбург — 31 человек, 7 из которых умерли.

- В природных условиях первый случай заражения вирусом Марбург отмечен в 1975 г. Заболевание с летальным исходом возникло у туриста из ЮАР после путешествия по северо-восточному району Зимбабве. Инфекционная болезнь была передана спутнице путешественника и медицинской сестре. Обе заболевших выздоровели.
- Крупнейшая из известных в настоящее время эпидемических вспышек лихорадки Марбург произошла с октября 2004 г. по август 2005 г. в северо-восточной части Анголы. Эпицентром вспышки стала провинция Уиге. Зарегистрировано 374 возможных случая заболевания, из которых 323 человека умерли (летальность 88%). Источник инфекции не установлен. Особенность этой вспышки — значительное число нозокомиальных случаев инфицирования, связанных с нарушением санитарно-противоэпидемического режима в медицинском учреждении. Кроме того, это первая вспышка, возникшая в городских условиях. В период вспышки было зарегистрировано большое число заболеваний среди детей (75%) и женщин, осуществляющих уход за ними.

- **Профилактические мероприятия.** Болезнь, вызванная вирусом Марбург, относят к инфекционным болезням, представленным в Приложении 2 ММСП (2005), как способные вызвать ЧС в области общественного здравоохранения международного значения.
- Специфическая профилактика болезни, вызванной вирусом Марбург не разработана. Перспективные направления разработки защитных препаратов в отношении лихорадки Марбург — создание вакцин на основе РНК-репликонов (главным образом  $\alpha$ -вирусов) и векторных рекомбинантных вакцин, где в качестве вектора используют аденовирус, вирус везикулярного стоматита.

# Лихорадка Западного Нила

# Лихорадка Западного Нила

- **Лихорадка Западного Нила (энцефалит Западного Нила)** - острая вирусная зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя. Характеризуется острым началом, выраженным лихорадочно-интоксикационным синдромом и частым поражением ЦНС.

# Возбудитель

- Вирус ЛЗН - одноцепочечный РНК-содержащий вирус рода *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Относится к арбовирусам, обладает выраженной изменчивостью фрагментов генома, ответственных за антигенные свойства и вирулентность вируса. За последние 20 лет распространились штаммы вируса с высокой вирулентностью («новые» штаммы). В окружающей среде вирус неустойчив.

- ЛЗН в прошлом была распространена в Центральной Африке, странах Средиземноморья. В настоящее время ареал её распространения резко увеличился и охватывает страны Северной и Южной Америки, Юго-Западной Азии, большинство стран Европы, южные регионы Российской Федерации (Волгоградская и Астраханская области, Краснодарский и Ставропольский края, где выявляют до 500 случаев ЛЗН в год).
- Источник вируса - многие перелётные птицы водно-околоводного комплекса,
- Механизм передачи - трансмиссивный, переносчики - комары многих видов (*Culex*, *Aedes*, *Anopheles* и др.).
- Человек высоко восприимчив к вирусу ЛЗН, но преобладают стёртые случаи болезни и бессимптомная инфекция, формирующие индивидуальный и популяционный иммунитет. Постинфекционный иммунитет напряжённый и длительный. В тропических странах случаи заболевания регистрируются в течение всего года, в странах с умеренным климатом, включая РФ, - в июле-сентябре.

- Резервуар вируса в природе - птицы водно-околоводного комплекса, переносчик - комары, в первую очередь орнитофильные комары рода *Culex*. Между ними происходит циркуляция вируса в природе, они определяют возможный ареал распространения ЛЗН - от экваториальной зоны до регионов с умеренным климатом. В настоящее время вирус ЛЗН выделен более чем от 40 видов комаров, входящих не только в род *Culex*, но и в роды *Aedes*, *Anopheles* и др. Значение конкретных видов комаров в эпидемическом процессе, протекающем на определённой территории, не выяснено. Работами российских ученых установлена заражённость аргасовых и иксодовых клещей в природных очагах ЛЗН.
- Дополнительную роль в сохранении и распространении вируса могут играть синантропные птицы. Вспышка ЛЗН в 1999 г. в Нью-Йорке сопровождалась массовым падежом ворон и гибелью экзотических птиц в зоопарке; в 2000-2005 гг. эпизоотия распространилась на всю территорию США. Эпидемии в Израиле в 2000 г. предшествовала эпизоотия в 1998-2000 гг. среди гусей на фермах. Около 40% домашних птиц в районе Бухареста осенью 1996 г. имели антитела к вирусу ЛЗН. Вместе с "городскими" орнитофильными и антропофильными комарами домашние и городские птицы могут формировать так называемый городской, или антропургический очаг ЛЗН.
- Описаны заболевания млекопитающих, в частности эпизоотии лошадей (от десятков до сотен случаев).
- В связи с высоким уровнем заболеваемости ЛЗН в США в 2002-2005 гг. отмечали случаи заражения ЛЗН реципиентов крови и органов.

- Восприимчивость человека к ЛЗН, по-видимому, высокая, преобладает субклиническое течение инфекции. Перенесённая болезнь оставляет после себя выраженный иммунитет. Об этом свидетельствует тот факт, что в гиперэндемичных регионах (Египет) болеют дети младших возрастных групп, а антитела обнаруживают более чем у 50% населения, в то время как в странах из гипоэндемичных областей уровень популяционного иммунитета ниже 10% и болеют преимущественно взрослые, в частности, в южных регионах России (Волгоградская и Астраханская области, Краснодарский и Ставропольский край).

- **ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА**

- Патогенез изучен мало. Известно, что вирус из места внедрения распространяется гематогенно. Вирусемия кратковременна. Репликация вируса ЛЗН происходит в цитоплазме клеток. Вирус поражает эндотелий сосудов, способен проникать через гематоэнцефалический барьер и вызывать серозное воспаление оболочек мозга и поражение вещества головного мозга, приводящее к гибели нейроцитов. Основные причины смерти - отёк-набухание головного мозга и поражение жизненно важных центров продолговатого мозга.

- **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ**

- Инкубационный период длится от 2 до 21 дня (чаще 3-8 дней). Болезнь начинается остро, с озноба, миалгии, головной боли, тошноты, иногда рвоты. Температура тела в течение нескольких часов повышается до 38-40 °С и выше.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

В зависимости от клинических особенностей выделяют следующие формы болезни:

- субклиническую;
- гриппоподобную;
- гриппоподобную с нейротоксикозом;
- менингеальную;
- менингоэнцефалитическую.

*Лабораторное подтверждение диагноза:*

- обнаружение методом ИФА в крови специфических IgM-антител или нарастание титра IgG-антител в 4 раза в парных сыворотках, взятых в остром периоде болезни и через 7-10 дней;
- обнаружение РНК вируса ЛЗН в СМЖ, иногда в крови, методом ПЦР.

**Мероприятия в очаге ЛЗН не регламентированы.**

## **ПРОФИЛАКТИКА**

Борьба с комарами и защита от их укусов.