

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.98:578.833.25]-036.88

Сайфуллин М.А.¹, Келли Е.И.¹, Базарова М.В.¹, Ларичев В.Ф.², Карань Л.С.³, Акиншина Ю.А.², Бутенко А.М.²

СЛУЧАЙ ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

¹ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1» ДЗМ, 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 63;
²ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России «Институт вирусологии им. Д. И. Ивановского», 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; ³ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора», 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3а

В статье приводятся данные о клинике, патолого-анатомических исследованиях и специфической диагностики первого зарегистрированного в Российской Федерации летального случая лихорадки денге, связанного с первой и единственной поездкой в Индонезию. У больной наблюдалась геморрагическая форма лихорадки денге с синдромом шока.

Ключевые слова: лихорадка денге; шок; гематокрит; летальный исход.

Для цитирования: *Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015. 20 (2): 49–51.*

Saifullin M.A.¹, Kelly E.I.¹, Bazarova M.V.¹, Larichev V.F.², Karan L.S.³, Akinshina Yu.A.², Butenko A.M.²

DENGUE FEVER FATAL CASE

¹Infectious Clinical Hospital №1” 63, Volokolamskoe highway, Moscow, Russian Federation, 125367

²The N. F. Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology, “D. I. Ivanovsky Institute of Virology”, 16, Gamalei st, Moscow, Russian Federation, 123098

³Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a, Novogireevskaya, Moscow, Russian Federation, 111123

The article presents data about the clinic, postmortem studies and specific diagnosis of the first registered in the Russian Federation fatal case of dengue fever that is associated with the first and only trip to Indonesia. The patient had hemorrhagic form of dengue fever with shock syndrome.

Key words: fever; dengue; shock; hematocrit; death.

Citation: *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(2): 49–51. (In Russ.)*

В течение последних шести лет (2009–2014) сотрудниками Инфекционной больницы № 1 и НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России было диагностировано в общей сложности 178 лабораторно-верифицированных случаев: лихорадки денге (ЛД) – 157, лихорадки Чикунгунья – 10, лихорадки Западного Нила – 6, москитных лихорадок – 3 и японского энцефалита – 1 среди лиц, госпитализированных после возвращения из поездок в тропические страны. Из 157 случаев ЛД 87,5% приходилось на классическую (гриппоподобную) форму этой инфекции, у 12,5% наблюдалась геморрагическая (вторичная) форма заболевания различной степени тяжести. Тяжелая ЛД наблюдалась у 3 (1,9%) пациентов.

В последнее время в связи с развитием массового туризма, интенсификацией миграционных процессов и деловых связей возникла проблема завозных случаев этих заболеваний из тропических и субтропических стран в неэндемичные районы. Имеется информация об импортированных случаях лихорадки денге в Швеции [1], Финляндии [2], других европейских странах [3], в США [4–6], лихорадки Чикунгунья в Японии [7], Германии [8], Италии и других государствах Европы [9], Китае [10], Израиле [11], москитной лихорадки Тоскана (эндемичной в Средиземноморском регионе) в США [12], Германии [13, 14] и Швеции [15]

Ниже приводится информация о первом, лабораторно подтвержденном летальном случае геморрагической лихорадки денге у гражданки России, вернувшейся в Москву из туристической поездки в Индонезию.

Больная Ч., 23 года, находилась на острове Бали с 16 марта по 7 апреля 2014 г. Ранее в тропические страны не выезжала. Проживала в отеле, питалась в ресторанах, кафе. Купалась в Индийском океане и бассейне.

Вернулась в Москву 8 апреля. Заболела остро 12 апреля, на 5-й день после возвращения, когда появился озноб, температура до 39°C, сохраняющаяся в последующие дни, ломота, боли в мышцах, головная боль. С первого дня болезни отмечался водянистый стул (по 5–6 раз в день, нормализовавшийся к 15 апреля). Рвоты не было. Принимала амоксициллин, колдрекс, парацетамол, когосел. 16 апреля состояние

Для корреспонденции: Сайфуллин Мухаммад Абдулфатович, зав. отделением особо опасных инфекций, e-mail: dr_saifullin@mail.ru

ухудшилось (усилилась слабость, чувство «сдавления» грудной клетки), в связи с чем была вызвана бригада скорой медицинской помощи. В домашних условиях осуществлена катетеризация периферической вены, проведена инфузионная терапия физиологическим раствором в объеме 500 мл. 16 апреля в 14.45 при поступлении в приемное отделение больная была в сознании, контактна. Менингеальная и видимая очаговая неврологическая симптоматика отсутствует. Кожа загорелая, сыпи нет. Язык сухой. Слизистая ротоглотки розовая. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, тахикардия до 102 в минуту, артериальная гипотензия 70/40 мм рт. ст. При пальпации живота болезненность в правом подреберье. В гемограмме – повышение уровня гемоглобина до 199 г/л, с гематокритом 58,6%, тромбоцитопения $78 \cdot 10^9/\text{л}$.

Из приемного отделения после введения 120 мг преднизолона направлена в боксовое отделение больницы с диагнозом лихорадки неясной этиологии, гипотензии, где была продолжена инфузионная терапия раствором «Трисоль» 800 мл. В 20.30 состояние резко ухудшилось. Наблюдалось угнетенное сознание, падение АД до 60/40 мм рт. ст., тахикардия до 150 в минуту. Последовал перевод в отделение реанимации, куда она была доставлена в терминальном состоянии, без сознания. Отмечены выраженный акроцианоз. Самостоятельное дыхание отсутствовало, единичные сердечные сокращения по кардиомонитору.

Начаты реанимационные мероприятия, интубация трахеи, искусственная вентиляция легких, катетеризация центральной вены. Непрерывные реанимационные мероприятия в течение 90 мин оказались неэффективными, в 22.10 констатирована биологическая смерть.

Методом РТ-ПЦР в крови от 16 апреля (5-й день заболевания) обнаружена РНК вируса денге 1-го типа. В сыворотке крови, взятой в тот же день, при постановке в ИФА (MAC-ELISA) в поливалентной тест-системе, позволяющей выявлять IgM-антитела ко всем четырем типам вируса денге, реагировала в титре 1:800. Титр антител в ИФА-IgM с антигеном вируса желтой лихорадки составлял 1:400 при отрицательном результате обследования с антигеном вируса Западного Нила. В случае использования моновалентных тест-систем ИФА-IgM, основанных на индивидуальном применении специфических антигенов, титры антител к вирусам денге 1, 2, 3 и 4-го типов составляли соответственно 1:1600, 1:50, 1:50 и 1:100. IgG-антитела к вирусам Западного Нила и денге (в поливалентной ИФА-системе денге-IgG) отсутствовали. Полученные данные позволили установить значение вируса денге 1 в этиологии заболевания пациентки Ч.

Патологоанатомический диагноз при вскрытии:

1. Геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге 1-го типа с тяжелым течением.

2. Кишечная инфекция (обильный рост *Candida spp.* из содержимого кишечника).

Отмечены острое венозное полнокровие и отек головного мозга, острое венозное неравномерное полнокровие и отек легких. Очаговое кровоизлияние в край нижней доли левого легкого (рис. 1 см. на вклейке). Острые эрозии желудка (рис. 2 см. на вклейке), очаговые острые эрозии слизистой подвздошной кишки, слепой и восходящего отдела толстой кишки (не более 60 мл). Измененная кровь в полости желудка, большое количество крови в слепом и восходящем отделах толстой кишки, шоковые почки (рис. 3 см. на вклейке).

При гистологическом исследовании органов выявлены полнокровие, тромбозы сосудов (рис. 4, на вклейке – тромбозы легочных сосудов, отек интерстиции) и кровоизлияния (рис. 5 см. на вклейке – кровоизлияние в надпочечник).

В соответствии с критериями классификации клинических форм лихорадки денге, сформулированными ВОЗ в 1999 и 2009 гг., заболевание Ч. можно квалифицировать как геморрагическую лихорадку денге с шоковым синдромом, приведшим к молниеносному развитию сердечно-сосудистой недостаточности. Диарея, наблюдавшаяся у пациентки, встречается (по нашим собственным данным) у значительной части (32,8%) больных лихорадкой денге. Наличие дрожжевидных грибов в содержимом кишечника, вероятно, обусловлено проводимой антибактериальной терапией аминопенициллиновым препаратом.

Этиологическими агентами лихорадки денге являются 4 самостоятельных, отличающихся по генетическим и антигенным характеристикам вируса денге (денге 1,2,3,4). Все они относятся к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Часто их называют генотипами или серотипами вируса денге (1,2,3,4). Известны следующие основные формы этой инфекции: классическая (гриппоподобная) с благоприятным исходом; геморрагическая лихорадка денге без шокового синдрома или с шоком. Классическая форма является результатом инфицирования человека одним из четырех вирусов (типов) денге. Геморрагическая ЛД (ГЛД) обычно возникает при вторичном инфицировании (через определенный промежуток времени) гетерологичным вирусом денге.

Концепция иммунопатологического механизма развития ГЛД, при котором важное значение имеет феномен антителозависимого усиления репродукции вируса в моноцитах периферической крови, предусматривает следующие процессы: репликацию вируса, вирусемию и антигемемию, резкое возрастание концентрации группоспецифических анти-денге IgG-антител, образование специфических комплексов антиген-антитело, активация и фиксация компонентов комплемента, образование С3А анафилатоксина, повышение проницаемости сосудов и дегрануляция клеток, высвобождение гистамина, гиповолемический шок [16]. Средняя летальность при ГЛД составляет около 5% [17], среди

детей до 20% [18]. В гиперэндемичных регионах мира (главным образом в странах Юго-Восточной Азии) ГЛД – преимущественно детская инфекция, которая поражает детей в возрасте 6–9 мес при наличии у них материнских IgG-антител к одному из вирусов денге. Высокая заболеваемость ГЛД наблюдается также у детей 4–11 лет [19], перенесших лихорадку денге, связанную с одним из четырех вирусов, а затем инфицированных гетерологичным типом. Риск возникновения ГЛД более вероятен у лиц, имеющих антитела к другим родственным флавивирусам, приобретенные в результате предшествующего естественного инфицирования или вакцинации. Некоторые авторы не исключают возможности возникновения ГЛД в результате первичного инфицирования атипичными, особо вирулентными вариантами вируса денге.

В случае заболевания больной Ч. трудно предположить возможность её вторичного инфицирования гетерологичным вирусом денге, так как ранее она не посещала регионы, эндемичные по лихорадке денге. Не удалось установить факты возможного предшествующего инфицирования пациентки на территории России какими-либо гетерологичными флавивирусами (например, клещевого энцефалита или Западного Нила) или вакцинации против флавивирусных инфекций.

Выводы

1. Причиной фатального исхода заболевания больной геморрагической лихорадкой денге явилось стремительное развитие шокового синдрома.

2. По данным литературы, ранняя диагностика ЛД и коррекция шока являются главными составляющими успешного лечения тяжелых случаев. При отсутствии этиотропных терапевтических средств, высокая эффективность лечения достигается предотвращением обезвоживания организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lindbäck H., Lindbäck J., Tegnell A. et al. Dengue fever in travelers to the tropics, 1998 and 1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9(4): 438–42.
2. Huhtamo E., Uzcátegui N.Y., Siikamäki et al. Molecular epidemiology of dengue virus strains from Finnish travelers. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14(1): 80–3.
3. Wichmann O., Gascon J., Schunk M. et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators. *J. Infect. Dis.* 2007.
4. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Travel-associated Dengue surveillance – United States, 2006–2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59(23): 715–9.
5. Mohammed H. P., Ramos M. M., Rivera A. et al. Travel-associated dengue infection in the United States, 1996 to 2005. *J Travel Med.* 2010; 17(1): 8–14.

6. Streit J.A., Yang M., Cavanaugh J.E., Polgreen P. M. Dengue incidence among hospitalized patients, United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(5): 914–6.
7. Mizuno Y., Kato Y., Takeshita N. et al. Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at National Center for Global Health and Medicine. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17(3): 419–27.
8. Tanbitz N., Cramer J.P., Kapaun et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 45(1): e1–4.
9. Meegan J.M., Le Duc J. Enzyme immunoassay. In: *Manual on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J. M. Darymple. Seoul; 1989: 83–7.
10. Kui Zheng, Jiandong Li, Quanfu Zhang et al. Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008. *Virology*. 2010; 7: 8. Published online 2010 January 18. Doi: 10.1186/1743-422X-7-8.
11. Tanay A., Schwartz E., Bin H. et al. Chikungunya fever in Israel travelers: returning from northwestern India. *J Travel Med.* 2008; 15(5): 382–4.
12. Calisher C.H., Weinberg A., Muth D.J., Lazuick J.C. Toscana virus infection in United States citizen, returning from Italy. *Lancet.* 2010; 1: 165–6.
13. Schwarz T.F., Sabine G., Jager G. Travel-related Toscana virus infection. *Lancet.* 1993; 342: 803–4.
14. Schwarz T.F., Jager G., Gilch S. et al. Travel-related vector borne virus infections in Germany. *Arch. Virol.* 1996; 11(Suppl.) 57–65.
15. Ehrnst A., Peters C.J., Nicklasson B. et al. Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal. *Lancet.* 1985; 325(8439): 1212–3.
16. Russel P.K., Brandt W.E. Immunopathologic processes and viral antigen associated with sequential dengue virus infection. In: *Perspectives in Virology*. New York–London: Academic Press; 8: 263–77.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Locally acquired Dengue–Key West, Florida, 2009–2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2010; 59: 577–81.
18. Calisher C.H. Persistent emergence of Dengue. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(5): 738–9.
19. Hubert B., Halstead S.B. Dengue 1 virus and Dengue hemorrhagic fever, French Polynesia. 2001. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(8): 1265–70.

Поступила 19.02.15
Received 19.02.15

Сведения об авторах:

Келли Елена Ивановна, зав. патологоанатомическим отделением, e-mail: ikb_1@mail.ru; **Базарова Марина Викторовна**, канд. мед. наук, зам. гл. врача по эпидемиологическим вопросам, e-mail: ikb_1@mail.ru; **Ларичев Виктор Филиппович**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. биологии и индикации арбовирусов, e-mail: vlaritchev@mail.ru; **Бутенко Александр Михайлович**, доктор биол. наук, проф., руководитель отдела и лаб. биологии и индикации арбовирусов, e-mail: arboelisa@mail.ru; **Акинишина Юлия Александровна**, науч. сотр. лаб. биологии и индикации арбовирусов, e-mail: arboelisa@mail.ru; **Карань Людмила Станиславовна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, e-mail: karan@pcr.ru.

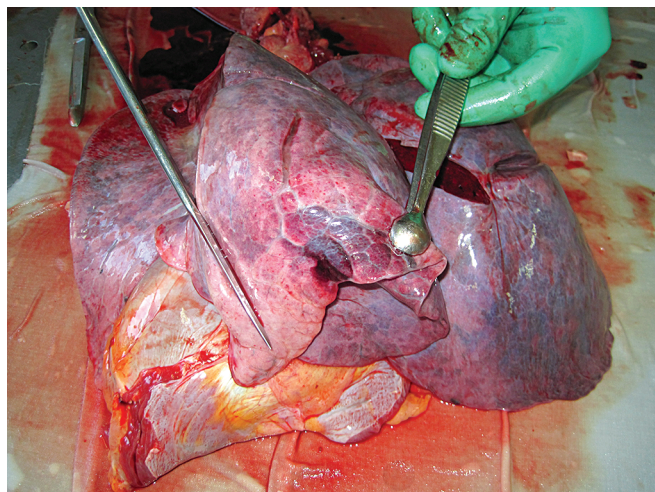


Рис. 1. Кровоизлияние в плевру.

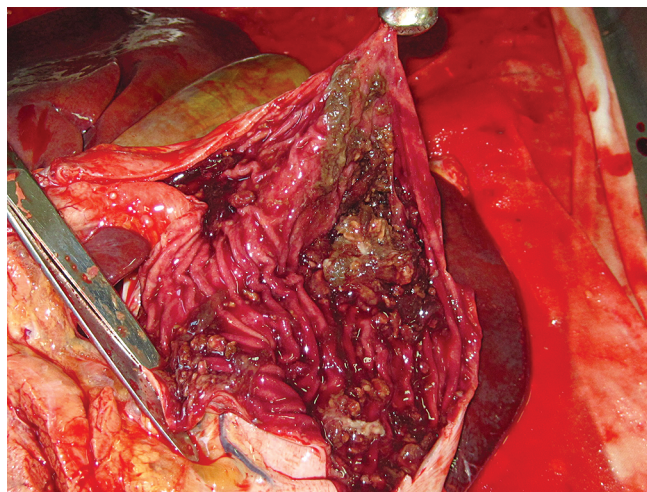


Рис. 2. Геморрагический гастрит.

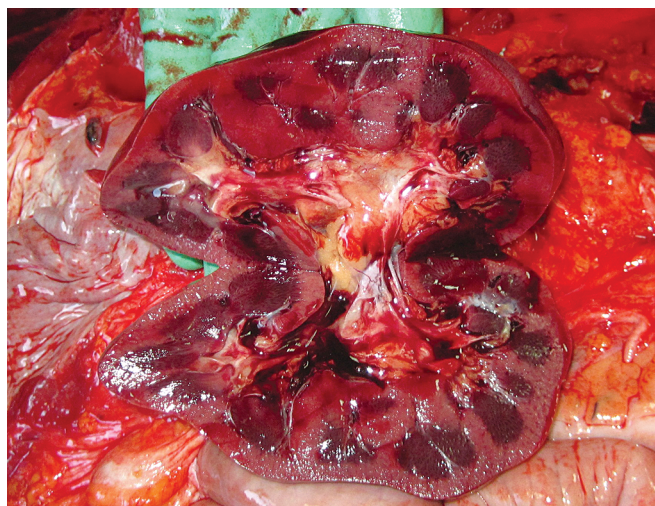


Рис. 3. Шоковая почка.

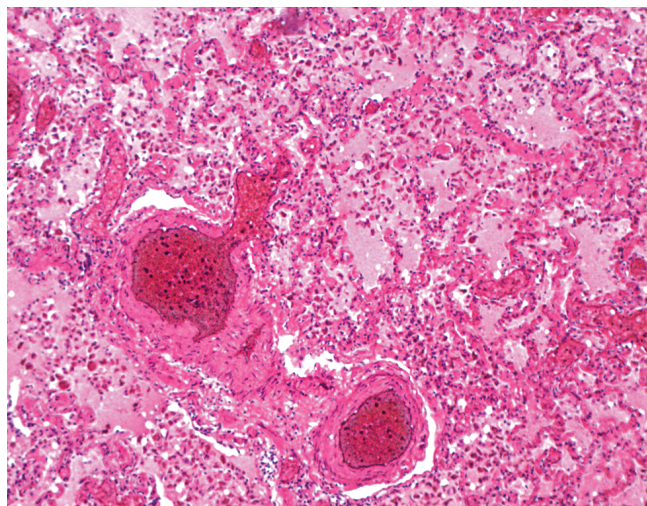


Рис. 4. Тромбоз сосудов легких, интерстициальный отек легких.

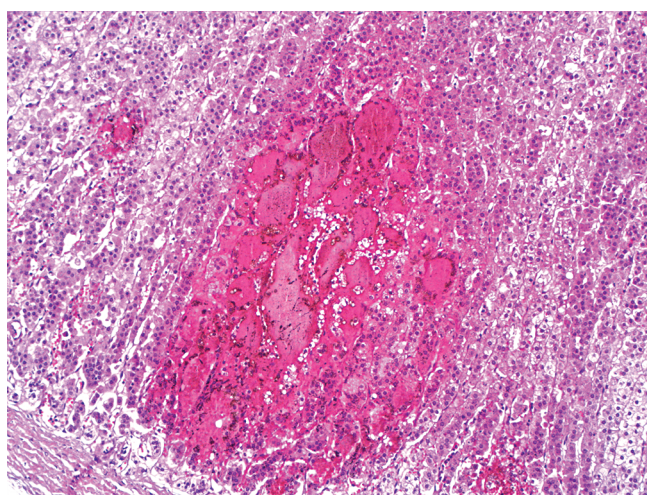


Рис. 5. Кровоизлияние в надпочечник.