



ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



Лихорадка денге

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией
и тропической медициной
К.м.н. Кувшинова Т.Д.

г. Волгоград, 2025

Определение



Лихорадка денге (костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка жирафов, пятидневная лихорадка, семидневная лихорадка, финиковая болезнь) – *острая вирусная инфекция, передающаяся трансмиссивно и протекающая в двух формах:*

Классическая лихорадка денге (DF), имеющая благоприятный прогноз и развивающаяся при первичном инфицировании;

Геморрагическая/шоковая лихорадка денге (DHF/DSS), которая развивается при повторном инфицировании другим серотипом вируса иммунных лиц.

- Многие случаи инфицирования денге протекают бессимптомно или с легкими симптомами, однако в отдельных случаях вирус может вызывать более тяжелое течение болезни и даже приводить к смерти.

- **Лихорадка денге** (костоломная лихорадка, суставная лихорадка, лихорадка денди) – это вирусное трансмиссивное заболевание, передающееся комарами и характеризующееся лихорадкой, миалгией и артралгией, сыпью, лейкопенией и лимфаденопатией.

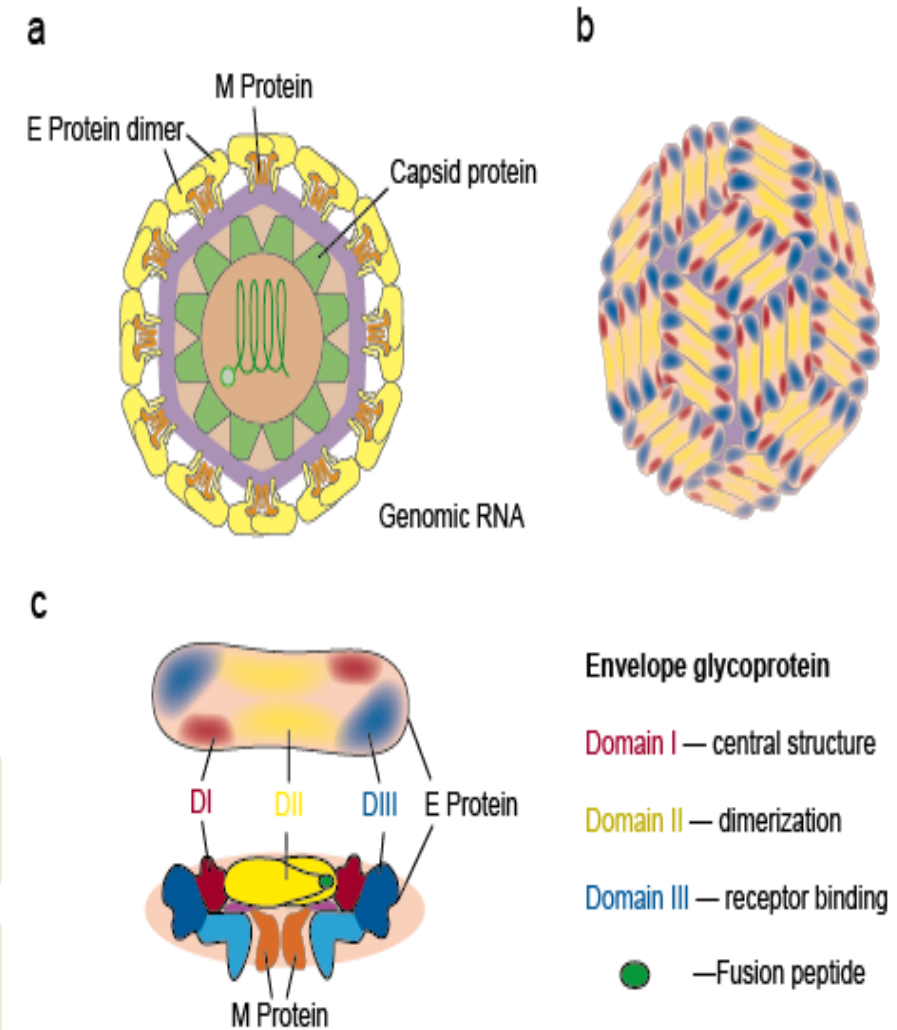
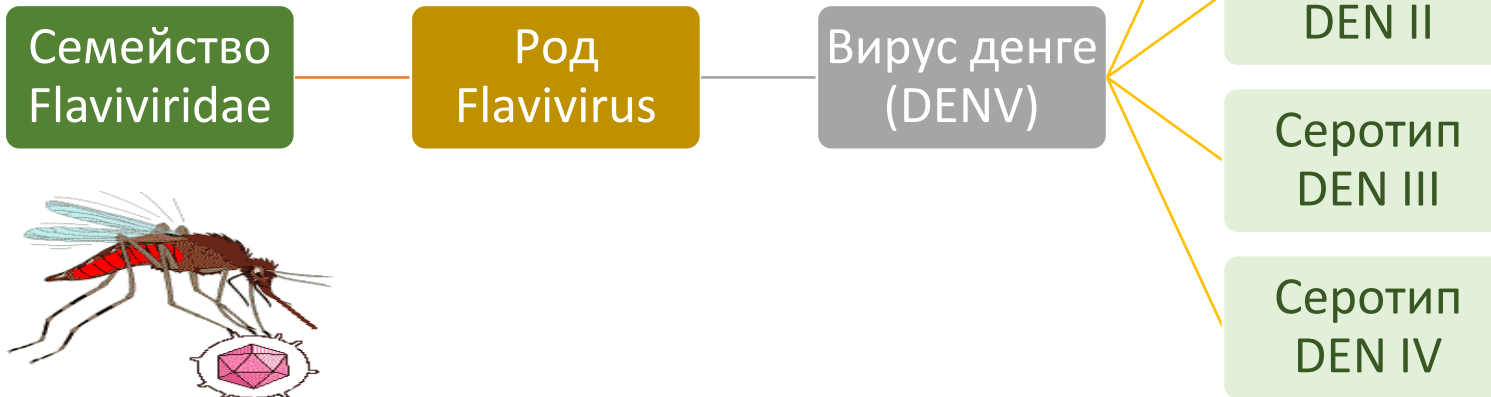
- **Геморрагическая лихорадка денге ГЛД** (Филиппинская, Тайская или Сингапурская геморрагическая лихорадка, инфекционная тромбоцитопеническая пурпура) – это осложнение лихорадки денге, характеризующееся нарушениями в системе гемостаза, увеличением проницаемости капилляров и развитием шокового синдрома денге.

В 2024 г. в РФ отмечен рост (в 1,7 раза) заболеваемости лихорадки денге, носящий завозной характер.

Всего 282 случая (в 2023 г. – 162). Больше всего случаев зарегистрировано в Москве (91), Республике Татарстан (27) и г. Санкт-Петербург (25).

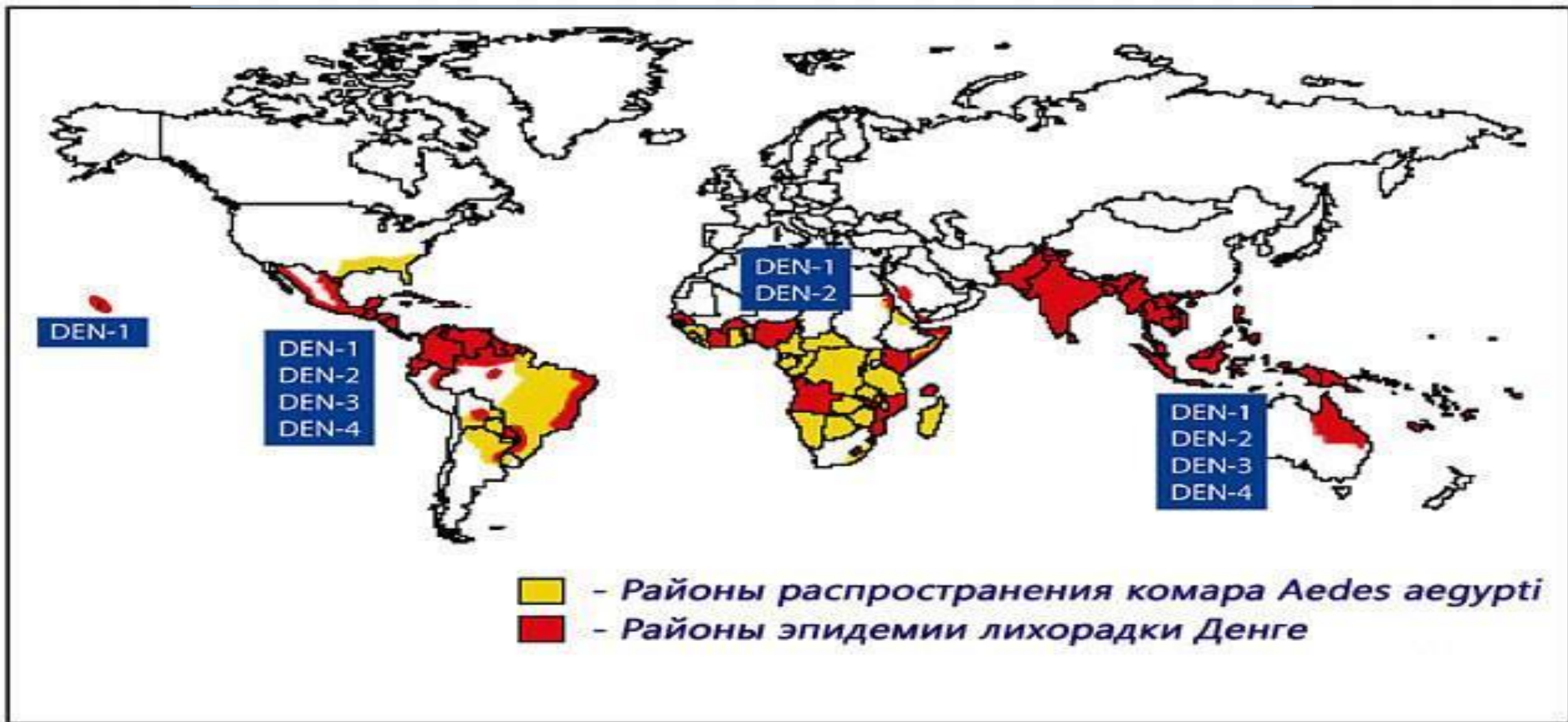
Этиология

Возбудитель денге (*DENV*) относится к арбовирусам. РНК вируса кодирует три структурных белка: капсидный белок (С), предшественник мембраны/мембранный белок (*PrM/M*) и белок оболочки (Е). Описаны семь неструктурных белков (*NS*) *DENV*: *NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A- NS4B-NS5*, ответственных за вирусную репликацию и играющих важную роль в патогенезе болезни.



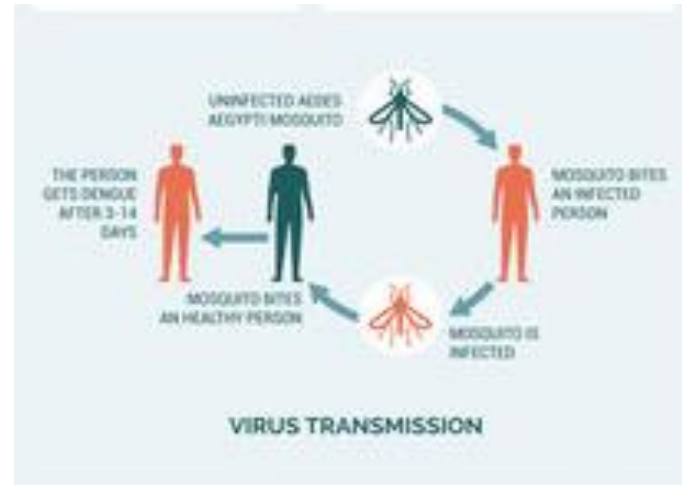
Вирус инактивируется кипячением и обычными дезинфектантами.

Географическое распространение серотипов вируса денге



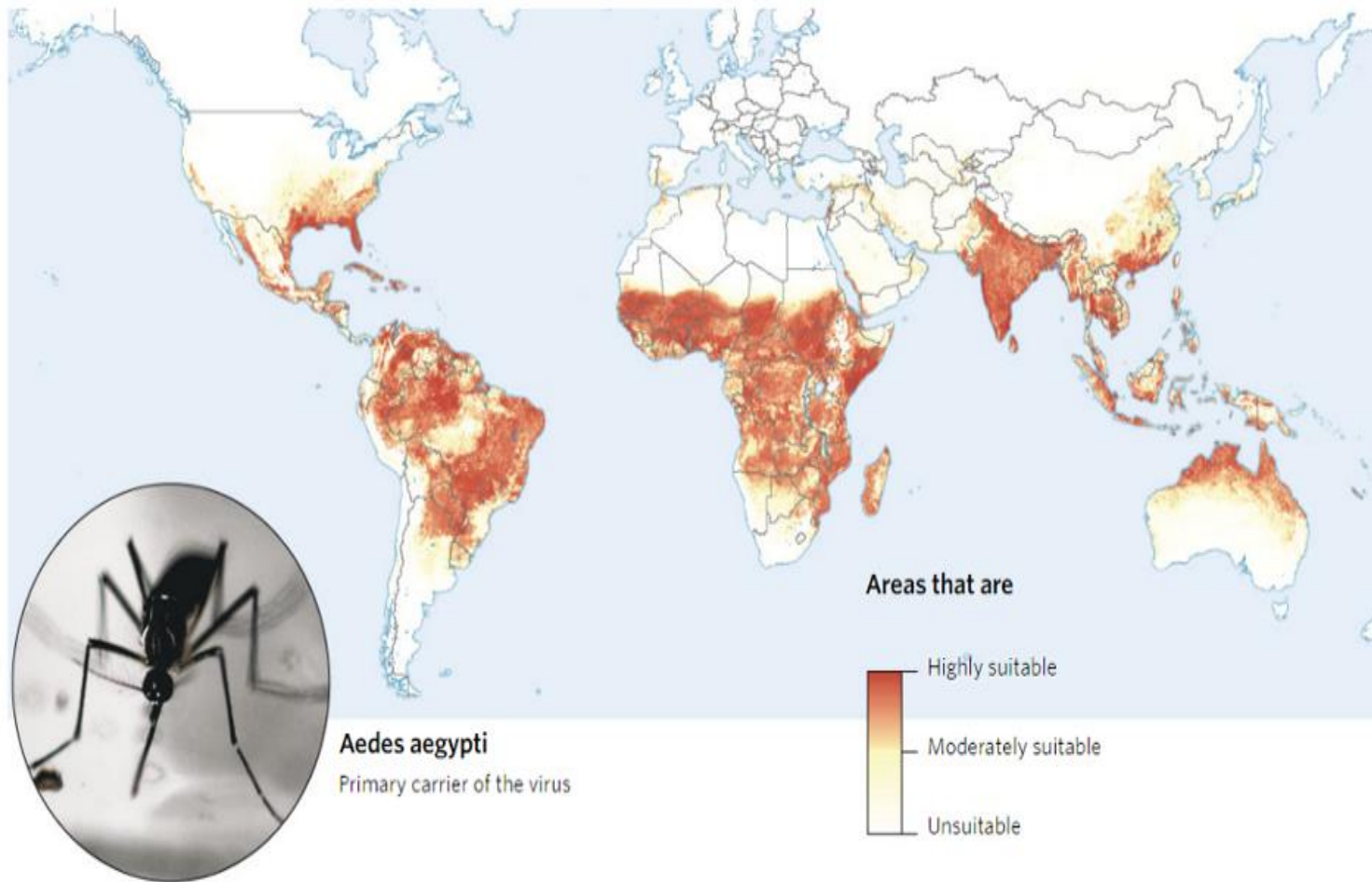
Эпидемиология

- Рост заболеваемости денге за последние десятилетия во всем мире: по данным ВОЗ, число случаев увеличилось с 505 430 в 2000 г. до 5,2 млн в 2019 г.
- У подавляющего большинства зараженных инфекция протекает бессимптомно или в легкой форме и без обращения за медицинской помощью, и поэтому реально происходящие случаи заболевания регистрируются не в полной мере. Кроме того, часто денге принимают за другие лихорадки.
- Наибольшее количество новых случаев денге было зарегистрировано в 2023 г. в более чем 80 странах всех регионов ВОЗ: был зарегистрирован исторический рекорд на уровне 6,5 млн случаев и более 7300 случаев смерти от причин, связанных с денге.



- ✓ Источник инфекции – обезьяна, больной человек
- ✓ Переносчики – комары рода Aedes (A. aegypti, A. albopictus и др.)
- ✓ Восприимчивость – чрезвычайно высокая (заражение происходит даже при однократном укусе)
- ✓ Заболеваемость увеличивается после сезона дождей, когда возрастает численность переносчика.

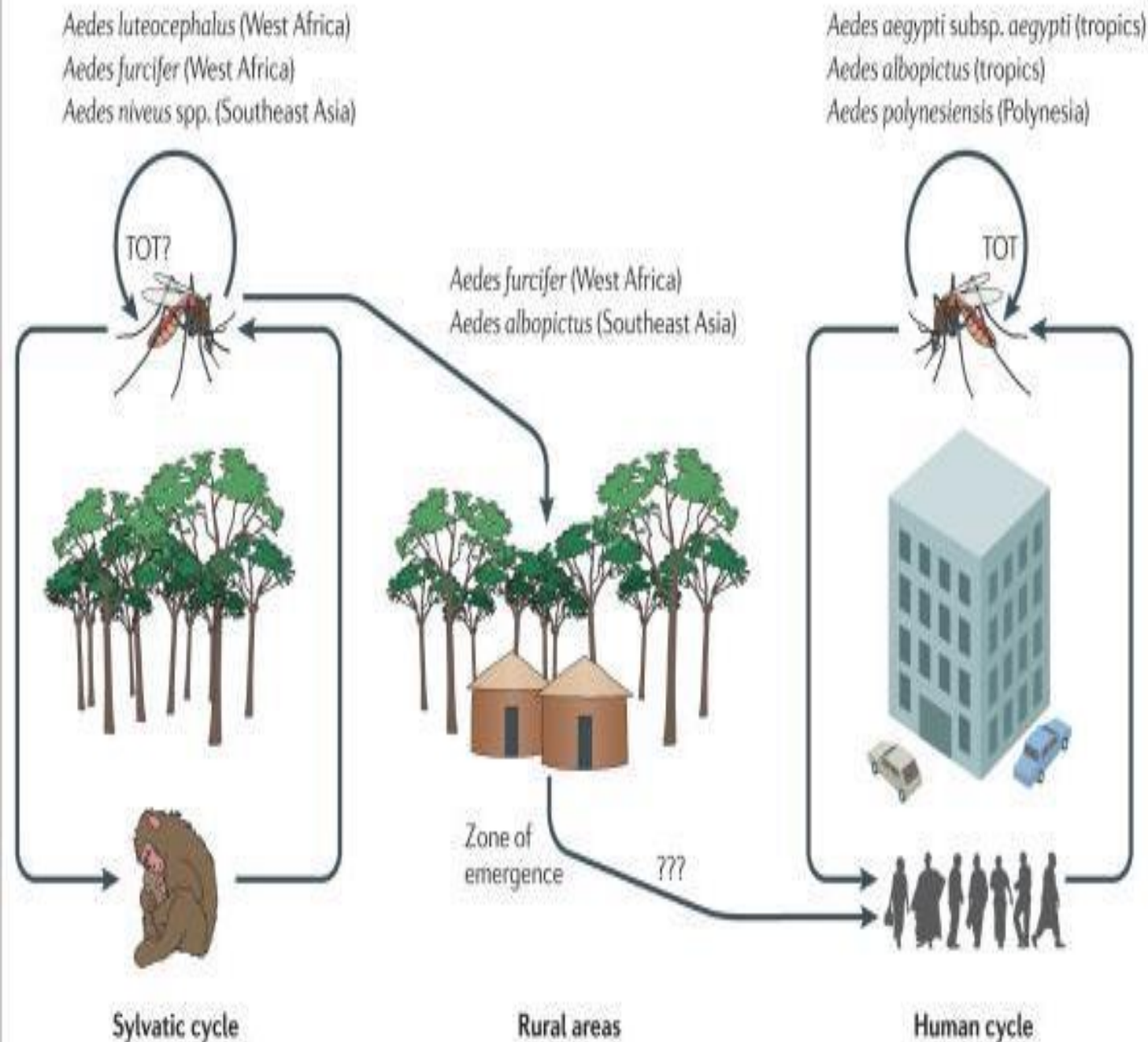
Ареал распространения



- В настоящее время денге является эндемическим заболеванием в 128 странах регионов ВОЗ для Африки, Америки, Восточного Средиземноморья, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана.
- Им наиболее затронуты регионы стран Америки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана, причем около 70% глобального бремени болезни приходится на Азию.
- При этом денге проникает в новые районы Европы, Восточного Средиземноморья и Южной Америки.

Эпидемиология

- Имеется 3 варианта природной циркуляции вируса денге:
 - 1) в джунглях между обезьянами через зоофильных комаров;
 - 2) в сельских очагах на границе с дикой природой – через комаров, способных питаться как на животных, так и на людях;
 - 3) в городских условиях между людьми через антропофильных комаров с формированием стойких антропонозных очагов.
- Человек заразен с последнего дня инкубационного периода и в течение первых 3 – 5 дней болезни.

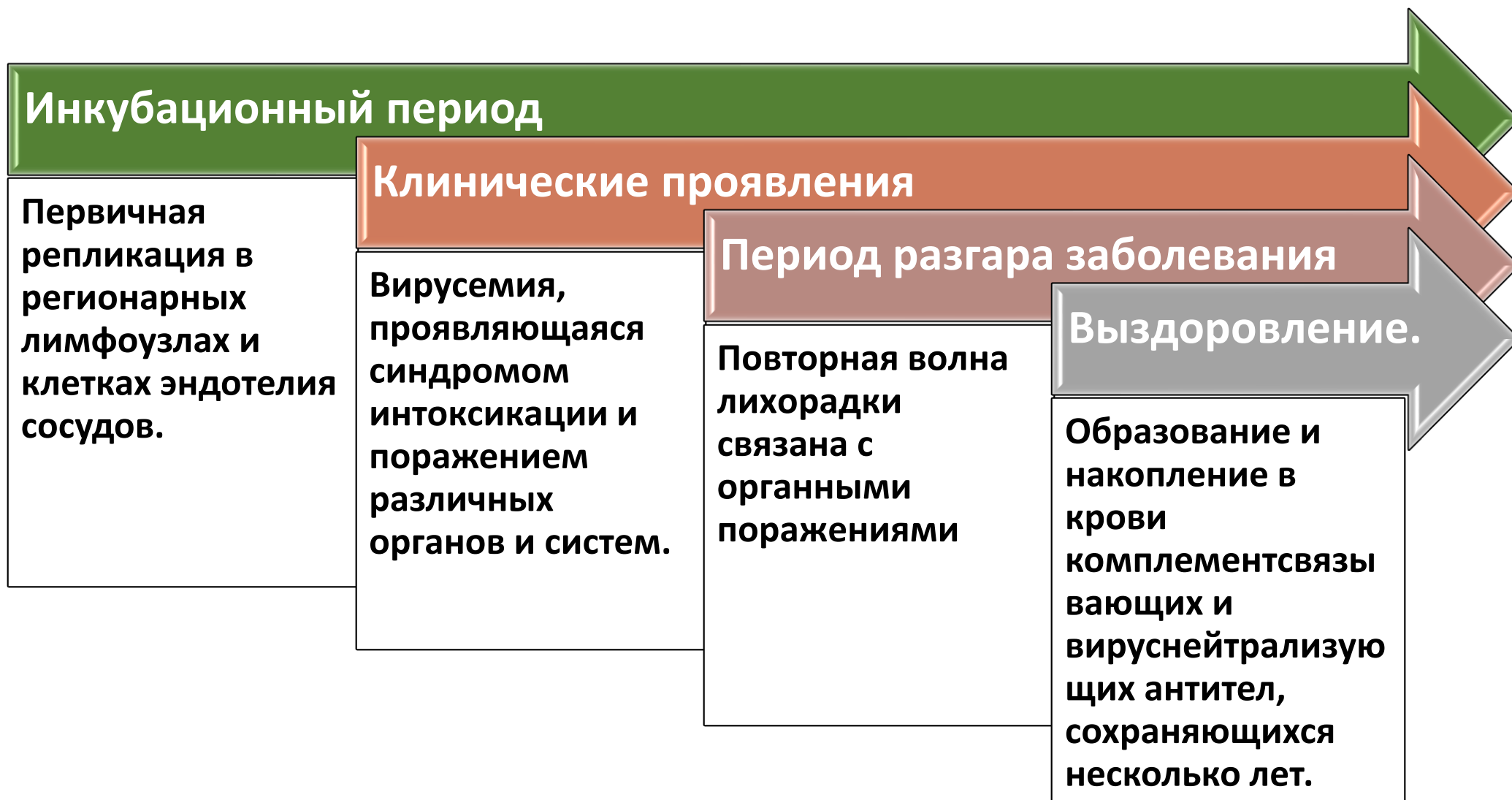


Эпидемиология

- Чаще болеют:
 - классическая лихорадка денге
 - местные дети
 - приезжие любого возраста и пола
 - геморрагическая/шоковая форма денге
 - дети до года (есть пассивный иммунитет от матери)
 - дети 3-4 лет (переболевшие классической ЛД, вызванной другим серотипом, особенно DEN II)
- Постинфекционный иммунитет – *пожизненный типоспецифический. Перекрестный иммунитет – 1-3 года*



Патогенез: Классическая лихорадка денге



Патогенез: Геморрагическая лихорадка денге

Недостаточно изучен. Первичная репликация происходит не только в лимфоузлах и эндотелиальных клетках, но и в моноцитах и макрофагах. Генетические и структурные различия *DENV*, способствующие вирусной изменчивости, ответственны за развитие тяжелой денге. Мутации в белках *E* и *NS3* усиливают репликацию и вирулентность *DENV*.

Находящиеся в крови IgG связываются с рецепторами мембраны моноцитов и макрофагов, обеспечивая активное проникновение вируса в клетку. Ведущая роль в патогенезе ГЛД принадлежит иммунологическим факторам: адаптивному иммунному ответу, медиаторам воспаления и аутоиммунитету.

Массивная репликация вируса и высвобождение вирусных антигенов способствуют развитию генерализованной воспалительной реакции. Критический период лихорадки денге наблюдается в период снижения вирусной нагрузки.

Повышается проницаемость сосудов → плазморея в интерстиций со снижением ОЦК; развивается коагулопатия потребления -> расстройства микроциркуляции, гипоксия.

Классификация

По клиническому течению

Классическая лихорадка
денге (DF)

Геморрагическая/шоковая
лихорадка денге (DHF/DSS)

По МКБ-10

A97 Лихорадка
денге

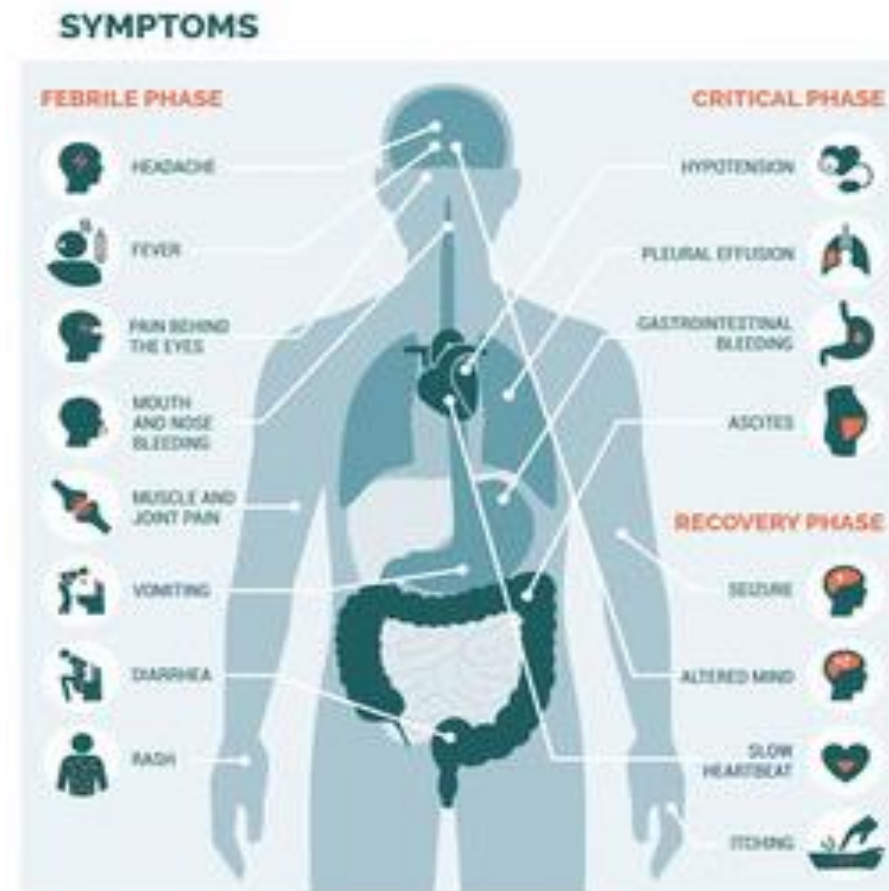
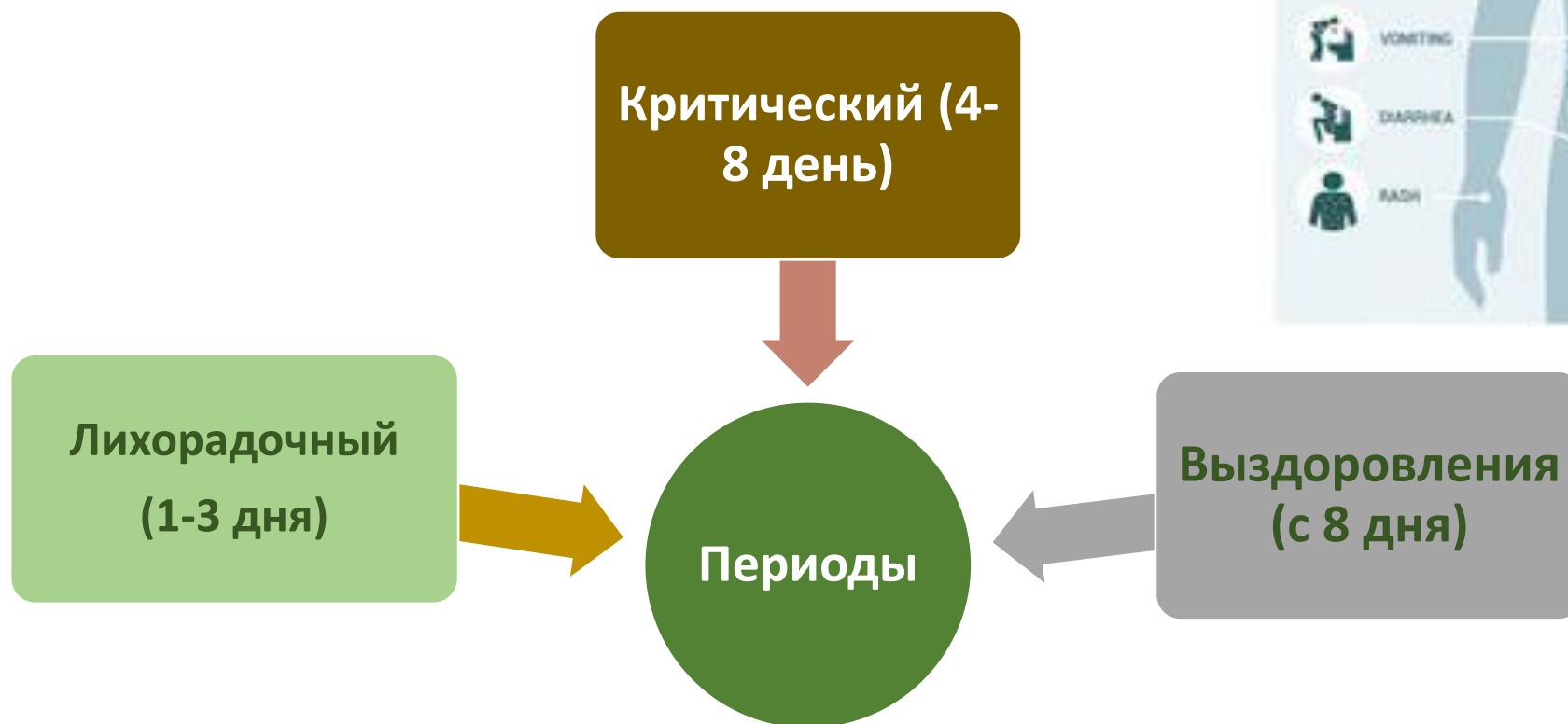
A97.0. Денге без
клинических
проявлений

A97.1. Денге с
клиническими
проявлениями

A97.2. Тяжелая
лихорадка
денге

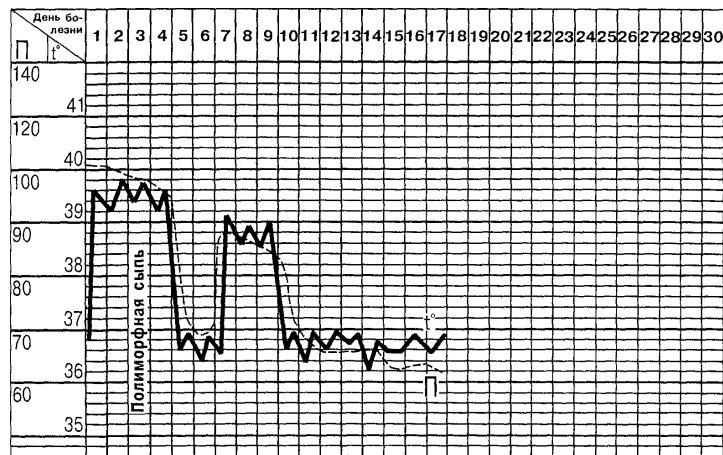
Клиническая картина

Инкубационный период лихорадки
денге 3–15 дней (чаще 5–8 дней)



Классическая лихорадка денге

- Развивается в результате первичного инфицирования вирусом денге независимо от серотипа.
- Острое начало
- Двухволновая лихорадка (типична двугорбая «седловидная» температурная кривая):
 - ✓ Первая волна 3-4 дня
 - ✓ Период апирексии 1-3 дня
 - ✓ Вторая волна 1-3 дня
- Сильная головная боль
- Боли в глазных яблоках
- Лицо гиперемировано, склеры инъекцированы, энантема на мягком небе, гиперемия глотки
- Миалгии
- Артралгии
- Тошнота, рвота



Классическая лихорадка денге

■ Экзантема:

- ✓ *появляется на 3-5-й день*
 - ✓ *макуло-папулезная сыпь*
 - ✓ *сначала на груди, потом на теле и конечностях*
 - ✓ *сопровождается сильным зудом*
 - ✓ *через 2-4 дня шелушение*
- Возможно нарушение сознания
 - Нарушение сна и аппетита
 - Гепатомегалия
 - Полиаденит
 - У 1–2% больных может наблюдаться петехиальная сыпь



- Гемограмма: в первые дни лейкоцитоз, потом лейкопения, лимфоцитоз, тромбоцитопения отсутствует (в отличие от ГЛД)
- В периоде реконвалесценции длительная астения.
- Прогноз благоприятный

Геморрагическая/шоковая лихорадка денге

Лихорадочный период

- У иммунных лиц, жителей эндемичных районов и у детей до года, имеющих материнские антитела (болезнь возможна спустя 2–3 мес после первичной инфекции)
- Острое начало
- Лихорадка до 39-40° С; длится 2 – 7 дней
- Рвота
- Боли в животе
- Миалгии
- Артралгии
- Гиперемия и отек лица
- Полиаденит
- Кореподобная сыпь(на 3-4-й день, сначала на теле, потом на лице и конечностях)
- Этот период опасен развитием дегидратации



Критический период ГЛД

- На 4-8-й день температура снижается
- Появляются симптомы-предвестники
 - ✓ Многократная рвота
 - ✓ Гепатомегалия
 - ✓ Интенсивные боли в животе
 - ✓ Тахикардия
 - ✓ Гидроторакс, асцит
 - ✓ Кровоточивость слизистых и из мест инъекций
- Гемограмма: тромбоцитопения; повышение гематокрита; лимфоцитоз
- Коагулограмма: удлинение протромбинового и тромбопластинового времени

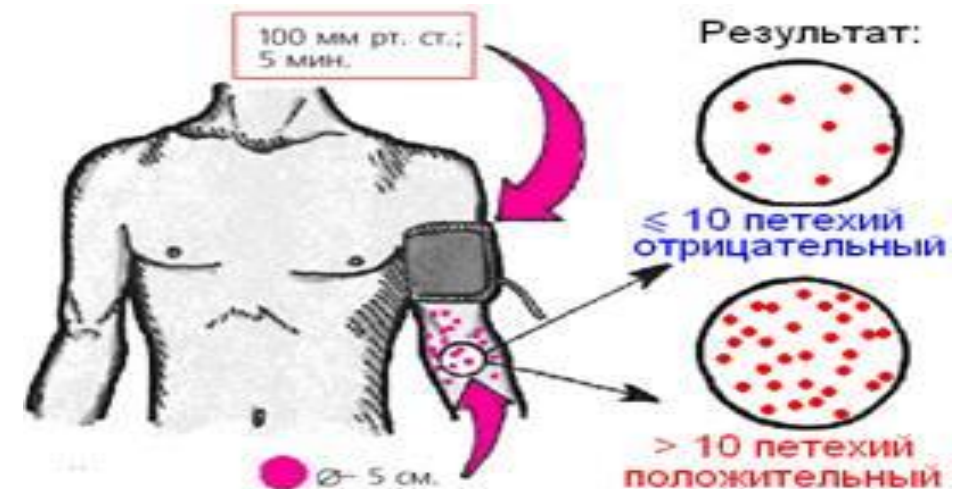


Критический период ГЛД



Геморрагический синдром

- ✓ Петехии на коже, кровоподтеки
- ✓ Положительный пробы со жгутом и манжетой
- ✓ Кровотечения носовые желудочно-кишечные, маточные и т.д.
- ✓ Тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$



Критический период ГЛД

Шок (причина большей части летальных исходов)

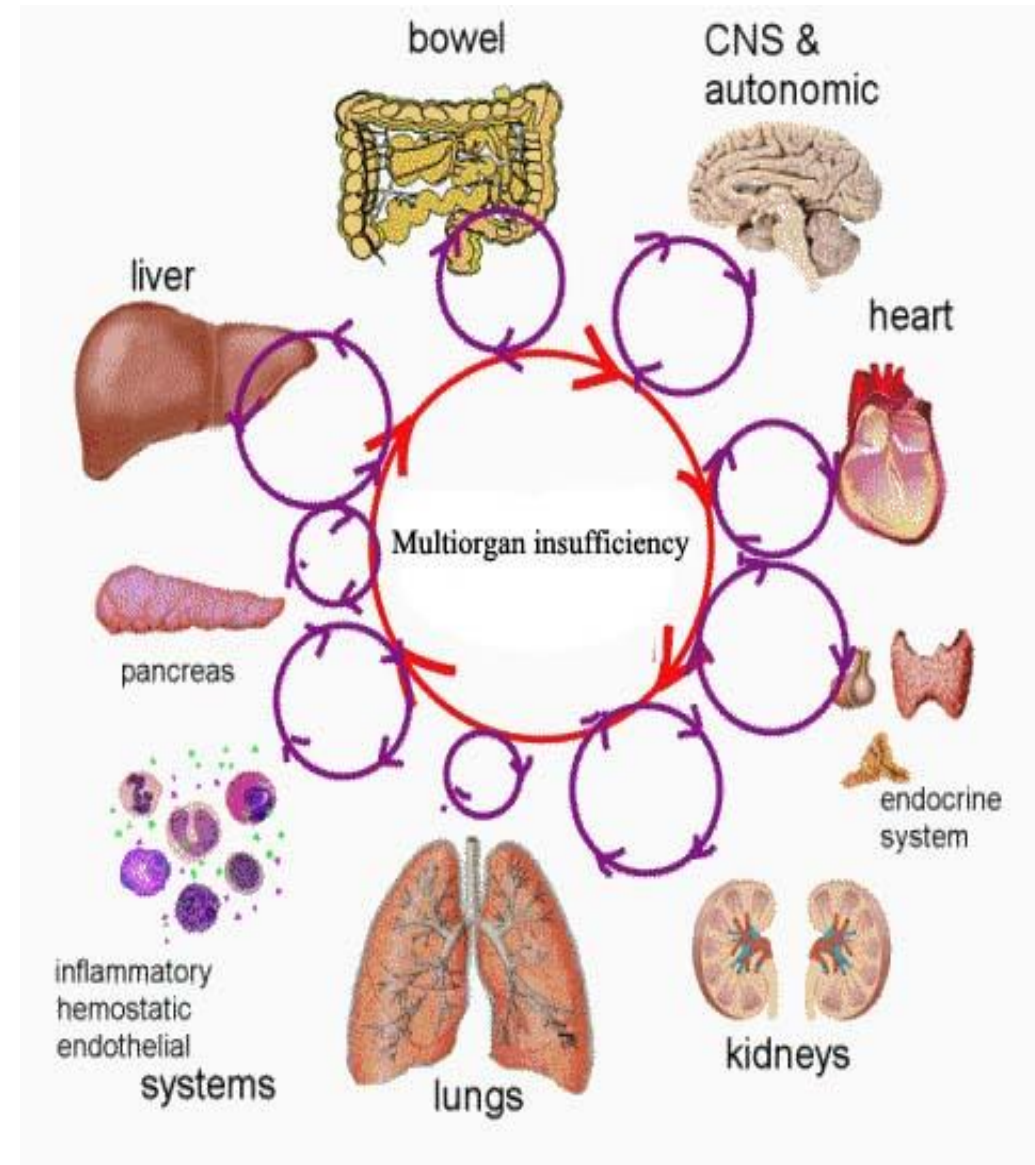
- ✓ Беспокойство сменяется заторможенностью
- ✓ Кожа холодная, влажная; цианоз
- ✓ Тахикардия
- ✓ Пульс нитевидный
- ✓ Низкое АД
- ✓ Тахипноэ
- ✓ Олигурия
- ✓ ИА>1



Критический период ГЛД

Тяжелая органная недостаточность

- ✓ острая почечная недостаточность
- ✓ печеночная недостаточность
- ✓ энцефалит
- ✓ миокардит
- ✓ респираторный дистресс-синдром



Критерии тяжелой денге (ВОЗ)

- Тяжелая потеря плазмы, приводящая к:
 - ✓ шоку
 - ✓ накоплению жидкости в полостях с РДС
- Тяжелое кровотечение по оценке врача
- Тяжелое поражение органов
- Печень: AST или ALT $\geq$ 1000 ед/л
- ЦНС: угнетение сознания
- Поражение сердца и других органов

В течении болезни выделяют 3 периода:

- лихорадочный (1–3 день),
- критический (4–8 день),
- выздоровления (с 8 дня).
- ✓ Если больной пережил критические 24–48 часов, то последующая реабсорбция плазмы из тканей занимает 48–72 часа.
- ✓ Прогноз при этом благоприятный

Период выздоровления

- Начинается с 8-9-го дня болезни
- Общее состояние улучшается, появляется аппетит, возрастает диурез
- Появляется обильная сливная эритематозная или петехиальная сыпь, обычно зудящая; на фоне эритемы небольшие участки кожи без сыпи выглядят как «светлые островки»
- Основная опасность в этом периоде связана с избыточным введением жидкости, что приводит к гидротораксу или асциту, а также отеку легких и острой сердечной недостаточности
- Длительная астения



Лабораторные исследования:

Периоды лихорадки денге	ОАК	Гематокрит	Ферменты
Классическая лихорадка денге			
Лихорадочный период	В первые дни болезни отмечается лейкоцитоз, затем выраженная лейкопения, лимфо- и моноцитоз.	-	-
Геморрагическая/шоковая лихорадка денге			
Лихорадочный период	Выражена лейкопения	-	-
Критический период	Лейкопения $< 5 \times 10^9/\text{л}$. Снижение количества тромбоцитов до $100 \times 10^9/\text{л}$	повышение гематокрита	-
Лихорадка Денге, тяжелое течение	Лейкоцитоз	снижение гематокрита	повышение уровня АЛТ, АСТ (могут превышать 1000 ЕД/л)
Период выздоровления	Нормализуется содержание лейкоцитов и затем тромбоцитов	Гематокрит стабилизируется или снижается	

Диагностика

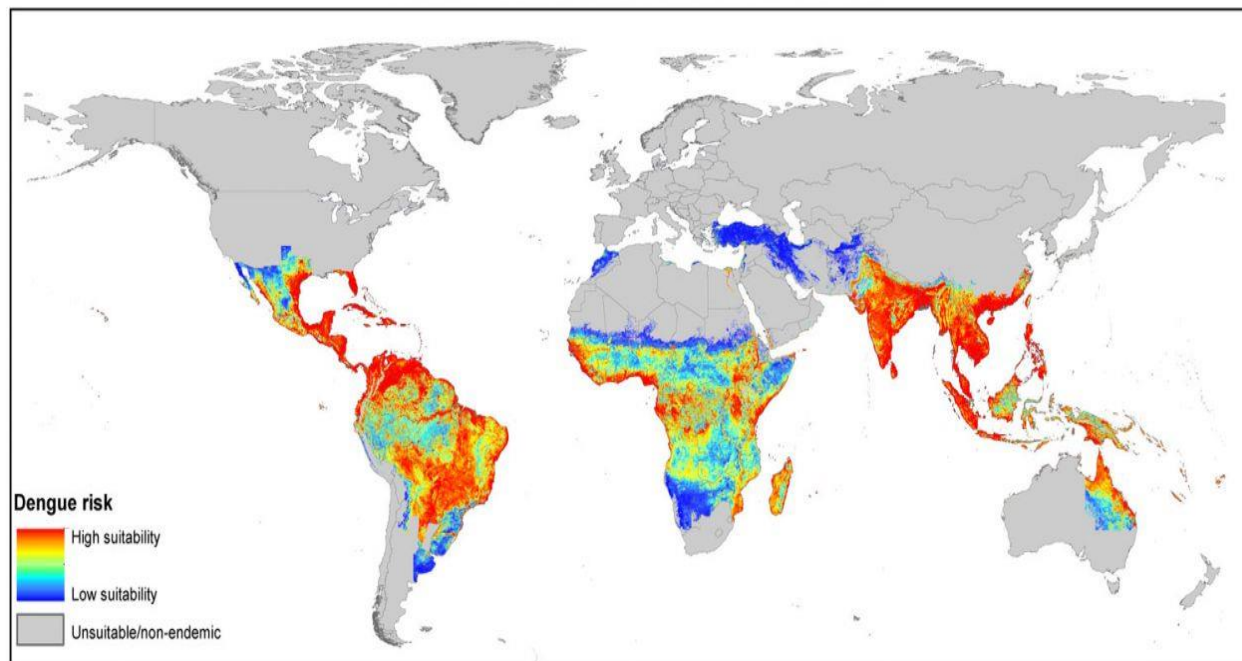
Клинические критерии

- Двухволновая лихорадка
- Синдром интоксикации
- Экзантема
- Миалгии
- Артралгии
- Полиаденит
- Геморрагический синдром
- Тромбоцитопения $<100 \times 10^9/\text{л}$
- Гиповолемический шок

Эпидемиологические критерии

- Пребывание в эндемичном районе
- Факт укуса комара рода *Aedes*

Distribution of global dengue risk (Simmons CP et al, 2012)



Диагностика

Вирусологический метод

- Выделение культуры вируса, вирусной РНК (ПЦР)
- Методом иммунохроматографии выявление NS1 антигена вируса денге.
- Материал (сыворотка крови, ликвор) должен быть взят в первые 4-5 дней от начала болезни

Серологические методы

- ИФА, РТГА – обнаружение специфических антител к вирусу
- При первичном инфицировании – в титре 1:1280 и выше
- При повторном инфицировании – в титре 1:2560 и выше
- IgM выявляются у 99% больных к 10-му дню болезни, затем в течение 2-3 мес уровень постепенно снижается
- IgG сохраняются пожизненно; в случае повторного инфицирования определяются на высоком уровне даже в острый период болезни



Дифференциальная диагностика

- Лихорадка Западного Нила
- Флеботомная лихорадка
- Желтая лихорадка
- Малярия
- Грипп
- Корь, скарлатина, краснуха
- Лептоспироз
- Колорадская клещевая лихорадка
- Лихорадка паппатачи
- Лихорадка долины Рифт
- Лихорадка реки Росс

Диагностический алгоритм:

Классическая форма ЛД

- Острое начало, высокая температура 39-40°C
- Озноб, боли в мышцах, суставах, скованность движений (походка «щеголя, денди»), резкая слабость, анорексия, тошнота,
- Критическое снижение температуры к концу 3 дня
- Обильная полиморфная, кореподобная, зудящая сыпь
- Вторая волна лихорадки

Геморрагическая форма ЛД (возникает после повторного инфицирования ВД другого типа)

- Острое начало, высокая стойкая лихорадка от 2 до 7 дней
- Геморрагические проявления («+» пробы «жгута», петехии, пурпура, экхимозы, носовые кровотечения, кровоточивость десен, кровавая рвота или мелена)
- Гепатомегалия
- Гипотония, слабый пульс
- ИТШ
- Тромбоцитопения

Предположительный случай ЛД

Эпидемиологический анамнез

- Лица, прибывшие из эндемичных стран тропиков и субтропиков Азии, Океании, Африки, Австралии

Вероятный случай ЛД

При положительном результате:

- ОТ-ПЦР всех 4 типов ВД
- ИФА – выявление АГ или АТ класса М
- ИФА – выявление сероконверсии АТ класса G (парные сыворотки с интервалом 2-3 нед.
- Выделение вируса, секвенирование

Подтвержденный случай ЛД

Лечение

TREATMENT



THERE IS NO VACCINE



PAIN RELIEVERS (AVOID
FRANKOLLETS THAT MAY
WORSEN BLEEDING)



REST AND DRINK PLenty OF
FLUIDS



SEVERE FORMS REQUIRE
HOSPITALIZATION

- Лечение больных *классической лихорадкой денге* может проводиться амбулаторно,
- при ухудшении клинико-лабораторных показателей больной должен быть срочно госпитализирован;
- *геморрагической /шоковой лихорадкой денге* - только в стационаре при условии круглосуточного наблюдения.

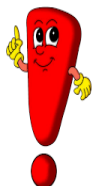
Этиотропная терапия не разработана.



Немедленная
госпитализация, если:

- ✓ Возбуждение или заторможенность
- ✓ Холодные конечности и цианоз вокруг рта
- ✓ Учащенный слабый пульс
- ✓ Снижение артериального давления
- ✓ Резкое увеличение гематокрита

Лечение



1. Жаропонижающая терапия: парацетамол
 - ✓ НЕЛЬЗЯ! Аспирин и другие НПВС
2. Основа – патогенетическое лечение: дезинтоксикация, регидратация, восполнение электролитных нарушений:
 - *В лихорадочном периоде* – пероральная регидратация
 - ✓ глюкозо-солевые растворы, соки, др.
 - *В критическом периоде* – в/в инфузии
 - ✓ Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид
 - ✓ Декстроза 5%
 - ✓ в первые 1–2 часа со скоростью 5–7 мл/кг/час, в последующие 2–4 часа 3–5 мл/кг/час, затем 2–3 мл/кг/час
 - ✓ Необходимо избегать избыточного введения жидкостей

3. Оксигенотерапия

4. Противошоковая терапия

- ✓ Введение свежезамороженной плазмы или плазмозаменителей (декстран 40)
- ✓ 20-30 мл плазмы на 1 кг массы тела
- ✓ Скорость введения 10-20 мл/кг/час
- ✓ До улучшения дыхания, пульса и температуры

5. Присоединение бактериальной инфекции: амоксициллин, цефтриаксон, цiproфлоксацин

Гематокрит – один из важнейших параметров состояния больного: - увеличение постоянного повышенного гематокрита в сочетании с нестабильностью витальных функций (малое пульсовое давление) указывает на плазморею и необходимость дальнейшего введения жидкости.

- на фоне стабильного состояния и адекватного диуреза инфузии прекращают, продолжая следить за показателями гемодинамики
- снижение гематокрита на 10 % или ниже исходного уровня на фоне нестабильности витальных функций (малое пульсовое давление, тахикардия, метаболический ацидоз или недостаточный диурез) может указывать на массивную кровопотерю; в этом случае рекомендуется переливание эритроцитарной массы.

Критерии улучшения состояния



стойкая нормализация температуры

отсутствие интоксикации

уменьшение размеров лимфатических узлов

нормализация лабораторных показателей (гематокрит, содержание тромбоцитов)

Выписка из стационара проводится при:

- улучшении самочувствия пациента;
- нормализации аппетита;
- нормализации диуреза;
- отсутствии лихорадки не менее 24 часов без использования жаропонижающих средств;
- отсутствии признаков дыхательной недостаточности;
- нормализации показателя гематокрита и уровня тромбоцитов крови.

Прогноз

- Классическая лихорадка денге: благоприятный
- Геморрагическая лихорадка денге: летальность без лечения – до 50%, при адекватной терапии – 5-10% (смерть чаще всего наступает на 4-5-й день)

Профилактика

- На данный момент в некоторых странах зарегистрирована и допущена к применению одна вакцина против денге (QDenga).
- Она, однако, рекомендована для применения только среди лиц в возрасте от шести до 16 лет в районах с интенсивной передачей вируса.
- В настоящее время на стадии изучения находится еще несколько других вакцин.

<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>



Специфическая профилактика

- **Dengvaxia® (CYD-TDV), разработанная компанией Sanofi Pasteur**
- **Еще около пяти потенциальных вариантов вакцины находятся на этапе клинической разработки**
- **Экспериментальная вакцина против лихорадки денге японской компании Takeda**

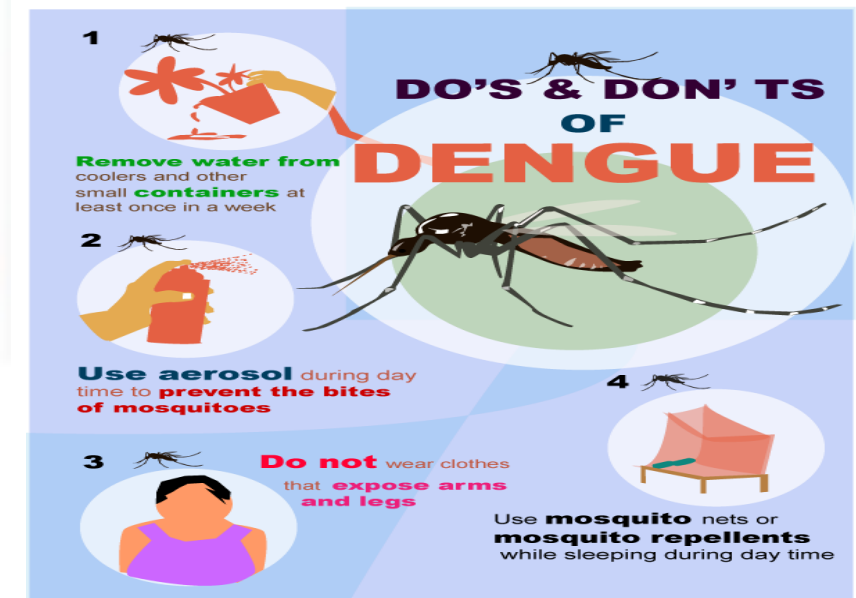
Профилактика

- Условием успешной профилактики и контроля денге является борьба с переносчиками инфекции.
- Специфического лечения денге/тяжелой денге не существует, однако ее своевременное выявление и оказание надлежащей медицинской помощи способствуют значительному снижению показателей смертности от тяжелой денге.



Неспецифическая профилактика

- Уничтожение комаров и обезвреживание мест локализации их потомства
- Индивидуальные средства защиты от комаров
- Засетчивание оконных и дверных проемов





ВОЛГОГРАДСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

БЛАГОДАРЮ
ЗА ВНИМАНИЕ!