

УДК 616.988:578.833.25

DOI: 10.62963/2073-2899-2024-46-69-75

ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ: КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В.И. Старостина¹, Г.Р. Латыпова¹, Я.Я. Тарасова¹, Ф.Г. Кутлугужина²,
А.Н. Бурганова¹, Р.З. Гумерова², Л.Р. Ахтарова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, г. Уфа;

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканская клиническая инфекционная больница Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Российская Федерация, г. Уфа

В настоящее время наблюдается увеличение числа случаев завоза Лихорадки денге на территорию Российской Федерации, которое связано с развитием международного сотрудничества и туризма. В статье представлены краткий литературный обзор и анализ клинического случая классической Лихорадки денге у пациента, вернувшегося из поездки в Таиланд. У пациента наблюдалась характерная для классической лихорадки денге симптоматика: двухволновая лихорадка, интоксикация, выраженная головная боль, экзантема, зуд кожи, энантема, артралгия, лейкопения и тромбоцитопения. Диагноз был подтвержден при помощи ПЦР.

Ключевые слова: классическая Лихорадка денге, клинические проявления

CLASSICAL DENGUE FEVER: A BRIEF LITERATURE REVIEW AND A CLINICAL CASE

V.I. Starostina¹, G.R. Latypova¹, Ya.Ya. Tarasova¹, F.G. Kutluguzhina², A.N. Burganova¹,
R.Z. Gumerova², L.R. Akhtarova¹

¹Bashkir State Medical University, Russian Federation, Ufa;

²Clinical Infectious Diseases Hospital of the Republic of Bashkortostan, Russian Federation, Ufa

Currently, there is an increase in the number of cases of dengue fever imported into the territory of the Russian Federation, which is associated with the development of international cooperation and tourism. The article presents a brief literature review and analysis of a clinical case of classical dengue fever in a patient returning from a trip to Thailand. The patient had symptoms characteristic of classical dengue fever: two-wave fever, intoxication, severe headache, exanthema, itchy skin, enanthema, arthralgia, leukopenia and thrombocytopenia. The diagnosis was confirmed by PCR.

Key words: classical dengue fever, clinical manifestations

Лихорадка денге (ЛД) – острая зооантропонозная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, распространенная на территориях с тропическим и субтропическим климатом, протекающая в форме классической Лихорадки денге (КЛД) и геморрагической/шоковой Лихорадки денге (ГЛД/ШЛД) [1,2]. КЛД развивается при первичном инфицировании, имеет благоприятный прогноз и характеризуется развитием лихорадки, экзантемы, головной боли, артралгии, миалгии, гепатомегалии, полиаденита, лейкопении и умеренной тромбоцитопении. ГЛД/ШЛД возникает при повторном инфицировании лиц, перенесших ЛД, другим серотипом вируса. Этой форме свойственно тяжелое течение с высокой летальностью. Заболевание протекает с развитием лихорадки, экзантемы, геморрагического синдрома, гепатомегалии, шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови. Эта форма чаще встречается у детей в эндемичных регионах [1,2,30].

Возбудитель ЛД относится к семейству Flaviviridae рода Flavivirus. Вирус содержит РНК, имеет структурные (капсидный, мембранный и оболочечный) и неструктурные (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5) белки [22]. Структурные белки включают: капсидный белок, который находится в связи с вирусной РНК, мембранный белок, находящийся в зрелой вирусной частице, и оболочечный белок, который принимает участие в прикреплении вируса к клетке, слиянии мембран, сборке вирусных частиц, а также вызывает выработку нейтрализующих антител в организме человека [19,22]. Неструктурные белки отвечают за репликацию вируса. Выделены четыре серотипа вируса денге [22].

ЛД регистрируется в Юго-Восточной Азии, Центральной и Южной Америке, островных государствах Карибского бассейна, в Африканских странах (Гвинея, Эфиопии, Буркина-Фасо, Кот-д'Ивуаре, Египте, Кении), в Китае, Индии и Австралии [8,14,27]. В эндемичных регионах ШЛД чаще развивается у пациентов, инфицированных вирусом 2 типа, в прошлом перенесших ЛД, вызванную другими серотипами вируса [8,27]. В Малайзии и Индонезии описаны случаи тяжелого течения ЛД с поражением центральной нервной системы (энцефалит, транзиторный парез с гипорефлексией), вызванной 3 серотипом [8].

Источником инфекции при ЛД являются зараженные обезьяны и больной человек. Механизм передачи – трансмиссивный, путь передачи – инокуляционный, переносчиками являются комары рода *Aedes*, в основном *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*. Заражение происходит при укусе (даже однократном) самок комаров рода *Aedes* в дневное время. Больной человек и обезьяна становятся заразными за сутки до клинических проявлений болезни и в течение последующих 3-5 (максимум 12) дней. В тропическом климате заражение может происходить круглогодично, но заболеваемость увеличивается после сезона дождей, когда возрастает численность комаров [2,22]. Во время заболевания и в течение 2–3 месяцев после выздоровления человек невосприимчив к заражению другими серотипами вируса ЛД. После перенесенной ЛД развивается пожизненный типоспецифический иммунитет. Перекрестный иммунитет продолжается от 1 до 3 лет [2].

Вирус проникает в клетки путем рецептор-опосредованного эндоцитоза с использованием молекул, расположенных на поверхности клетки (рецепторы Fc, гликозаминогликаны, липополисахарид-связывающие молекулы, связанные с CD14, гепарансульфат и лектиноподобные рецепторы) через везикулы, покрытые клатрином [23]. Далее нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму, на матрице РНК происходит синтез вирусных белков, репликация РНК при помощи РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5, сборка вирусных частиц и высвобождение вирионов-потомков путем экзоцитоза во внеклеточное пространство, где они могут распространяться и инфицировать соседние клетки [12,13,23].

При КЛД после укуса инфицированного комара первичная репликация вируса происходит в регионарных лимфатических узлах и клетках эндотелия сосудов. В конце инкубационного периода развивается виремия, сопровождающаяся развитием лихорадки и интоксикации. В результате вирусемии поражаются различные органы и ткани. Повторная волна лихорадки связана с органными поражениями. Выздоровление обусловлено накоплением в крови вируснейтрализующих антител, которые сохраняются в течение нескольких лет [1,2].

Перенесенная инфекция обеспечивает длительную защиту от конкретного серотипа, которым было вызвано заболевание, и кратковременную защиту от других серотипов. Со временем концентрация вируснейтрализующих антител снижается, и человек становится восприимчивым к заражению другими серотипами вируса [21]. Во время вторичной инфекции перекрестно-реактивные антитела связываются с вирионами без нейтрализации. Развивается антителозависимое усиление инфекции (АУИ). Перекрестно-реактивные антитела усиливают проникновение вируса в дендритные клетки, макрофаги, гистиоциты, купферовские клетки, моноциты и лимфоциты, которые экспрессируют рецепторы иммуноглобулина FcγR на своей поверхности. Далее вирус реплицируется в этих клетках. В итоге, значительно возрастают уровень виремии и вирусная нагрузка [20,21,26,28].

Т-лимфоциты перекрестно-реактивной памяти CD4+ и CD8+ распознают на поверхности макрофагов вирусные антигены, презентированные в сочетании с молекулами главного комплекса гистосовместимости I и II классов. Они продуцируют высокие уровни интерферона-γ, интерлейкина-2 и ФНО-α, которые изменяют состояние эндотелия и вызывают капиллярную утечку. Интерферон-γ индуцирует презентацию вирусного антигена Т-лимфоцитам за счет усиления экспрессии HLA II класса, что увеличивает усиленное антителами поглощение вируса моноцитами и последующую репликацию вируса. Активированные Т-эффекторы при помощи перфоринового механизма лизируют зараженные вирусом эндотелиальные клетки, что также способствует развитию плазмореи [21].

При ГЛД/ШЛД возникает цитокиновый шторм. Наблюдается значительное повышение в крови количества ФНО-α, интерлейкинов-1, -2, -10, фактора роста эндотелия сосудов, воспалительных хемокинов CCL2 и CXCL10, интерферонов γ и α по сравнению с КЛД [9,10]. Активированные Т-хелперы секретируют цитотоксические факторы человека, которые стимулируют макрофаги генерировать свободные радикалы, которые активируют Th2 иммунный ответ. Обширная активация перекрестно-реактивных клеток памяти способствует aberrантному высвобождению цитокинов. Несбалансированная продукция иммунными клетками цитокинов и хемокинов, многие из которых увеличивают проницаемость сосудов, способствует развитию утечки плазмы из сосудистого русла [9,10,24,25,29].

При ГЛД наблюдается комплемент-зависимый лизис инфицированных вирусом эндотелиальных клеток, что приводит к ещё более выраженному усилению плазмореи. Каскад комплемента активируется иммунными комплексами, образуемыми циркулирующими вирусными частицами и антителами. Уровни антител повышаются быстрее при вторичных инфекциях. В таком случае высокие титры антител образуются до исчезновения виремии, что увеличивает вероятность образования иммунных комплексов и потенцирует процесс повреждения эндотелия [2,21].

Выраженная плазморея приводит к резкому и значительному уменьшению объёма циркулирующей крови и развитию шока. Повышение проницаемости сосудистой стенки создаёт благоприятные условия для развития геморрагического синдрома. При ГЛД поражение эндотелия сосудов служит пусковым фактором развития ДВС с выраженной гипокоагуляционной фазой. В тяжелых случаях возникают множественные кровоизлияния в эндокарде, перикарде, плевре, брюшине, в головном мозге и слизистой оболочке желудка и кишечника. Возбудитель Лихорадки денге оказывает токсическое действие, с которым связаны дегенеративные изменения в печени, почках, миокарде, костном мозге. Выраженные расстройства микроциркуляции связаны с ДВС крови, гипоперфузией тканей на фоне снижения ОЦК [1,2,4,21].

Причинами развития тромбоцитопении при ЛД являются подавление тромбоцитопоэза под действием вируса, повышение расхода тромбоцитов для закрытия дефектов эндотелия, повышенное потребление тромбоцитов в ситуации развития ДВС крови, лизис тромбоцитов при участии антитромбоцитарных антител и комплемента, апоптоз тромбоцитов [7,11,15,18]

Инкубационный период Лихорадки денге составляет от 3 до 15 (чаще 5-8) дней. В большинстве случаев при КЛД продромальный период отсутствует, но иногда он кратковременно проявляется в виде недомогания, конъюнктивита и ринита. В начальном периоде болезни возникают озноб, быстрое повышение температуры до 38–41 °С длительностью 3–4 дня, интенсивная головная боль, боль в глазных яблоках, особенно при движении, ретроорбитальная боль, светобоязнь, тошнота, рвота, а также миалгии, оссалгии и артралгии, в ряде случаев приводящие к обездвиживанию пациента. При тяжёлом течении возможны рвота, бред, потеря сознания. Лицо пациента гиперемировано, выражена инъекция сосудов склер, гиперемия конъюнктив. На мягком нёбе выявляется экзантема. Регистрируются гепатомегалия, увеличение периферических лимфатических узлов. В начале заболевания наблюдается тахикардия, со 2-3 дня она сменяется брадикардией. На 3-4 сутки болезни температура тела снижается до нормальной. Период апиреksии продолжается 1-3 дня, затем температура тела снова повышается до 39-40 °С, возникает гиперемия кожи. Пятнисто-папулёзная экзантема может появиться иногда во время первой лихорадочной волны, но чаще возникает при втором повышении температуры тела, а иногда в периоде апиреksии после второй волны лихорадки. Чаще сыпь определяется на 5-6 дни болезни. Сначала элементы сыпи возникают на коже туловища, затем экзантема распространяется на конечности. Сыпь также может быть петехиальной, скарлатиноподобной или уртикарной. Возникновение сыпи сопровождается зудом кожи. Положителен симптом жгута. Экзантема оставляет после себя шелушение. Вторая волна лихорадки обычно длится 1-3 дня. При атипичной ЛД наблюдаются лихорадка, анорексия, головная боль, миалгия, эфемерная сыпь; полиаденопатия отсутствует. Заболевание продолжается 3 суток. Возможно развитие ЛД без сыпи [1-5,30]

ГЛД характеризуется развитием высокой лихорадки, геморрагий, гепатомегалии и недостаточности кровообращения. Болезнь начинается с внезапного повышения температуры тела до 39–40 °С, выраженного озноба, головной боли, фарингита. В тяжёлых случаях быстро развивается протрация. У пациента наблюдаются выраженная гиперемия и одутловатость лица, блеск глаз, гиперемия видимых слизистых оболочек, нередко покраснение всего тела, на фоне которого появляется точечная сыпь на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов. В последующие 3-5 дней болезни появляется кореподобная пятнисто-папулёзная или скарлатиноподобная сыпь сначала на коже туловища, а затем – в области конечностей и лица. Наблюдаются боль в эпигастрии или по всему животу, многократная рвота, гепатомегалия, болезненность при пальпации печени, может возникнуть диарея. Миалгия и артралгия наблюдаются редко. Через 2–7 дней температура тела часто снижается до нормального или пониженного уровня, проявления болезни могут регрессировать, наступает выздоровление. При тяжёлом течении состояние пациента ухудшается. Наблюдается манифестация геморрагического синдрома. Симптомы щипка и жгута становятся положительными. Возникают кровоизлияния в места инъекций. На коже появляются петехии, подкожные кровоизлияния. Развиваются кровотечения. Значительно снижается количество тромбоцитов, показатель гематокрита повышается на 20% и более в связи с наличием выраженной плазмореи. Пропотевание плазмы из сосудистого русла в ткани и полости приводит к появлению интерстициального отека, гидроторакса и асцита. Характерно развитие значительного снижения объёма циркулирующей крови и шока по причине плазмореи, инфекционно-токсического компонента, кровотечений, рвоты и диареи [2,4,30].

В целом, для пациентов с ЛД характерны лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, повышение трансаминаз с преобладанием активности АСТ. Повышение гематокрита отражает выраженность утечки плазмы из сосудистого русла [3,4,5]. В ряде случаев у пациентов определяют атипичные лимфоциты диаметром 10-15 мкм, отличающиеся от типичных лимфоцитов более широкой, менее базофильной, иногда вакуолизированной цитоплазмой, полиморфностью ядра, имеющего губчатую структуру. Появление атипичных лимфоцитов в периферической крови отражает активацию Т-клеточного звена иммунного ответа при ЛД, и содержание их выше при ГЛД по сравнению с классической формой заболевания [17]. При развитии шока и полиорганной недостаточности при ЛД повышаются активность АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, показатели мочевины, креатинина, снижается сатурация, возникает метаболический ацидоз. При развитии ДВС крови наблюдается характерная стадийная динамика

показателей коагулограммы [1,2,4]. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов регистрируется гепатомегалия, у некоторых пациентов возможно выявление спленомегалии, при ГЛД наблюдаются асцит и гидроторакс [4,5].

Возбудитель ЛД обнаруживается в сыворотке, плазме или циркулирующих клетках крови в течение первых 1-7 дней, наиболее часто в период лихорадки. Вирусологический метод исследования является наиболее достоверным, но трудоемким, в связи с чем его выполнение доступно лишь вирусологическим лабораториям крупных научно-исследовательских учреждений. Для верификации диагноза ЛД используют ПЦР с обратной транскрипцией и генотипированием, обычный вариант ПЦР, ИФА для выявления антител и вирусных антигенов, а также иммунохроматографический метод для определения специфических IgM к вирусу и вирусного белка NS1. Выявление NS1 и IgM не является полностью надежным из-за перекрестной реактивности с другими флавивирусами (например, вирусом Зика). Количественная ПЦР может использоваться для определения вирусной нагрузки в жидкостях организма [2,4,5,22].

Противовирусная терапия ЛД находится в стадии разработки. К. Ichiyama и соавторы сообщили об ингибирующем влиянии на вирус денге сульфатированного полисахарида курдлана, который, взаимодействуя с вирусным оболочечным белком и изменяя его структуру, ограничивал АУИ и патогенность вируса в организме хозяина [16]. А. Balasubramanian и соавторы опубликовали работу о противовирусной эффективности куркумина и его аналогов в отношении возбудителя ЛД. Куркумин и его аналоги ингибировали репликацию вируса и предотвращали развитие тяжелой инфекции [6].

Патогенетическая терапия КЛД заключается в назначении инфузионной терапии растворами электролитов с дезинтоксикационной целью и с целью восполнения ОЦК, парацетамола – с жаропонижающей целью, этамзилата – с гемостатической целью. При ГЛД/ШЛД применяют противошоковые мероприятия, гемостатическую терапию, тромбоконцентрат, эритроцитарную массу [1,2,30].

Клинический случай

17 декабря 2023 года житель города Уфы 43 лет поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу с жалобами на повышение температуры тела до 39,4 °С, головную боль, покраснение кожных покровов, появление сыпи и зуда кожи.

Анамнез заболевания. Пациент заболел 30 ноября. В первые трое суток наблюдались озноб и жар. Температуру тела пациент не измерял. С 3 по 5 декабря у пациента наблюдались субфебрилитет, выраженная слабость и заложенность носа. Далее температура тела снизилась до нормы, состояние улучшилось.

12 декабря возобновились озноб, жар, головная боль. Появилось покраснение кожных покровов. 13 декабря температура тела повысилась до 38,8 °С. Следующие четыре дня пациент продолжал лихорадить. Температура тела колебалась от 37,5 до 39,4 °С, максимальные значения наблюдались 17 декабря. Лихорадка сопровождалась слабостью и головной болью, кожа оставалась гиперемизированной. Пациент принимал аналгин и парацетамол, после приема препаратов отмечал кратковременное понижение температуры тела. 16 декабря на фоне гиперемии кожи появилась сыпь, сопровождавшаяся развитием кожного зуда. 17 декабря выше перечисленные симптомы достигли максимальной выраженности, и пациент самостоятельно обратился в РКИБ.

Эпидемиологический анамнез. Пациент работает в туристической фирме, организует поездки в Юго-Восточную Азию. С 23 ноября по 2 декабря находился в Тайланде (Бангкок, Чианг Май). С инфекционными больными контакт не отрицает: в поездке у туристов и местного населения были случаи повышения температуры тела и эпизоды диареи. Следы, предположительно, от укусов насекомых замечал, самих насекомых не видел. Переохлаждение отрицал. За две недели до болезни выезжал в район горы Иремель и деревни Николаевка в Башкирии.

Пациент перенес геморрагическую лихорадку с почечным синдромом в 2018 году, аллергические реакции, хронические заболевания, травмы и операции отрицал, привит по Национальному календарю.

Осмотр в приемном покое. При поступлении состояние пациента было оценено как среднетяжелое. Сознание было ясным. Наблюдалась гиперемия кожи, на фоне которой определялась мелкопятнистая и пятнисто-папулезная сыпь с преимущественной локализацией на коже спины, живота и груди. Наблюдалась инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия небных дужек, неба, задней стенки глотки, на слизистой оболочке мягкого неба определялись мелкие геморрагии. Подчелюстные и шейные лимфатические узлы не были увеличены. Язык был обложен белым налетом, сухой. Катаральных явлений не было. Аускультативно по всем легочным полям выслушивалось жесткое дыхание. Были зарегистрированы следующие показатели: температура тела – 38,4 °С, частота дыхания – 22-24 в минуту, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 82 удара в минуту, артериальное давление 113/85 мм рт.ст., сатурация – 98 %. Живот был мягким, безболезненным, размеры печени – в пределах нормы, селезенка не пальпировалась. Менингеальной симптоматики не было. Симптом поколачивания по поясничной области был отрицательным с обеих сторон. Диурез был адекватным,

стул, со слов пациента, был кашицеобразным, без примесей, 2 раза в сутки, коричневого цвета. В общем анализе крови были выявлены выраженные лейкопения ($2,50 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($78 \times 10^9/\text{л}$). Антиген нового коронавируса при помощи иммунохроматографического метода не был выявлен.

Пациент был госпитализирован в диагностическое отделение.

В течение трех дней пациент продолжал лихорадить до 38°C , сохранялась интенсивная головная боль, наблюдались ломота в теле, умеренная боль в мышцах и суставах. Экзантема стала хорошо заметна на коже конечностей, сохранялась энантема. Отмечались стабильные гемодинамические показатели: АД 110-120/70-80 мм рт. ст., ЧСС – 86 в минуту. Менингеальные симптомы, лимфоаденопатия, гепатомегалия, диарея не были зарегистрированы. В общем анализе крови сохранялись лейкопения ($2,35 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения ($76 \times 10^9/\text{л}$), в биохимическом анализе крови наблюдалось слабое повышение активности АЛТ до 63 Ед/л и АСТ до 52 Ед/л. Билирубин, креатинин, мочевины, белковые фракции находились в пределах нормальных значений. В коагулограмме наблюдалось удлинение тромбинового времени. При ультразвуковом исследовании выявлены реактивные изменения паренхимы печени, двустороннее диффузное изменение почек с умеренным отеком паренхимы слева.

На фоне применения инфузионной терапии (стерофундин, ионостерил, реамбирин), этамзилата, цитофлавина и парацетамола наблюдалась положительная динамика. Состояние пациента значительно улучшилось. Температура тела вернулась к нормальным значениям, головная боль перестала беспокоить, гиперемия кожи и мелкоочечная сыпь исчезли, количество лейкоцитов увеличилось до $4,5 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов возросло до $162 \times 10^9/\text{л}$.

При обследовании методом ПЦР генетический материал вирусов гриппа, риновируса, аденовируса, респираторно-синтициального вируса, вирусов парагриппа, метапневмовируса в мазках из носоглотки/ротоглотки не был выявлен при помощи ПЦР. При помощи ИФА антитела класса М к вирусам кори и краснухи не были обнаружены. Пациент был обследован в отношении острых кишечных инфекций при помощи бактериологических посевов кала на дизентерийную группу, сальмонеллез, условно-патогенную флору и при помощи ПЦР кала на вирусные гастроэнтериты. При помощи бактериологических посевов крови и кала проводилось обследование в отношении брюшного тифа и паратифов. Были получены отрицательные результаты.

У пациента наблюдались лихорадка, интоксикация, гиперемия лица и шеи, тромбоцитопения, двусторонние диффузные изменения паренхимы почек с отеком паренхимы. В анамнезе присутствовало пребывание в сельской местности на территории Башкирии за 2 и 3 недели до болезни. В связи с этими обстоятельствами пациент был обследован в отношении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). Были выявлены антитела класса G к хантавирусам с коэффициентом позитивности 10,2 при помощи ИФА, антитела класса М не были обнаружены. При помощи МФА был выявлен титр антител 1:256 без нарастания в динамике. Ситуация соответствовала перенесенной ГЛПС.

На фоне дальнейшего лечения клиника полностью регрессировала. Количество лейкоцитов увеличилось до $5,1 \times 10^9/\text{л}$, количество тромбоцитов – до $169 \times 10^9/\text{л}$. Ультразвуковое исследование не выявило признаков острого процесса в почках.

В данном случае наблюдались характерные клинические проявления Лихорадки денге: два эпизода лихорадки, разделенные периодом нормотермии, гиперемия кожи, пятнисто-папулезная экзантема с определенной последовательностью появления элементов сыпи (сначала на туловище, потом на конечностях), зуд кожи, энантема, боль в мышцах и суставах, головная боль, лейкопения и тромбоцитопения. Следует отметить длительный период апиреksии – около недели. В анамнезе имела место поездка в Тайланд. В крови пациента были выявлены фрагменты РНК вируса Лихорадки денге 2 типа и поставлен диагноз: Лихорадка денге, вызванная вирусом 2 типа, классический вариант, средней степени тяжести.

Выводы. Наши соотечественники часто выезжают на отдых в Юго-Восточную Азию, где распространена Лихорадка денге. Двухволновая лихорадка, признаки интоксикации, гиперемия кожи, экзантема сначала на коже туловища, далее – на коже конечностей, зуд кожи, энантема, лейкопения и тромбоцитопения являются характерными проявлениями этого заболевания. При наличии данной симптоматики и соответствующего анамнеза пациент должен быть обследован в отношении ЛД.

Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство. Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2021. – С. 920-925.
2. Лихорадка денге у взрослых. Клинические рекомендации. – 2014. – С. 78.
3. Притулина Ю.Г., Пшеничная С.А. Классическая лихорадка денге в Воронежской области // Научно-практический журнал. – 2017. – Т. 20, № 3. – С. 146-150.
4. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. Ю.В. Лобзина. СПб.: Фолиант. – 2000. – Т. 2. – С. 128-131.

5. Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Позднякова Л.Л. Клиническая и лабораторная диагностика лихорадки денге у туристов // Журнал инфектологии. – 2015 – Т.7, № 1. – С. 65-69. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-65-69>
6. Balasubramanian A., Pilankatta R., Teramoto T., Sajith A.M. et al. Inhibition of dengue virus by curcuminoids // *Antivir. Res.* – 2019. – № 162. – P. 71-78. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.12.002
7. Basu A., Jain P., Gangodkar S.V., Shetty S., and Ghosh K. Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells // *FEMS Immunology & Medical Microbiology.* – 2008 – Vol. 53, № 1. – P. 46–51. doi: 10.1111/j.1574-695X.2008.00399.x.
8. Bhatt S., Gething P.W., Brady O.J., Messina J.P., et al. The global distribution and burden of dengue // *Nature.* – 2013. – Vol. 496, № 7446. – P. 504-507. doi: 10.1038/nature12060.
9. Chakravarti A., Kumaria R. Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma in patients with dengue and dengue haemorrhagic fever during an outbreak // *Indian J. Med. Res.* – 2006. – Vol. 123, № 1. – P. 25–30.
10. Chaturvedi U.C., Agarwal R., Elbishbishi E.A., Mustafa A.S. Cytokine cascade in dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2000. – Vol. 28, № 3. – P. 183–188. doi: 10.1111/j.1574-695X.2000.tb01474.x.
11. De Azeredo E.L., Monteiro R.Q., de-Oliveira Pinto L.M. Thrombocytopenia in Dengue: Interrelationship between Virus and the Imbalance between Coagulation and Fibrinolysis and Inflammatory Mediators // *Mediators Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. ID 313842. doi: 10.1155/2015/313842.
12. Diamond M.S., Pierson T.C. Molecular insight into dengue virus pathogenesis and its implications for disease control // *Cell.* – 2015. – Vol. 162, № 3. – P. 488–492. doi: 10.1016/j.cell.2015.07.005.
13. El Sahili A., Lescar J. Nonstructural protein of dengue virus 5 // *Viruses.* – 2017. – Vol. 9, № 4. – 91. doi: 10.3390/v9040091.
14. Gupta N., Srivastava S., Jain A., Chaturvedi U. Dengue in India // *Indian. J. Med. Res.* – 2012. – Vol. 136, № 3. – P. 373-390.
15. Hottz E.D., Oliveira M.F., Nunes P.C.G. et al. Dengue induces platelet activation, mitochondrial dysfunction and cell death through mechanisms that involve DC-SIGN and caspases // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2013. – Vol. 11, № 5. – P. 951–962. doi: 10.1111/jth.12178
16. Ichiyama K., Reddy S.B.G., Zhang L.F., et al. Sulfated polysaccharide, curdlan sulfate, efficiently prevents entry/fusion and restricts antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in vitro: a possible candidate for clinical application // *Trop. Dis.* 2013. – Vol. 7, № 4. - e2188. doi: 10.1371/journal.pntd.0002188.
17. Jampangern W. Characterization of atypical lymphocytes and immunophenotypes of lymphocytes in patients with dengue virus infection / W. Jampangern [et al.] // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2007. – № 1. – P. 27–36.
18. Lin C.-F., Wan S.-W., Cheng H.-J., Lei H.-Y., Lin Y.-S. Autoimmune pathogenesis in dengue virus infection // *Viral Immunology.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 127-132. doi: 10.1089/vim.2006.19.127.
19. Modis Y., Ogata S., Clements D., Harrison S. C. Structure of the dengue virus envelope protein after membrane fusion // *Nature.* – 2004. – Vol. 427, № 6972. – P. 313–319. doi: 10.1038/nature02165.
20. Morens D.M. Antibody-dependent enhancement of infection and the pathogenesis of viral disease // *Clin. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 19, № 3. – P. 500-512. doi: 10.1093/clinids/19.3.500.
21. Rothman A.L., Ennis F.A. Immunopathogenesis of dengue hemorrhagic fever // *Virology.* – 1999. – Vol. 257, № 1. – P. 1-6. doi: 10.1006/viro.1999.9656.
22. Roy S.K., Bhattacharjee S. Dengue virus: epidemiology, biology, and disease aetiology // *Can. J. Microbiol.* – 2021. – Vol. 67, № 10. – P. 687–702. doi.: 10.1139/cjm-2020-0572.
23. Seema, Jain S.K. Molecular mechanism of pathogenesis of dengue virus: Entry and fusion with target cell // *Indian J. Clin. Biochem.* – 2005. – 20. – P. 92-103. doi.: 10.1007/BF02867407.
24. Srikiatkachorn A., Mathew A., Rothman A.L. Immune-mediated cytokine storm and its role in severe dengue // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, № 5. – P. 563–574. doi: 10.1007/s00281-017-0625-1.
25. Suharti C., van Gorp E., Dolmans W., et al. Cytokine patterns during dengue shock syndrome // *European Cytokine Network.* – 2003. – Vol. 14, № 3. – P. 172-177.
26. Taylor A., Foo S.S., Bruzzone R., et al. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections // *Immunol. Rev.* – 2015. – 268. – P. 340-364. doi: 10.1111/imr.12367
27. The Center for Disease Control and Prevention of Africa. Dengue fever. African Centers for Disease Control and Prevention. – 2022. [Internet]. <https://africacdc.org/disease/dengue-fever/>.
28. Wan S.W., Wu-Hsieh B.A., Lin Y.S., et al. The monocyte-macrophage-mast cell axis in dengue pathogenesis // *J. Biomed. Sci.* – 2018. – Vol. 25, № 1. – P. 1-10. doi: 10.1186/s12929-018-0482-9.
29. Weiskopf D., Sette A. T-cell immunity to infection with dengue virus in humans // *Frontiers in Immunology.* – 2014 – Vol. 7, № 5. - article 93. doi: 10.3389/fimmu.2014.00093.

30. WHO. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2009. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547871_eng.pdf.

Сведения об ответственном авторе:

Старостина Валерия Игоревна – доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ МЗ РФ, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, инд. 450008; v.i.starostina@yandex.ru; 89867002057.