



ФЛАВИВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

(жёлтая лихорадка, лихорадка денге,
лихорадка Западного Нила)



*Д-р биол. наук, профессор
Василенко Надежда Филипповна*

Ставрополь, 2020 г.

ФЛАВИВИРУСЫ

Флавивирусы (от лат. *flavus* — жёлтый, по типовому вирусу жёлтой лихорадки) — семейство РНК-содержащих вирусов, относящихся (кроме вируса гепатита С) к экологической группе арбовирусов.

- Семейство *Flaviviridae* состоит из трёх родов: *Flavivirus*, *Pestivirus* и *Hepacivirus* (вирус гепатита С).
- Род *Flavivirus* включает более 60 видов, из них 31 патогенен для человека: вирусы жёлтой лихорадки (прототипный вирус), японского энцефалита, клещевого энцефалита, омской геморрагической лихорадки, вирус денге, вирус Западного Нила и др.

- **Род *Pestivirus*** включает вирусы диареи КРС (прототипный вирус), классической чумы свиней и пограничной болезни овец. Одной из *особенностей* пестивирусов является эффективная трансплацентарная передача вируса. В зависимости от возраста плода инфицирование может привести к гибели, нарушениям развития, пожизненному вирусоносительству или к специфическому иммунному ответу с элиминацией возбудителя.
- **Род *Herpesvirus***. В состав рода входит вирус гепатита С человека (прототипный вирус). Возможными представителями рода являются вирус геморрагической лихорадки обезьян и вирус, вызывающий слияние клеток комаров *Aedes albopictus*.

В естественных условиях вирус гепатита С поражает только человека.

В экспериментальных условиях к нему чувствительны шимпанзе. Вирус вызывает острое и хроническое заболевание печени, может быть причиной цирроза и рака печени. Персистентная инфекция наблюдается у 60 % инфицированных людей.

ФЛАВИВИРУСЫ

- Типичный представитель - вирус жёлтой лихорадки.
- Флавивирусы преимущественно циркулируют между членистоногими (клещи, комары) и млекопитающими (приматы, летучие мыши, грызуны, скот).
- При укусе заражённым комаром или клещом могут передаваться человеку, вызывая заболевания различной степени тяжести, варьирующей от бессимптомного протекания до угрожающих жизни.
- Эти заболевания протекают в форме тяжёлых менингоэнцефалитов и лихорадки с геморрагическими проявлениями.

- **Флавивирусы, переносимые комарами**

Распространены преимущественно в тропических регионах: **вирус жёлтой лихорадки**, вирус денге, вирус Зика, вирус японского энцефалита и др.

- **Флавивирусы, переносимые клещами**

Распространены в основном в регионах умеренного климата: вирус клещевого энцефалита, вирус омской геморрагической лихорадки, вирус Повассан и др.

- **Флавивирусы с неизвестным переносчиком**

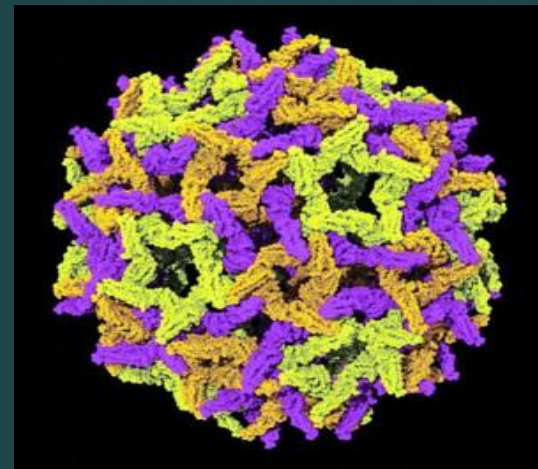
Выделены из различных млекопитающих, но не из членистоногих. Цикл циркуляции неизвестен: вирус Модок (патогенность для человека не установлена).

- **Флавивирусы, специфичные для насекомых**

Выделены только из членистоногих *Culex flavivirus*

ЖЁЛТАЯ ЛИХОРАДКА

- Жёлтая лихорадка (*Febris flava*) — острое арбовирусное заболевание, передаваемое комарами, характеризуется лихорадкой, тяжёлой интоксикацией, геморрагическим синдромом, поражением почек и печени, относится к карантинным инфекциям.
- В Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ 10) жёлтая лихорадка входит под кодом A 95.



Исторические сведения

- Первые эпидемии жёлтой лихорадки наблюдались в 1647-1648 гг. в Центральной Америке. Среди английских моряков и солдат, больше всего болевших этой инфекцией, в обращении было название **«Жёлтый Джек»**.
- В 1898-1900 гг. на Кубе от жёлтой лихорадки погибли 30 тыс. испанских военнослужащих.
- Заболевание неоднократно заносилось в Европу. В начале XIX века в Испании из 270 тыс. заболевших умерли 79 тыс. человек.
- В 1959-1962 гг. в Эфиопии заболели свыше 300 тыс. человек, из которых умерли около 50 тыс.
- В последние годы жёлтая лихорадка наблюдается в Южной Америке и в Африке.

- В 1881 г. на открытом заседании Гаванской Академии наук кубинский врач Карлос Х. Финлей, признанный пионером в исследовании жёлтой лихорадки, изложил свою гипотезу о том, что жёлтая лихорадка передается определённым видом комаров.
- Два десятилетия спустя, борясь с эпидемией жёлтой лихорадки в Гаване в 1901 году, Уолтер Рид и Джеймс Кэррол открыли возбудителя жёлтой лихорадки и подтвердили, что жёлтая лихорадка передается комаром вида *Aedes aegypti*.
- В СССР существовала небольшая интродуцированная популяция комаров *Ae. aegypti* лишь в устье реки Риони в Абхазии. В настоящее время комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* обнаружены на побережье от г. Сухум до границы с Россией.
- В 2014-2016 гг. единичные экземпляры *Ae. aegypti* были выявлены в причерноморской зоне г. Сочи на участках побережья от государственной границы с Республикой Абхазия до г. Туапсе. В настоящее время не выявляются.

- Согласно оценке ВОЗ, в настоящее время территории 45 стран Африки и 13 стран Южной и Центральной Америки являются эндемичными по жёлтой лихорадке.
- В соответствии с положениями Международных медико-санитарных правил (2005), жёлтая лихорадка остаётся единственным заболеванием, требующим проведения вакцинации при въезде в страны, в которых существует риск заражения этой инфекцией.
- Международная санитарная конвенция 1926 г. в целях санитарной охраны границ обязывает каждое государство сообщать о случаях заболевания жёлтой лихорадкой (карантинная инфекция).
- Ежегодно в мире регистрируется около 200 000 случаев жёлтой лихорадки, из них примерно 30 000 заканчиваются летальным исходом.

В начале 21-го столетия наблюдается активизация природных очагов жёлтой лихорадки в эндемичных районах стран, расположенных в Экваториальной Африке и Южной Америке. Население этих стран составляет более 900 млн. человек

• Страны Южной Америки

1. Венесуэла
2. Боливия
3. Бразилия
4. Гайана
5. Колумбия
6. Панама
7. Суринам
8. Эквадор

• Страны Африки

1. Ангола
2. Бурунди
3. Гамбия
4. Гвинея
5. Гвинея-Бисау
6. Замбия
7. Кения
8. Нигерия
9. Сенегал
10. Сомали
11. Судан
12. Сьерра-Леоне
13. Танзания
14. Уганда
15. Чад
16. Экваториальная Гвинея
17. Эфиопия

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА ЖЛ

- Семейство *Flaviviridae*
- род *Flavivirus*
- вирус *Viscerophilus tropikus*
- Содержит односпиральную позитивную РНК, является арбовирусом антигенной группы В.
- Вирус II группы патогенности (опасности).
- Имеет антигенное родство с вирусами японского энцефалита, денге, Западного Нила, патогенен для обезьян и белых мышей.
- Вирус культивируется в развивающемся курином эмбрионе и в культуре тканей.
- Способен длительно (более года) сохраняться в замороженном состоянии и при высушивании.
- Вирус быстро гибнет при нагревании до 60 °С, под воздействием ультрафиолетовых лучей, эфира, хлорсодержащих препаратов и при воздействии обычных дезинфекционных средств.

Характеристика ВЖЛ

- Размер вириона – 17-25 нм;
- Нуклеокапсид кубической симметрии
- Оболочка (из 2 гликопротеинов: мембранного М и оболочечного Е, а также липидов), покрывающая нуклеокапсид

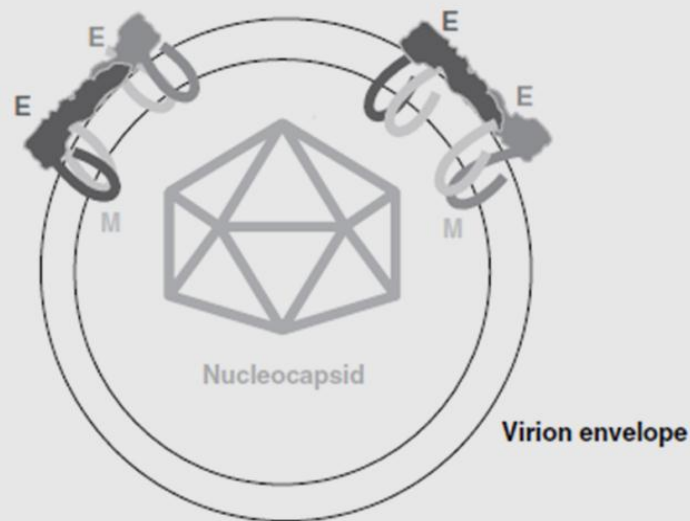
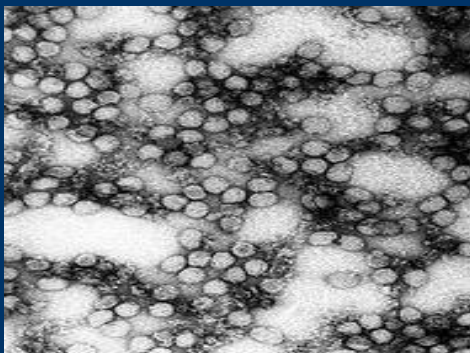


Fig. 2 Flavivirus virion diagram. The single stranded RNA is enclosed in the nucleocapsid, which in turn is surrounded by an envelope containing E-glycoproteins (E) and integral membrane proteins (M) (Petersen and Roehrig, 2001). (For colour version: see Colour Section on page 350).

Протеин Е

- **Основной компонент вириона, ответственный за иммуногенные свойства ВЖЛ;**
- **Носитель специфических антигенов вируса, ответственных за синтез защитных антител;**
- **Гемагглютинин, выполняющий основную роль в механизме взаимодействия вируса и клетки-мишени, а также связанный с фактором вирулентности.**

Восприимчивые животные

- Белые мыши
и их сосунки



- Обезьяны



- Морские свинки
(при интрацеребральном
заражении)

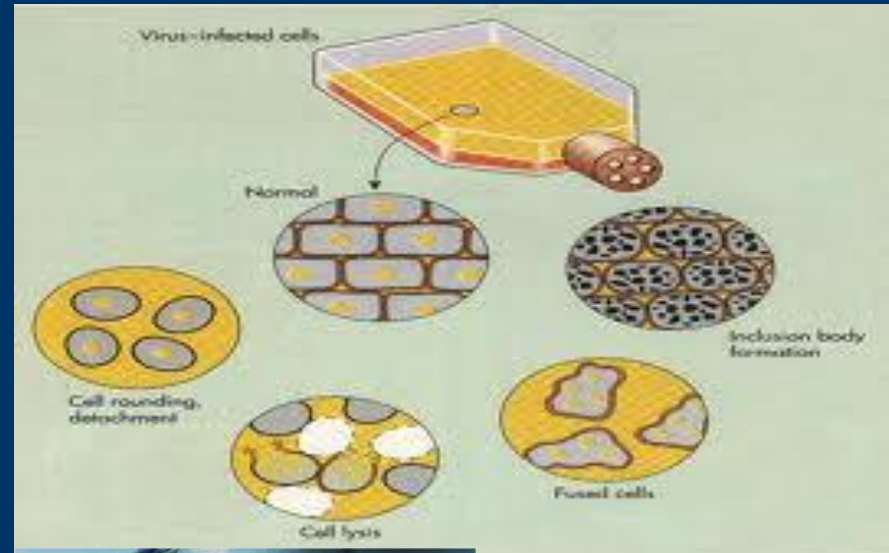


ВЖЛ культивируется на

- Куриных эмбрионах



- Клеточных культурах



Эпидемиология

- Жёлтая лихорадка относится к карантинным болезням.
- Эндемичные очаги - территории Южной Америки и Экваториальной Африки.
- Источник и резервуар инфекции - дикие животные (обезьяны, опоссумы), а также больной человек.
- Переносчики — комары:
 - ✓ *Aedes aegypti*
 - ✓ *Aedes afrikanus*
 - ✓ *Aedes simpsoni*

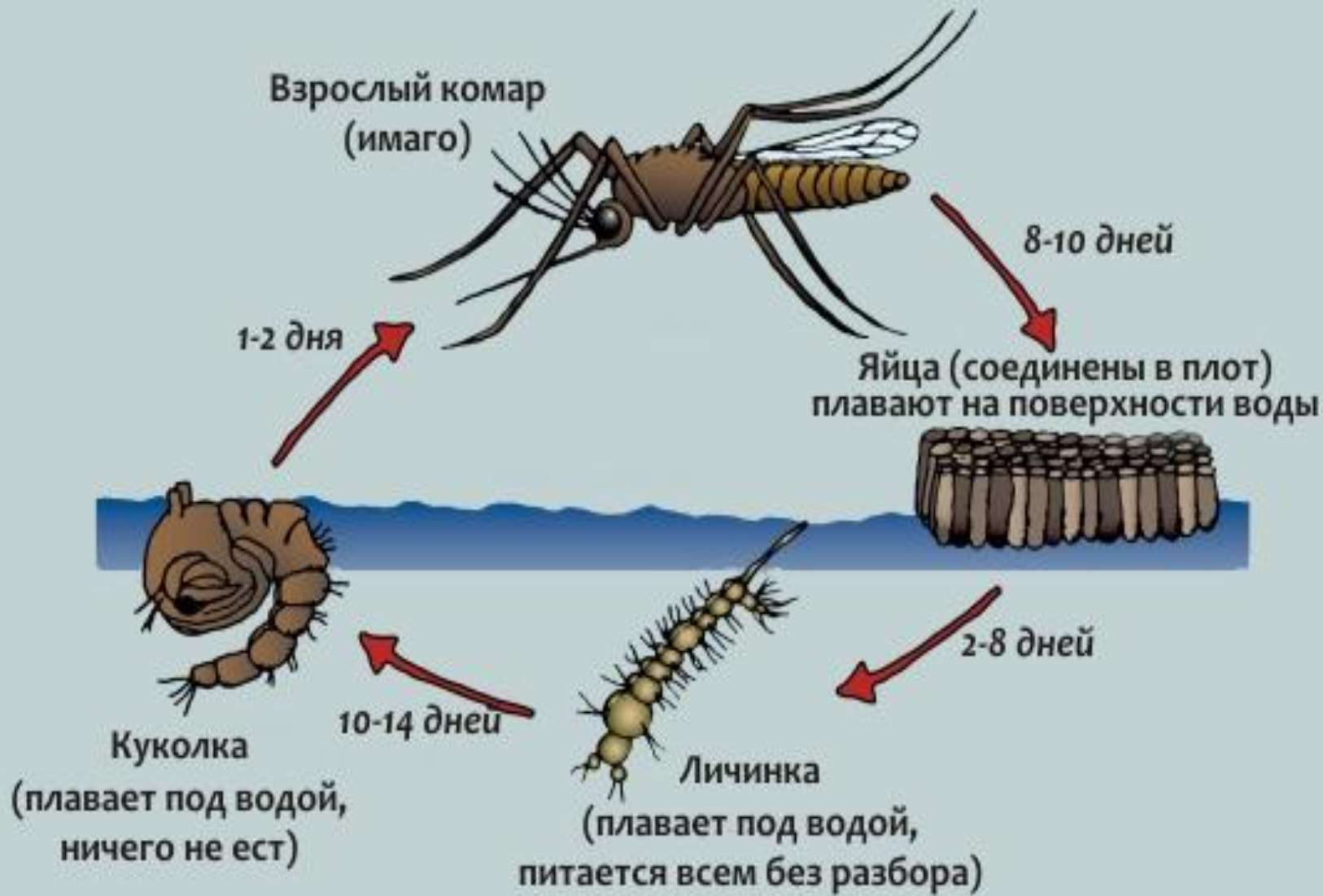
От человека к человеку в отсутствие переносчика не передаётся.

ОПОССУМЫ - сумчатые млекопитающие



д.б.н., проф. Василенко Н.Ф.

Жизненный цикл комара



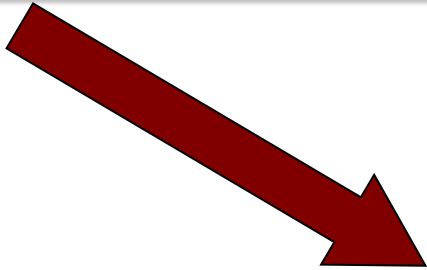
Формы (типы) ЖЛ

- **Лесная (джунглевая) жёлтая лихорадка:** возникает, когда в тропических влажных джунглях жёлтой лихорадкой заболевают обезьяны, инфицированные дикими комарами. Затем инфицированные обезьяны передают вирус другим комарам, которые питаются их кровью. Инфицированные комары кусают людей, проходящих в лес, что приводит к отдельным случаям заболевания жёлтой лихорадкой. Большинство случаев инфицирования происходит среди молодых людей, работающих в лесу (заготовители дров).
- **Промежуточная жёлтая лихорадка:** во влажных или полувлажных частях *Африки* возникают небольшие эпидемии. Полудомашние комары (те, что размножаются в дикой природе и вблизи жилищ) инфицируют как обезьян, так и людей. Повышенные контакты между людьми и инфицированными комарами приводят к передаче инфекции. Случаи заболевания могут происходить одновременно во многих изолированных селениях таких районов. Это самый распространённый тип вспышки болезни в *Африке*. Вспышка болезни может принимать форму более тяжёлой эпидемии, если инфекция проникает в район, населённый как домашними комарами, так и не иммунизированными людьми.
- **Городская жёлтая лихорадка:** крупные эпидемии происходят в тех случаях, когда инфицированные люди внедряют вирус в густонаселённые районы с большим числом не иммунизированных людей и комаров рода *Aedes*. Инфицированные комары передают вирус от человека человеку.

Пути заражения человека



Трансмиссивный
(преобладающий)



Аэрогенный
(внутрилабораторное
заражение)

Факторы передачи:
кровь животных и человека, слюна комара

Патогенез



- Тромбогеморагический синдром;
- Увеличение печени;
- Некроз гепатоцитов (небольшие очаги – тельца Каунсилмена);
- Жировая дегенерация гепатоцитов в центральных зонах печёночных долей;
- Изменения в почках (отёк, кровоизлияния, некроз);
- Изменения в селезёнке, миокарде, ЛУ.

Клинические формы ЖЛ

- Инкубационный период 3- 6 дней.
- 1) **бессимптомная** форма;
- 2) **очень лёгкая** с коротким периодом (несколько часов) лихорадки;
- 3) **лёгкая** с лихорадкой и головной болью (2-3 дня);
- 4) **средняя** (около недели) с выраженными головными и поясничными болями, тошнотой, рвотой, обычно с двухволновым течением, причём на второй волне появляются **желтуха, кровавая «чёрная» рвота, маточные кровотечения;**
- 5) **злокачественная** - выражены все классические симптомы со смертельным исходом между 6-м и 8-м днём (от 3 до 10) через 1-2 дня после развития комы.

Исход



- Выздоровление
- Приобретённый иммунитет на 6-8 лет

- Смерть от почечной недостаточности или инфекционно-токсического шока

Лабораторная диагностика

- При диагностике учитывается эпиданамнез: пребывание в эндемичных регионах, наличие там случаев **жёлтой лихорадки**, проводилась ли вакцинация и др.,
клинические проявления болезни.
- Диагноз подтверждается лабораторными методами: серологическими реакциями: РСК, РТГА и **ИФА** при исследовании парных сывороток крови (**нарастание титра антител в 4 раза**).
- Методами РНГА и ИФА выявляется **антиген вируса**. В **МФА** обнаруживается **вирус** в виде яркого зелёного свечения, окружающего ядро клетки в цитоплазме поражённых клеток.
- Методом **ОТ-ПЦР** выявляется **РНК** вируса.
- Доказательным является выделение вируса из крови больных.

Профилактика

- Больных обязательно изолируют в стационаре.
- Основные мероприятия по профилактике **жёлтой лихорадки**:
- профилактическая вакцинация людей, выезжающих в неблагополучные по **жёлтой лихорадке** страны;
 - уничтожение комаров-переносчиков;
 - защита людей от укусов комаров.
 - **Международная санитарная конвенция 1926 г. в целях санитарной охраны границ обязывает каждое государство сообщать о случаях заболевания жёлтой лихорадкой.**

Вакцина против ЖЛ

- В 1937 году американский вирусолог Макс Тейлер создал вакцину против жёлтой лихорадки (Нобелевская премия 1951 года).



Макс Тейлер в 1930 начал работать в Отделе международного здравоохранения при Фонде Рокфеллера, а в 1951 стал директором лаборатории отдела медицины и общественного здоровья при Фонде Рокфеллера.

Первая вакцина представляла собой смесь вируса и иммунных сывороток. Такая вакцина была очень дорогой в производстве, поэтому первую опытную партию применили для вакцинации исследователей. Основой производства вакцины стали штаммы вирусов, культивируемые Тейлером. Однако, они не всегда были безопасны и в ряде случаев провоцировали такое опасное заболевание как энцефалит.



Тейлер с коллегами продолжали усовершенствовать свое изобретение и в результате получили вакцину, названную ими 17D. Полученная вакцина вызывала умеренные побочные реакции, ее производство могло быть поставлено «на поток».



- Используемая в настоящее время **вакцина 17D** для иммунизации людей относится к единичному числу препаратов с практически абсолютной эффективностью. (Вакцина ХJ против аргентинской геморрагической лихорадки).
- **Вакцина 17D** разработана в Рокфеллеровском институте в США аттенуацией патогенного штамма Азиби длительными пассажами в культуре ткани куриных эмбрионов. Вакцину применяют в виде подкожных инъекций.
- Эффективность сохраняется не менее 10 лет, а по некоторым данным до 30 лет.

Успешное испытание отечественной вакцины против жёлтой лихорадки, разработанной учёными Института полиомиелита АМН СССР, послужило основанием для издания Минздравом СССР Приказа № 202 от 12 марта 1974 года о внедрении отечественной вакцины против жёлтой лихорадки в медицинскую практику.

Вакцина выпускается в соответствии с национальными стандартами и требованиями ВОЗ. Для производства препарата используется вакцинный штамм «17Д» вируса жёлтой лихорадки, впервые предложенный М. Тейлером.



- **Вакцина против жёлтой лихорадки обеспечивает защиту от инфекции по истечении 10 дней после проведения прививки. В соответствии с требованиями ММСП (2005г.) лица, подвергшиеся вакцинации, получают международное свидетельство о вакцинации или профилактике, которое действительно в течение 10 лет.**
- **Перечень центров вакцинации против жёлтой лихорадки в субъектах Российской Федерации ежегодно размещается на официальном сайте Роспотребнадзора.**
- **В соответствии с требованиями ММСП (2005 г.) лица, совершающие поездку, у которых отсутствуют свидетельства о вакцинации против жёлтой лихорадки, и въезжающие на территории стран, где присутствуют переносчики вируса жёлтой лихорадки, могут быть подвергнуты карантину, медицинскому обследованию или иным мерам, вплоть до отказа во въезде в страну.**

ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ

- Лихорадка денге (*dengue*) — острое инфекционное заболевание, вызываемое арбовирусами (флавирусами), протекающее с лихорадкой, интоксикацией, миалгией и артралгией, экзантемами, лимфаденопатией и лейкопенией.
- Некоторые клинические формы денге протекают с геморрагическим синдромом. Относится к трансмиссивным зоонозам.
- **В Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ 10) входит под кодом:**
- **A90 Лихорадка денге (классическая лихорадка денге)**
- **A91 Геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге**

Исторические сведения

- Подробное описание болезни под названием «суставная лихорадка» было дано D.Vulone в 1779 г. в Батавии (о. Ява, Индонезия) и в 1780 г. В.Rush во время эпидемической вспышки в Филадельфии (США).
- В 1869 г. Британским медицинским колледжем врачей был введен термин «dengue» (от англ. «dendy» – франт, щеголь).
- Это связано с изменением походки у больных, которая становится напряжённой, «щеголеватой», приобретает особый характер манерности, вертлявости.
- Известны и другие определения болезни: пятидневная и семидневная лихорадка, перемежающаяся жёлтая лихорадка, суставная лихорадка.
- Сильные боли в суставах и мышцах дали основание называть лихорадку денге «костоломной болезнью».

- Лихорадка денге распространена в тропических и субтропических районах в странах Южной и Юго-Восточной Азии, Океании, Африки, бассейна Карибского моря. За последние 15-20 лет наблюдается значительное повышение заболеваемости в Китае, Вьетнаме, Индонезии, Таиланде и на Кубе.
- В России болезнь диагностируется у лиц, возвращающихся из эндемичных районов.
- Вирусная этиология лихорадки денге в опытах на добровольцах и передача инфекции комарами установлены в начале XX века.
- В 1943-1944 гг. вирус удалось адаптировать к белым мышам, что позволило изучать биологические свойства и иммунологию.
- Одинаковую по симптоматике инфекцию вызывают **4 серотипа вируса**, различающихся по антигенным свойствам.
- Вирусы денге 1 и 2 типа выделены в 1944 г. из крови больных на Гавайских островах и Новой Гвинее, вирусы денге 3 и 4 типа - во время эпидемии 1956 г. в Маниле.

- В настоящее время, по данным ВОЗ, 128 стран Юго-Восточной Азии, Океании, Западной части Тихого океана, Африки, Америки, включая Карибский бассейн, являются эндемичными по лихорадке денге.
- В странах Европы ежегодно регистрируется более 2-х тыс. завозных случаев.
- В 2019 г. случаи заболевания лихорадкой денге вследствие местной передачи выявлены в 3-х странах Европы: Испания, Италия, Франция.
- В 2019 г. наиболее неблагоприятная ситуация наблюдалась в Бразилии (свыше 1,3 млн. случаев), Колумбии (65,1 тыс. случаев) и Мексике (32, 8 тыс. случаев).
- Особо выделена ситуация на Филиппинах, где зарегистрировано более 188 тыс. случаев заболевания, более 620 человек скончались. В стране была объявлена чрезвычайная ситуация по лихорадке денге.

- В связи с тем, что в последние годы страны Юго-Восточной Азии пользуются особой популярностью у российских туристов, в РФ стали регистрироваться завозные случаи лихорадки денге.
- Заражение происходило при посещении Таиланда, Индонезии, Индии, Вьетнама, Бангладеш, Гонконга, Мальдивских островов

год	Количество завозных случаев лихорадки денге в РФ	Завозные случаи лихорадки денге в субъекты юга России в 2019 г.
2012	63	Волгоградская обл. - 1
2013	170	Краснодарский край - 6
2014	105	Ростовская обл. - 2
2015	136	Ставропольский край - 2
2016	140	Итого – 11 случаев
2017	152	
2018	210	
2019	414	

ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА

- Возбудитель лихорадки денге относится к вирусам семейства *Flaviviridae* рода *Flavivirus* (арбовирусы антигенной группы В).
- Содержит односпиральную позитивную РНК, имеет двухслойную липидную оболочку, размеры вириона 40-45 нм в диаметре.
- Вирус II группы патогенности (опасности).
- Инактивируется при обработке протеолитическими ферментами, прогревании выше 60°C, под воздействием ультрафиолетовых лучей и дезинфицирующих веществ.
- Вирусы денге имеют антигенное родство с вирусами жёлтой лихорадки, японского и западнонильского энцефалитов.
- Культивируются на клетках почек обезьян, хомяков, других культурах ткани.
- В сыворотке крови больных вирус сохраняется при комнатной температуре до 2 мес., а высушенной - до 5 лет.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Известны 2 эпидемические формы лихорадки денге: лихорадка денге джунглей и лихорадка денге городов.
- Лихорадка денге джунглей существует в природе независимо от человека.
- Резервуаром возбудителя являются обезьяны, населяющие юго-восточную Азию.
- В джунглевом цикле лихорадки денге участвуют комары *Aedes niveus*, которые нападают как на обезьян, так и на людей, и, следовательно, обеспечивают «вынос» вируса человеку.
- Обезьяны Африки и Южной Америки также чувствительны к вирусам денге, но не настолько, чтобы поддерживать существование эндемичных очагов.
- Вирус в природе сохраняется благодаря трансвариальной его передаче комарами. Из личинок комаров *A. aegypti*, собранных в резервуарах с водой и из самцов комаров *A. aegypti*, окрылившихся из этой партии личинок, был выделен вирус денге 2.
- Городская форма лихорадки денге поддерживается циркуляцией вируса между человеком и комаром-переносчиком.
- **От человека к человеку не передаётся.**

- Эпидемии лихорадки денге наступают обычно после сезона дождей, когда увеличивается численность комара-переносчика. Местом выплода *Aedes aegypti* в городах являются небольшие водоёмы и контейнеры с питьевой водой в жилых домах. Комары, напитавшиеся крови больного человека, становятся способными передавать вирус через 8-10 дней. При эпидемиях в больших городах обычно переболевают 60-70 % населения.
- Во время эпидемии переносчиками могут быть *Aedes albopictus* и другие антропофильные комары. Вирус может быть занесён в отдалённые от эндемичных очагов районы при переезде больных в инкубационном периоде и завозе заражённых переносчиков. Однако укорениться он в новом районе сможет лишь при наличии в данной местности подходящего переносчика и климатических условий, способствующих его размножению в комарах.
- Вирус способен развиваться в комарах лишь при температуре воздуха не ниже 22°C, чем обусловлено распространение заболевания только в жарких странах.

ПАТОГЕНЕЗ

- Вирус проникает в организм человека через кожу при кровососании заражённого комара.
- На месте ворот инфекции через 3-5 дней возникает ограниченное воспаление, где происходит размножение и накопление вирусов.
- В последние 12 ч инкубационного периода отмечается вирусемия, которая продолжается до 3-5-го дня лихорадочного периода.
- **Лихорадка денге может протекать в классической и геморрагической формах.** Строгой зависимости между типом вируса и клинической картиной не отмечается.

КЛАССИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕНГЕ

- При первичной инфекции любым типом вируса возникает классическая форма денге.
- Инкубационный период 2-7 дней.
- Начало заболевания острое, с лихорадки и головной боли.
- Постепенно развивается боль в суставах и мышцах, в костях, лимфаденопатия, макулопапулёзная сыпь, кожная гиперестезия, изменение вкуса, потеря аппетита.
- В крови – лейкопения.
- Через 1-2 дня на фоне нормальной температуры наступает вторая волна с генерализованной кореподобной сыпью. Ладони и подошвы сыпью не поражаются.



макулопапулёзная сыпь



кореподобная сыпь

- Реконвалесценция сопровождается тяжёлой астенией.
- После перенесённого заболевания **иммунитет** длится около 2 лет, однако он **типоспецифичен**, поэтому возможны повторные заболевания в тот же сезон (через 2-3 мес.) за счёт заражения другим серотипом.

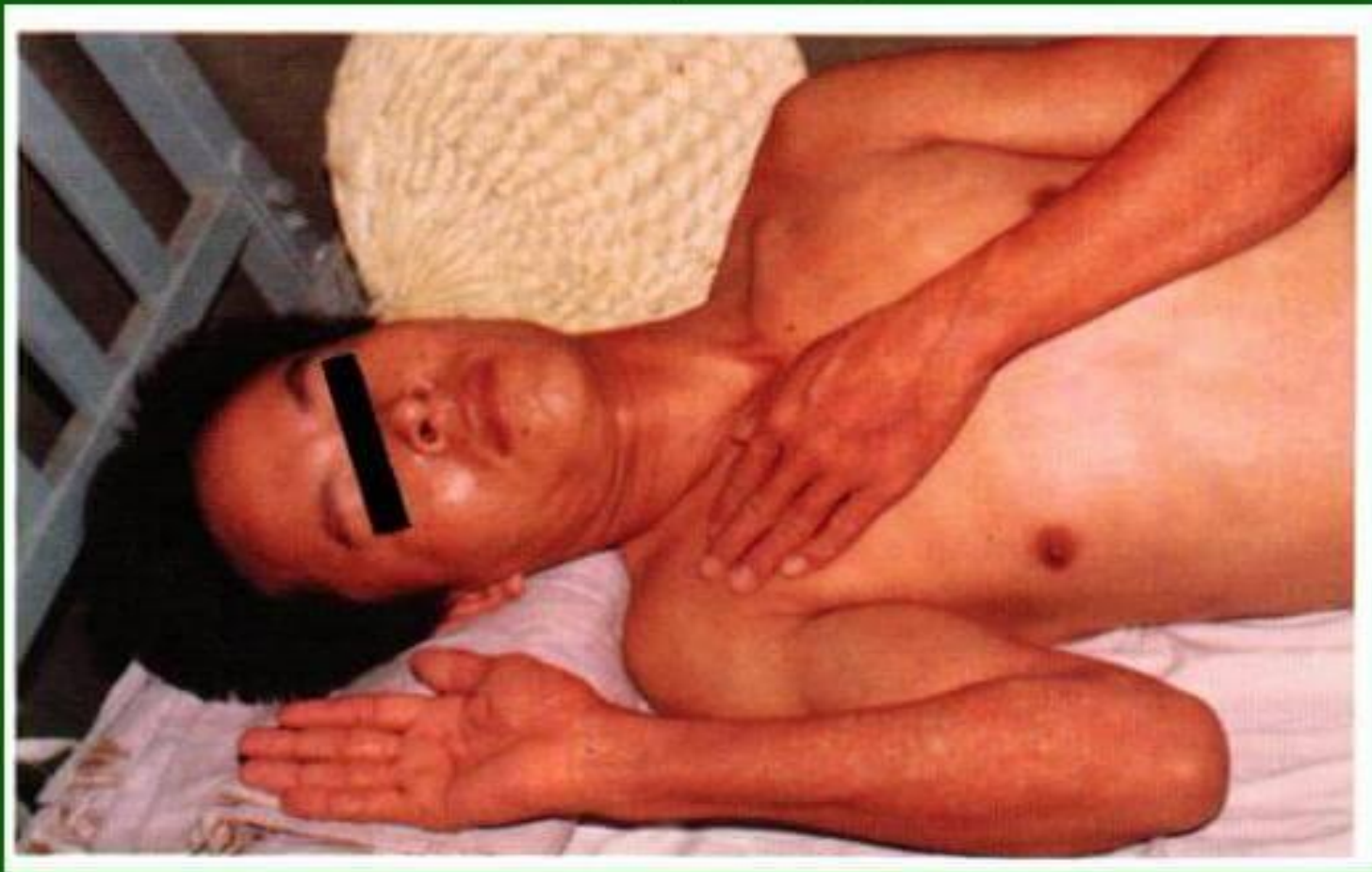
ГЕМОМРАГИЧЕСКАЯ ФОРМА ДЕНГЕ

- В результате повторного инфицирования возникают геморрагические формы заболевания, в патогенезе которых особую роль играют иммунологические факторы. Установлено, что комплексы «вирус-антитело» присоединяются, а затем внедряются в моноклеарные моноциты, что приводит к серии вторичных реакций (активация комплемента и др.) и к развитию **геморрагического синдрома**.
- Поражаются преимущественно мелкие сосуды, где выявляются набухание эндотелия и периваскулярный отёк.
- Вирус обладает также токсическим действием, с которым связаны дегенеративные изменения в миокарде, печени, почках.

Для геморрагической лихорадки денге (ГЛД) характерны 5 симптомов:

- сыпь,
- высокая температура тела,
- геморрагический синдром,
- гепатомегалия,
- циркуляторные нарушения (повышение ЦВД, снижение АД, цианоз, одышка).
- Отмечается тромбоцитопения со сгущением крови.
- ГЛД может протекать без шока или ему предшествовать. Шоковый синдром развивается на 3-7 день болезни, когда появляются циркуляторные расстройства: кожа становится холодной, липкой, цианотичной, учащается пульс, наступает сонливость.

Лихорадка Денге



Лихорадка Денге. Геморрагический синдром. Обильные петехии и более крупная геморрагическая сыпь на коже груди и верхних конечностей (3-4-й день болезни).

- **В отсутствие противошоковых мероприятий больные погибают в течение 12-24 часов.**
- **Лечение заключается в предотвращении обезвоживания организма.**
- **Тяжесть клинического течения связана с сочетанием ряда факторов:**
 - **титров вируса в крови,**
 - **серотипом вируса,**
 - **спецификой образования антител.**

ДИАГНОСТИКА

- В эндемичных районах распознавание **классической формы денге** основывается на характерной клинической картине болезни: двухволновая лихорадка, экзантемы, миалгия, артралгия, лимфаденопатия, лейкопения с относительным лимфо- и моноцитозом.

Диагностика **геморрагической лихорадки денге** основывается на клинических *критериях*, разработанных ВОЗ:

- лихорадка (острое начало, высокая температура продолжительностью от 2 до 7 дней);
- **геморрагические проявления** (положительная проба жгута, петехии, кровотечения из носа, дёсен, желудочно-кишечного тракта);
- увеличение печени;
- тромбоцитопения;
- гемоконцентрация (повышение гематокрита не менее чем на 20 %).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Лабораторно диагноз подтверждается:

- выделением вируса из крови больных (в первые 2-3 дня болезни),
- нарастанием титра антител в парных сыворотках крови серологическими методами (РСК, РТГА, ИФА),
- методами РНГА и ИФА выявляется антиген вируса,
- в МФА обнаруживается вирус в виде яркого зелёного свечения, окружающего ядро клетки в цитоплазме поражённых клеток,
- методом ОТ-ПЦР выявляется РНК вируса.

Профилактика лихорадки денге

- Контроль за распространением заболевания обеспечивается истреблением комара-переносчика. Комплекс противокомариных мероприятий в очагах лихорадки денге должен быть направлен на защиту человека от нападения комаров (защитные и отпугивающие сетки, репелленты, засетчивание окон, спальные пологи, инсектицидные аэрозоли) и на уничтожение личинок комаров *Aedes aegypti* в общественных и индивидуальных резервуарах для хранения воды в населённых пунктах. С этой целью перспективен биологический метод борьбы - разведение в резервуарах для воды мезоциклопов (мельчайших ракообразных, питающихся личинками *Aedes aegypti*).
- **Профилактическая вакцинация против денге возможна только тетравакциной (ко всем 4 серотипам вируса).** В противном случае иммунизация против одного серотипа может сенсibilизировать привитых к другим серотипам дикого вируса.
- В настоящее время вакцин для массового применения нет, но ведутся исследования по испытанию экспериментальных живых вакцин на волонтерах.

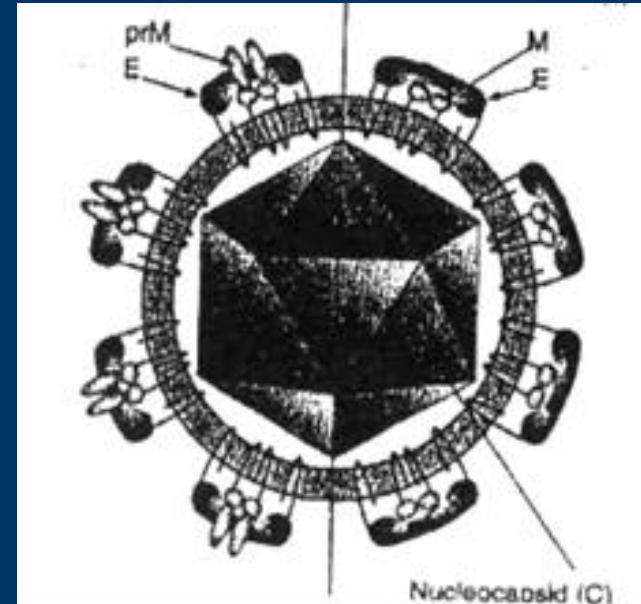
Лихорадка Западного Нила (ЛЗН)

(*Encephalitis Nili occidentalis* – лат.; *West Nile fever* – англ.) - острая арбовирусная трансмиссивная природно-очаговая инфекция, протекающая в виде острого лихорадочного заболевания с симптомами общей интоксикации, с головными и мышечными болями, часто с развитием серозного менингита и менингоэнцефалита.

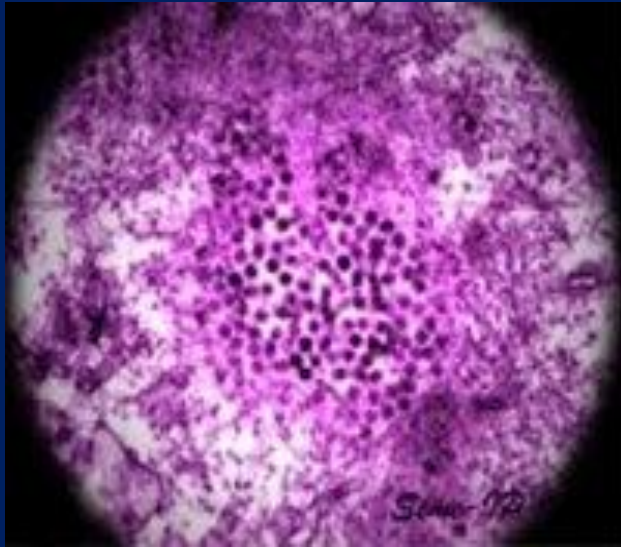
- **В Международную классификацию болезней 10 пересмотра (МКБ 10) входит под кодом A93.2 Лихорадка Западного Нила.**

Характеристика вируса Западного Нила (ЗН)

- Вирус Западного Нила был впервые изолирован в 1937 г. в провинции Западный Нил в Уганде от больного с лёгкой лихорадкой (прототипный штамм В956).
- **Вирус относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae* и входит в антигенный комплекс японского энцефалита.**
- Вирион сферической формы диаметром около 45 нм, имеет оболочку и содержит позитивную линейную РНК с молекулярной массой 4×10^6
- Три структурных белка - капсидный (С), мембранный (М) и оболочечные (Е) — кодируются вирусным геномом.
- Гликопротеин Е является доминирующим антигеном в реакциях гемагглютинации и нейтрализации, капсидный белок С играет основную роль в реакции связывания компонента.



ВИРУС ЗН



- В соответствии с действующими Санитарными правилами СП 1.3.3118-13, вирус ЗН относится ко II группе патогенности (опасности).
- Хорошо сохраняется в замороженном и высушенном состоянии. Погибает при температуре 56 °С в течение 30 мин.
- Инактивируется эфиром и дезоксихолатом.

- **Вирус ЗН является этиологическим агентом, как локальных спорадических случаев, так и эпидемических вспышек в странах с жарким и умеренным климатом. Факторы внешней среды, включая деятельность человека (обильные дожди с последующими разливами, более высокая, чем обычно температура воздуха, связанная с глобальным потеплением планеты, ирригация), повышают плотность популяции переносчиков и могут вызвать повышение заболеваемости лихорадкой Западного Нила.**

АРЕАЛ ВИРУСА ЗН ЗА РУБЕЖОМ

Ареал вируса охватывает практически весь африканский континент, Юго-Западную и Южную Азию, Северную Америку, Южную Европу, включая и некоторые её центральные части. Спорадическая заболеваемость и эпидемические вспышки регулярно или время от времени происходят повсеместно на африканском континенте, особенно в ЮАР, из азиатских стран - в Израиле, Пакистане, Индии, а из европейских - во Франции и Румынии.

АРЕАЛ В РОССИИ И СНГ

- Ареал вируса ЗН охватывает Молдавию, Украину, Белоруссию, юг европейской части России (ландшафтные пояса степей и лиственных лесов), а в Западной Сибири - Алтайский край (степи и лесостепь); Армению, Азербайджан, Грузию, Казахстан, Таджикистан, Киргизию, Узбекистан, Туркменистан.
- Заболеваемость ЛЗН за последние 20 лет выявлялась в Казахстане и среднеазиатских республиках, Украине, Азербайджане; **в России:** в Астраханской, Волгоградской, Ростовской, Воронежской, Челябинской областях, Краснодарском и Ставропольском краях и др. субъектах РФ.

Эпидемиология

- Лихорадкой Западного Нила поражается сельское население, живущее по берегам рек и озёр, в поймах, дельтах рек, где имеется большое количество диких водоплавающих птиц и комаров, а также заболевают городские жители, посещающие дачные участки и базы отдыха в вышеперечисленных местах, охотники, рыболовы.
- Заражение может происходить в домах с затопленными подвалами, являющихся станцией размножения комаров.
- ЛЗН имеет отчетливую сезонность – позднее лето и осень.
- **Механизм передачи возбудителя - трансмиссивный.**

ПАТОГЕНЕЗ

- Механизм заражения и пути распространения вируса в организме человека такие же, как при других комариных энцефалитах.
- При заражении людей вирус проникает в кровь через кожу при укусе переносчиком. Затем наступает гематогенная диссеминация возбудителя с вирусемией и системным поражением лимфатической системы, что проявляется лимфаденопатией.
- Нередко вирус проникает через гематоэнцефалический барьер и поражает оболочки и вещество головного мозга. Возможно персистирование вируса в организме человека в течение относительно длительного времени (более 1 - 2 месяцев).

Резервуар вируса среди позвоночных

- **Основное значение в циркуляции вируса в природных очагах среди позвоночных животных имеют птицы.** Особенно высокие показатели заражённости выявлены у ворон, галок, горлиц, пустельги, уток, лысух, дроздов.
- Млекопитающие не играют существенной роли в поддержании природных очагов ЛЗН. Возникающие у них уровни вирусемии не достаточны для заражения комаров. Это относится к домашним и диким животным.
- Во Франции и в Египте среди лошадей выявлены эпизоотии, протекающие с явлениями энцефаломиелита. У мадагаскарских лемуруров развивается вирусемия в титрах, достаточных для заражения комаров.
- **У больных людей титры вируса в крови, как правило, не достаточны для заражения комаров, что исключает антропонозный цикл инфекции.**
- **От человека к человеку не передаётся.**

Переносчики вируса ЗН

- Передача вируса позвоночным осуществляется в основном орнитофильными комарами.
- **Основной цикл вируса в природе происходит между птицами и орнитофильными комарами, которые заражают птиц и человека.**
- Птицы осуществляют межконтинентальную интродукцию вирусных популяций ЛЗН.
- Наибольшая численность орнитофильных комаров наблюдается в июле - августе.

Основные циклы передачи вируса

- Эндемичные очаги ЛЗН формируются в основном во влажных экосистемах (поймах и дельтах рек и т.п.) и характеризуются тремя видами передачи вируса:
- Основной, наиболее часто встречающийся цикл – **комар – птица - комар**, где резервуарами являются перелётные, водоплавающие, синантропные птицы, а основными переносчиками – **орниофильные комары** (в России – это роды *Culex*, *Aedes*, *Anopheles*).
- Цикл **клещ – птица – клещ** как дополнительный может формироваться в определённые периоды при сухой и тёплой погоде, когда имеются благоприятные условия для массового размножения клещей и появляется недостаток в комарах как основных переносчиках инфекции. Основное значение на юге европейской части России имеют клещи – *Hyalomma marginatum* и *Ornithodoros coniceps*.
- Цикл **комар – лягушка – комар** может самостоятельно функционировать и играть роль в поддержании инфекции лишь в редких случаях при определённых обстоятельствах.

СОХРАНЕНИЕ ВИРУСА ЗН В МЕЖЭПИЗОТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

- Сохранение вируса ЗН в **зимующих комарах** в фазе имаго является одним из механизмов переживания вирусной популяции в межэпизоотическом периоде.
- Другим фактором может быть сохранение популяции в **земноводных**, в частности, в **лягушках**.
- Но **основное значение в сохранении вирусной популяции** в неблагоприятные для неё периоды (засушливый и зимний периоды) имеют **клещи (иксодовые, гамазовые)**, но **особенно велико значение аргасовых клещей**.
- Показано возникновение стойких очагов вируса ЗН на юге России за счёт адаптации вируса к клещам *Ornithodoros coniceps*, обитающих в гнездовьях чаек и крачек в бассейне Каспийского моря. После окончания гнездового периода птицы разлетаются по руслам рек, разнося вирусную популяцию по речным долинам, где в циркуляцию включаются комары, создавая предпосылки для развития эпизоотии и эпидемических вспышек.

КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛЗН

- Инкубационный период составляет от 2 до 14 дней, в среднем 3 – 6 суток.
- Заболевание, как правило, начинается остро, но при лёгком течении манифестные синдромы могут отсутствовать.
- Выделяются следующие клинические формы течения ЛЗН:
 - стёртые формы;
 - ЛЗН без поражения ЦНС;
 - ЛЗН с поражением ЦНС, протекающая в виде серозного менингита или серозного менингоэнцефалита.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ЛЗН проводится в зависимости от клинической формы заболевания.

- Грипп
- ОРВИ
- Энтеровирусная инфекция
- Менингиты другой этиологии
- Герпетический энцефалит
- Риккетсиозы
- Малярия

Лабораторная диагностика ЛЗН

- В настоящее время используются вирусологический, серологический (**ИФА**) и молекулярно-биологический (**ОТ-ПЦР**) методы лабораторной диагностики, направленные на выделение вируса ЗН, выявление РНК и антигена вируса, обнаружение специфических антител.

Выделение вируса ЗН

- Материалом для выделения вируса ЗН служит кровь больного, взятая в течение 5 суток от начала заболевания или суспензия органов (при патологоанатомическом вскрытии).
- Для выделения вируса ЗН используют клеточные линии СПЭВ, PS, БМК-21 и другие.
- Выделение вируса проводят на биопробных животных - оптимальная модель - 1- 3 дневные сосунки белых мышей.

Исследование материала от людей

- **Материал для исследования от больного человека – сыворотка крови и спинномозговая жидкость,**
- **из секционного материала – головной мозг, печень и селезёнка.**

Исследование объектов окружающей среды

- **Материал для исследования: органы птиц, грызунов и суспензии комаров и клещей.**
- **Отстрел птиц производят в поймах рек, в окрестностях водохранилищ и озёр. Исследуемым материалом является головной мозг и печень.**
- **Грызунов отлавливают как в подвалах домов, так и в открытых стациях. Материал для исследования: головной мозг и печень.**

Результаты проведенного Референс-центром мониторинга за возбудителем ЛЗН (в клиническом материале и в объектах окружающей среды) показали, что на территории европейской части юга России циркулирует вирус Западного Нила:

генотип	субъект юга России
1a	Астраханская область
1a	Волгоградская область
2	Волгоградская область
2	Воронежская область
2	Ростовская область
2	Республика Калмыкия
4	Волгоградская область
4	Республика Калмыкия
4	Республика Крым

ПРОФИЛАКТИКА

- уничтожение зимующей в стадии имаго популяций орнитофильных комаров;
- возможно большее снижение популяции синантропных птиц (ворон, галок, чаек, воробьёв, сизых голубей) в населённых пунктах за счёт снижения кормовой базы, прежде всего уничтожения городских свалок и др. мер;
- борьба в городах с популяцией орнитофильных комаров (санация подвальных помещений);
- использование средств защиты от комаров (затягивание окон сеткой, обработка жилых помещений и кожи репеллентами).
- **С профилактической целью применяется амиксин по 1 таб. в неделю в эпидсезон (июль – август). При укусах комаров в известном природном очаге ЛЗН целесообразно проведение экстренной профилактики, которая проводится по лечебной схеме.**

Эпидемиологическая обстановка по ЛЗН в мире

Страна	2016	2017	2018
Венгрия	39	21	214/1
Австрия	2		20
Кипр	1		1
Хорватия	1		53
Италия	68	57	577/45
Румыния	93	66	277/42
Сербия	41	49	415/35
Тунис	1		
Израиль	81	28	128
Сирия	2		
Испания	2		
Греция		48	309/47
Франция			25
Болгария			15/2
Словения			3
Чехия			5/1
Косово			14/3
Канада	104	200	340
США	1938	1984	2204
ВСЕГО	2373	2453	4600/176

Заболееваемость ЛЗН в РФ в 2015-2019 гг.

Субъекты РФ	2015	2016	2017	2018	2019
Центральный федеральный округ	5	11	2		
Воронежская область	3	8	1	+	
Липецкая область	1	3	1		
Калужская обл.	1	0	0		
Северо-Западный федеральный округ	1	0	0	1	
г. Санкт-Петербург	1	0	0	1	
Южный федеральный округ	21	34/1	2	65	320
Астраханская область	15/1	24/1	1	9	81
Волгоградская область	0	6	0	28	12
Краснодарский край	1	2	0	3	120
Ростовская область	5	2	1	25	93
Ставропольский край					4
Республика Крым					9
г. Севастополь					1
Приволжский федеральный округ	14	90	3		
Саратовская область	10	87	0		
Самарская область	4	3	3	+	
Республика Татарстан	0	0	0	1	
Дальневосточный ФО, г. Хабаровск	0	0	0	1	
СКФО, Республика Дагестан	0	0	0	1	
ИТОГО	41/1	135/1	12	76/3	352
			(5 завозных)		

ВСПЫШКА ЛЗН В РОССИИ В 2010 Г.

Субъект РФ	Количество больных/летальных
Волгоградская область	413/5
Ростовская область	59/1
Воронежская область	27
Астраханская область	12
Краснодарский край	5
Челябинская область	1
Республика Калмыкия	1
Республика Татарстан (завозной случай)	1 (из Иркутской обл.)
г. Москва (завозные случаи)	4 (1 – из Индии, 1 – из Украины, 1 – из Волгоградской области, 1 – из Ростовской области)
Всего	523/6

Нормативные документы

- СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами 1-2 группы патогенности (опасности)».
- СП 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов 1- 4 групп патогенности».
- Методические указания «Мероприятия по борьбе с лихорадкой Западного Нила на территории Российской Федерации» МУ 3.1.3.2600-10
- Методические указания «Порядок организации и проведения лабораторной диагностики лихорадки Западного Нила для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней» МУК 4.2.3009-12
- Санитарные правила «Профилактика лихорадки Западного Нила» СП 3.1.7.3107-13



Защити себя и своих близких!

Дома

- уничтожение мест размножения комаров – благоустройство подвальных помещений, уборка мусора и бытовых отходов
- установка противомоскитных сеток на дверные и оконные проемы
- при залете комаров обработка помещения инсектицидным аэрозолем, использование фумигаторов



На природе

- при посещении парковой, лесопарковой зон, мест отдыха у водоемов использование плотной одежды, максимально защищающей тело
- нанесение репеллентов на открытые участки тела
- применение защитных фумигаторов



При появлении симптомов заболевания необходимо своевременно обратиться к врачу, предоставив информацию, имели ли место укусы насекомых!

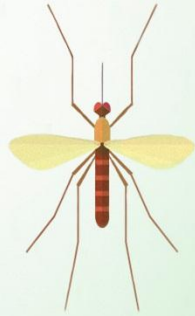


Это важно знать!

Излюбленная среда обитания комаров – постоянные и временные водоемы, сырые или подтопленные подвалы зданий. Для размножения некоторые виды комаров могут использовать любые емкости заполненные водой, например, старые покрышки, пластиковые бутылки, целлофановые мешки, а в помещениях – аквариумы, цветочные горшки.

Комары – переносчики опасных для здоровья и жизни человека инфекционных болезней:

- малярия
- лихорадка денге
- лихорадка Зика
- лихорадка Западного Нила
- лихорадка Синдбис и др.



Профилактика инфекций, передающихся комарами





**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ!!!!**

