



ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ У ТУРИСТОВ И МИГРАНТОВ (медицина путешествий)



Санкт-Петербург
СпецЛит

Виталий Нечаев

**Геморрагические лихорадки
у туристов и мигрантов
(медицина путешествий)**

«СпецЛит»

2015

Нечаев В. В.

Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов
(медицина путешествий) / В. В. Нечаев — «СпецЛит»,
2015

ISBN 978-5-299-00687-2

В монографии представлены основы эпидемиологии, клиники и профилактики арбовирусных и контагиозных геморрагических лихорадок, которые нередко наблюдаются у путешественников и мигрантов. Изложены базовые и справочные сведения по эпидемиологии, клинике, диагностике, профилактике и лечению таких заболеваний, как желтая лихорадка, лихорадка денге и Чикунгунья, лихорадка Западного Нила, Конго-Крымская геморрагическая лихорадка. Особое внимание уделено контагиозным геморрагическим лихорадкам Эбола, Марбург и Ласса, на которые распространяются международные медико-санитарные правила. Эти знания необходимы врачам при проведении консультирования туристов, направляющихся в неблагополучные по этим заболеваниям страны с тропическим и субтропическим климатом. Издание предназначено для подготовки врачей, клинических ординаторов и интернов.

ISBN 978-5-299-00687-2

© Нечаев В. В., 2015

© СпецЛит, 2015

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
Литература	9
Глава 1	10
Геморрагические лихорадки	10
Желтая лихорадка (Yellow fever)	12
Эпидемиология. Механизм развития эпидемического процесса	14
Проявления эпидемического процесса	17
Литература	24
Глава 2	26
Эпидемиология. Механизм развития эпидемического процесса	27
Проявления эпидемического процесса	28
Конец ознакомительного фрагмента.	31

Виталий Нечаев, Анатолий Шведов, Погромская М. Н., Гришанова Г. И. Геморрагические лихорадки у туристов и мигрантов (медицина путешествий)

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АлАт – аланинаминотрансфераза
АсАт – аспартатаминотрансфераза
ВГЛ – вирусная геморрагическая лихорадка
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГЛД – геморрагическая лихорадка денге
ДВС – синдром диффузного внутрисосудистого свертывания
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ДП – диарея путешественников
ДЗ – диарейные заболевания
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИППП – инфекции, передаваемые половым путем
ИФА – иммуноферментный анализ
ЖЛ – желтая лихорадка
ККЛ – Крым-Конго лихорадка
ККГЛ – Конго-Крымская геморрагическая лихорадка
КОЕ – колониеобразующие единицы
ЛД – лихорадка денге
ЛЗН – лихорадка Западного Нила
МФА – метод флюоресцирующих антител
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РН – реакция нейтрализации
РНК – рибонуклеиновая кислота
РПИ – расширенная программа иммунизации
РСК – реакция связывания комплемента
РТГА – реакция торможения гемагглютинации
СДС – Центр по предупреждению и контролю за инфекционными заболеваниями
США
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ЦНС – центральная нервная система
ЧС – чрезвычайная ситуация
IgA – иммуноглобулины класса А
IgM – иммуноглобулины класса М
IgG – иммуноглобулины класса G
MDT – множественная лекарственная терапия
MMWR – еженедельный доклад по заболеваемости и смертности СДС
WER – еженедельный эпидемиологический доклад ВОЗ

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы благодаря широкому сообщению между странами в мире стали интенсивно распространяться различные инфекционные и паразитарные заболевания. В своем послании генеральный директор Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Маргарет Чен (2007) обращает внимание на то, что ситуация с болезнями в мире далека от стабильности. Рост численности населения, стремительная урбанизация, вторжение людей в прежде не заселенные районы, ухудшение состояния окружающей среды объясняют эпидемиологическое неблагополучие на земле. Кроме того, с 1940 по 2004 г. появилось 335 новых или изменившихся возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний, 60 % которых вызываются зоонозными патогенами (Jones K. E. [et al.], 2008). По данным В. В. Шкарина [и др.] (2012), с 1950 г. по настоящее время выявлено более 205 новых нозологий, которые стали известны трем поколениям людей.

Авиакомпании ежегодно перевозят более 2 млрд пассажиров, что значительно повышает возможности быстрого распространения инфекционных болезней и их переносчиков. Периодически возникает угроза распространения холеры и диарейных заболеваний, гриппа и других острых респираторных инфекций, тяжелого острого респираторного синдрома, а также заболеваний, сопровождающихся симптомами лихорадки (например, малярии) и многих других. Увеличивается частота различных хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), органов дыхания, негативно сказывающихся на здоровье путешественников. Как острые инфекции, так и хронические заболевания нередко поражают путешественников, туристов, мигрантов; известны обострения хронических заболеваний при действии неблагоприятных природно-климатических факторов риска в период пребывания в той или иной стране. Исследования, проведенные в 1980 – 1990-е гг., показали, что в течение 1 мес. пребывания в развивающихся странах у 50 000 из 100 000 путешественников возникают проблемы со здоровьем, 8000 из них требуют госпитализации, 1100 человек теряют трудоспособность после возвращения, 300 пациентов госпитализируются во время путешествия или сразу после возвращения домой, 50 человек эвакуируются воздушным транспортом домой и 1 человек умирает (Steffen R. [et al.], 1994).

По данным D. O. Freedman [et al.] (2006), от 22,0 до 64,0 % путешественников посещают развивающиеся страны, причем каждый год у 8,0 % из них (примерно 50 млн) обнаруживаются какие-либо заболевания после возвращения. 5,0 % обращаются за медицинской помощью, и около 1,0 % оказываются в больнице. Значительная часть больных переносит инфекционные и паразитарные заболевания. Когда наиболее опасные инфекционные заболевания оказываются завезенными в ту или иную страну, возможно их распространение, иногда – возникновение вспышек и эпидемий, сопровождающихся высоким социально-экономическим ущербом для страны и самих путешественников.

В докладе генерального директора ВОЗ Маргарет Чен (2007) подчеркивается необходимость разработки стратегии глобальной безопасности в области здравоохранения, которая также определяет экономическую и политическую стабильность, успешную торговлю, туризм, доступ к товарам и услугам. Возникновение глобальной опасности, например пандемии гриппа, влияет на демографическую стабильность. Важнейшим правовым документом для обеспечения глобальной безопасности в области здравоохранения являются Международные медико-санитарные правила (2005), вступившие в действие с 2007 г. и являющиеся основой для предупреждения распространения наиболее опасных болезней.

Возникновение глобальной опасности во многом зависит от туризма и других перемещений людей между странами. В связи с этим стало развиваться новое направление в области здравоохранения – медицина путешествий. Этот раздел медицинской науки и прак-

тики посвящен изучению и сохранению здоровья международных путешественников, то есть предупреждению распространения болезней, снижению заболеваемости, смертности. Для достижения этих целей привлекается широкий круг специалистов – эпидемиологов, инфекционистов, паразитологов и врачей многих других специальностей. При решении задач, поставленных перед медициной путешествий, применяются методы, широко используемые в эпидемиологии, общественном здравоохранении, гигиене, клинике внутренних, инфекционных болезней, тропической медицине и других смежных дисциплинах. Относительно недавно направление «медицина путешествий» расширилось за счет изучения здоровья мигрантов, миссионеров, военнослужащих и других групп населения.

Организационные основы туристской деятельности, направленные на профилактику болезней у туристов и мигрантов, представлены в первой части серии «Медицина путешествий», там же дано определение туризма, классификация его видов. Обращается внимание на опасности туризма, государственное регулирование туристской деятельности в соответствии с законами РФ, сформулированы права туриста и его обязанности, а также описано информационное обеспечение туристов.

Кроме того, раскрываются понятие «миграция населения», его содержание и эпидемиологические опасности для страны. Важным компонентом распространения заболевания являются перемещения людей с религиозными целями (хадж). Подчеркивается, что в среде мигрантов эпидемиологическая ситуация в той или иной стране отражена лучше, чем можно представить, исследуя эпидемиологическую обстановку в среде традиционных туристов. Следовательно, возникают проблемы предупреждения завоза и распространения болезней.

Предлагается группировка болезней, описаны их структура и распространенность у путешественников и мигрантов. Обращается внимание на то, что риск заражения инфекционными заболеваниями и их завоза в ту или иную страну зависит от места, типа и продолжительности путешествия, скорости перемещения людей. В регионах мира действует специальная сеть клиник GeoSentinel для госпитализации и лечения заболевших путешественников. В нашей стране подобных клиник нет.

Классификация болезней у путешественников осуществляется по факторам риска (например, болезни, вызванные укусами переносчиков, включая малярию, которые распространены в тропических странах):

- болезни, связанные с заражением через пищу и воду;
- болезни, передающиеся от человека к человеку по воздуху;
- болезни, обусловленные контактом человека с человеком или различными животными и элементами внешней среды.

Кроме того, выделяют наиболее часто встречающиеся у путешественников заболевания с респираторным, диарейным синдромами, лихорадочные, кожные и другие заболевания.

Установлено, что лихорадочные, диарейные заболевания часто встречались у путешественников, вернувшихся из стран субсахаральной Африки, Юго-Восточной Азии, особенно у тех, кто побывал в странах Индийского субконтинента. Страны Африки являются основным «поставщиком» малярии и экзотических заболеваний по всему миру.

Причинами смерти путешественников являются заболевания ССС, респираторные, желудочно-кишечные и, реже, инфекционные заболевания. Высокая частота смертей от неинфекционных заболеваний обусловлена действием других факторов риска, в частности связанных с транспортными средствами. Характеристика факторов риска освещена в главе 3 первой части серии «Медицина путешествий», там же представлены рекомендации по их минимизации. Важнейшим условием благополучия является подготовка к путешествию, получение элементарных знаний о факторах риска путешествия, медицинская подготовка (медицинское консультирование перед поездкой, профилактические прививки).

Настоящая часть посвящена широко распространенным геморрагическим лихорадкам, которыми нередко заражаются туристы и мигранты в странах тропического пояса. Некоторые из них, например желтая лихорадка (ЖЛ), лихорадки Эбола, Марбург и Ласса, относятся к карантинным заболеваниям, в отношении которых применяются Международные медико-санитарные правила.

Литература

Инфекции, на которые распространяются международные медико-санитарные правила: в 2 ч. Ч. II: Геморрагические лихорадки: уч. пос. для врачей / В. В. Нечаев, В. В. Васильев, А. Н. Коваленко [и др.]; под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб., 2013. – 93 с.

Чен М. Глобальная безопасность в области общественного здравоохранения в XXI веке: Доклад о состоянии здравоохранения в мире / ВОЗ. – Женева, 2007. – 72 с.

Шкарин В. В., Ковалишина О. В. Новые инфекции: систематизация, проблемы, перспективы. – Нижний Новгород: АГМА, 2012. – 512 с.

Freedman D. O., Weld L. H., Kozarsky Ph. E. [et al.]. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers // New Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 119 – 130.

Jones K. E., Patel N. G., Levy M. A. [et al.]. Global trends in emerging infectious diseases // Nature. – 2008. – Vol. 451 (7181). – P. 990 – 993.

Steffen R., Lobel H. O. Epidemiological basis for the practice of travel medicine // J. Wilderness Med. – 1994. – Vol. 1. – P. 56 – 66.

Глава 1

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. ЖЕЛТАЯ ЛИХОРАДКА

Геморрагические лихорадки

Геморрагические лихорадки (ГЛ) – группа острых вирусных болезней человека, характеризующихся развитием универсального геморрагического васкулита, проявляющегося геморрагическим синдромом, признаками поражения различных органов и систем и интоксикацией. В состав группы входят арбовирусные лихорадки, которые передаются с помощью членистоногих, и контагиозные ГЛ, к распространению которых переносчики не имеют никакого отношения. Термин «арбовирусы» был официально признан Всемирной организацией здравоохранения в 1963 г. Дословно название расшифровывается как «вирусы, передающиеся членистоногими». Контагиозные ГЛ передаются при контакте с больным человеком или животным через секреты и экскреты их организмов.

В настоящее время выделяют 15 ГЛ, из них 7 передаются с помощью переносчиков (ЖЛ, лихорадка денге (ЛД), Чикунгунья, лихорадка Западного Нила (ЛЗН), Рифт-Валли, Крым-Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ), кьясанурская лесная болезнь (КЛБ). Об одних врачи узнали еще 20 лет назад, например о ЖЛ, ЛД, другие стали известны совсем недавно, например лихорадка Рифт-Валли, Чикунгунья.

ГЛ характеризуются высокой потенциальной эпидемичностью, необычайно высокой летальностью, достигающей в отдельных случаях 80 % и более, трудностями в диагностике, лечении и профилактике.

Систематика вирусов. Арбовирусные лихорадки вызываются в основном вирусами, которые содержат рибонуклеиновую кислоту (РНК) и являются представителями семейств: *Arenaviridae*, *Flaviviridae* и *Bunyaviridae*. Контагиозные лихорадки относятся к семейству *Filoviridae* (лихорадки Эбола и Марбург) и *Arenaviridae* (Ласса, аргентинская, боливийская, венесуэльская и бразильская ГЛ). Возбудители ЖЛ, ЛД и Чикунгунья лихорадок, КЛБ относятся к семейству *Flaviviridae*. Возбудители ККГЛ и лихорадки Рифт-Валли, а также заболеваний с почечным и легочным синдромами принадлежат к семейству *Bunyaviridae*.

ГЛ характеризуются следующими признаками:

- почти все ГЛ регистрируются в странах с субтропическим и тропическим климатом;
- все ГЛ – зоонозы, так как резервуаром вируса являются животные: приматы, грызуны, сумчатые, сельскохозяйственные животные, большинство арбовирусных ГЛ являются природно-очаговыми болезнями, так как вирус переносят дикие животные;
- все арбовирусные лихорадки эндемичны, приурочены к территориям с определенным ландшафтом, фауной и флорой;
- арбовирусные лихорадки имеют выраженную сезонность, определяемую активностью переносчиков;
- обычно вспышкам заболеваний среди людей предшествуют вспышки среди диких животных, затем развиваются эпизоотии среди домашних животных.

Эпидемиологические различия арбовирусных ГЛ:

- ГЛ отличаются друг от друга механизмом передачи.

М. П. Чумаков (1979) предложил разделить ГЛ в зависимости от переносчика на комариные и клещевые. Для некоторых арбовирусных лихорадок возможны и другие пути передачи, помимо трансмиссивного: воздушно-пылевой, контактный, парентеральный.

– Различное географическое распространение арбовирусных ГЛ пока четко не поддается объяснению. Например, ЛД встречается во многих странах тропического пояса, где распространен переносчик *Ae. aegypti*, но особенно в странах Юго-Восточной Азии, в районе Тихого океана и странах Карибского бассейна. ЖЛ, у которой тот же переносчик, не встречается в Азии, а регистрируется только в странах Африки и Южной Америки. Следует подчеркнуть, что комар *Ae. aegypti* попал в Азию лишь в середине XIX в. и вполне вероятно, что туда проникнет и ЖЛ.

– Арбовирусные лихорадки отличаются по степени риска заражения, который увеличивается, если источником инфекции являются домашние животные, и уменьшается – если дикие животные.

– Для одних возбудителей источником является один вид животных (обезьяны при ЖЛ, ЛД), для других – несколько видов животных (лихорадка Рифт-Валли).

– Заболеваемость ГЛ проявляется в виде спорадических случаев, вспышек и эпидемий, а ее интенсивность определяется прежде всего видовым составом и плотностью переносчиков.

– Отдельные лихорадки отличаются по приуроченности к разным территориям: лихорадка Рифт-Валли преимущественно распространена в сельской местности, денге и ЖЛ – в городах и поселках, КЛБ ограничена лесными массивами Индии.

Три главные ГЛ – ЖЛ, ЛД и Рифт-Валли – выделяются среди прочих арбовирусных лихорадок способностью вызывать крупные, часто непредсказуемые вспышки и эпидемии с тяжелым течением и высоким уровнем летальных исходов. Другие лихорадки, передаваемые комарами, – ЛД, Чикунгунья – также могут сопровождаться геморрагиями, однако это крайне редко приводит к смерти больных.

Желтая лихорадка (Yellow fever)

Желтая лихорадка (ЖЛ) – острое, особо опасное, трансмиссивное заболевание, характеризующееся острым тяжелым течением с геморрагическим синдромом, некротическим поражением печени с желтухой.

Историческая справка. ЖЛ давно известна по описаниям многочисленных эпидемий в странах Америки. В 1741 г. британцы при завоевании Колумбии потеряли 20 000 солдат, умерших от ЖЛ. Первая попытка прорыть Панамский канал в 1880 – 1888 гг. закончилась неудачей, так как из 52 000 из 85 000 рабочих заболели желтой лихорадкой. В Европе это заболевание встречалось на побережье Средиземного моря, во французских портах Испании.

Заболевание эндемично в странах Африки и Америки, но африканское происхождение этой лихорадки весьма сомнительно. Впервые это заболевание было связано с переносчиками – комарами *Ae. aegypti* кубинским врачом Карлосом Финлеем в 1881 г. В 1901 г. это было подтверждено американской миссией, возглавляемой Джоном Ридом.

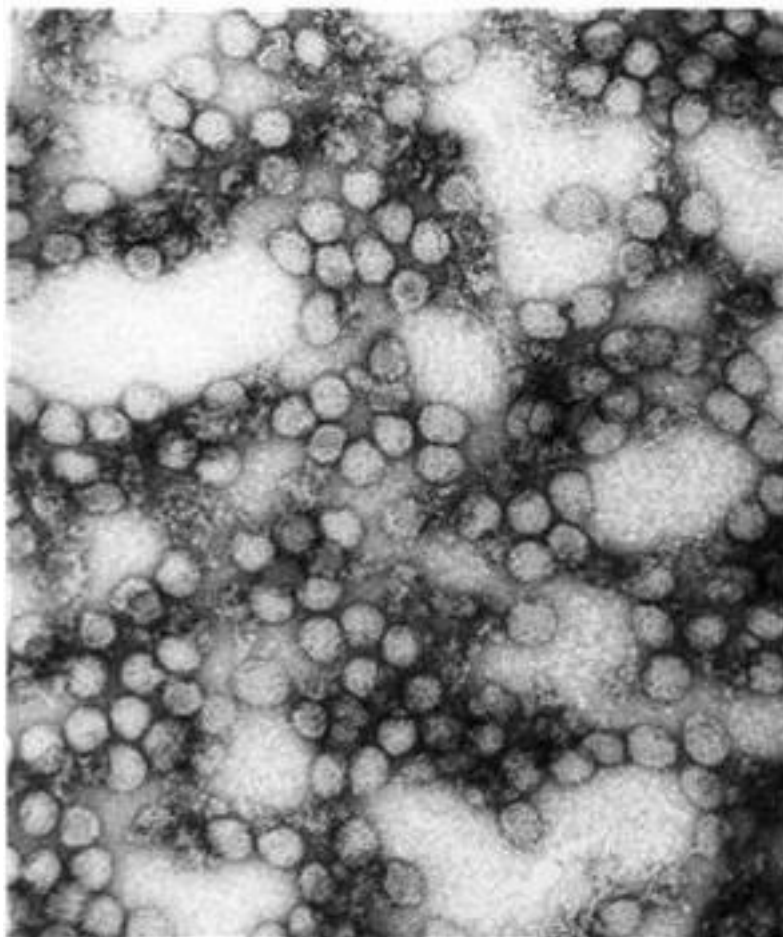


Рис. 1. Вирус желтой лихорадки

Этиология. Вирус ЖЛ был выделен в 1937 г. в Африке. Это мелкий РНК-содержащий вирус размером от 12 до 27 нм относится к семейству флавивирусов (*Flaviviridae*), пассируется в клетках мозга мышей-сосунков (рис. 1).

Геном вируса имеет 3 структурных и 7 неструктурных белков. Установлено 7 генотипов вируса, 5 из которых встречаются в Африке и 2 – в Южной Америке (Mutebi J. P. [et al.], 2001,

2002; Vasconcelos P. F. [et al.], 2004). В Западной Африке циркулирует наиболее вирулентный генотип 1, вызывающий вспышки ЖЛ. Вирус имеет антигенное сходство с вирусами ЛД, японского энцефалита, поэтому дает перекрестные серологические реакции. Вирус малоустойчив к действию физических и химических факторов, гибнет при нагревании до 60 °С через 30 мин и быстро инактивируется под действием ультрафиолетового облучения.

Эпидемиология. Механизм развития эпидемического процесса

Источники инфекции. ЖЛ – природно-очаговое, зоонозное заболевание. В джунглях Африки и Южной Америки основными источниками инфекции являются обезьяны (капуцины, ревуны и др.), обитающие в галерейных лесах, а также сумчатые животные (опоссумы и др.). Возникают вспышки лесного (джунглевое) типа. Обезьяны сохраняют вирус в организме кратковременно, но если их часто кусают комары, являются мощным резервуаром инфекции. Приближение ЖЛ к жилищам человека обеспечивается промежуточным типом, который формируется в саваннах Африки и, реже, Америки. Обезьяны, совершающие набеги на банановые плантации, где работают люди, инфицируют комаров, которые передают ЖЛ людям. Как антропонозное заболевание ЖЛ распространяется среди жителей городов, у которых имеет место вирусемия. Заболевание периодически регистрируется в странах Африки и спорадически в Южной Америке (Лекции, 2010).

Механизм передачи. Заражение вирусом ЖЛ происходит при укусе комара. Специфическими переносчиками ЖЛ являются комары рода *Aedes*. Наибольшее эпидемиологическое значение принадлежит комарам нескольких видов, в частности *Ae. aegypti*, *Ae. simpsoni*, *Ae. africanus*, а также *Ae. Taylora*, *Ae. luteocephalus*, *Ae. furcifer*, *Ae. haemagogus*. ЖЛ передают как синантропные, так и дикие виды комаров. *Ae. aegypti* – назойливый синантропный комар, который распространен в городах в пределах дома, подворья. Он перемещается на расстояния от 100 до 300 м, нападает на людей в основном в дневное время. Дикие приматофильные комары *Ae. furcifer* и *Ae. africanus* обитают в диких лесах, плодятся в дуплах деревьев, летят на расстояние 400 м и более, нападают в сумерках, поэтому передают зоонозную ЖЛ. В Центральной и Восточной Африке передача вируса в природе осуществляется в основном комарами *Ae. simpsoni*, *Ae. africanus* и *Ae. furcifer*.

Проведя анализ эпидемиологических признаков и сопоставлений ЖЛ и ЛД, Р. Reiter (2010) высказал предположение, что широко и повсеместно распространенный комар *Ae. albopictus*, активный переносчик ЛД, может принять участие и в передаче человеку антропогенной ЖЛ.

Установлено, что в организме комара возбудитель сохраняется на протяжении всей жизни, то есть 6 – 8 нед. Более того, считается, что в Африке комары *Ae. aegypti* могут передавать вирус трансвариально. Поэтому комары одного поколения являются не только переносчиками, но и кратковременным резервуаром возбудителя в природе.

Активность переносчика и реализация механизма передачи зависят от ряда природных факторов, в частности от температуры и количества осадков. Так, в организме зараженного комара при температуре 37 °С инфицирующая доза накапливается через 4 сут, при 25 °С – 8 сут, 21 °С – 18 сут. При температуре окружающей среды 18 °С и ниже возбудитель не размножается в организме комара. Наличие осадков – важный природный фактор распространения ЖЛ. Сезон передачи лихорадки совпадает с началом периода дождей, продолжается в сухой сезон и завершается вследствие снижения численности переносчика.

Трансмиссивный механизм передачи ЖЛ реализуется с помощью специфической инокуляции, когда при укусе вместе со слюной комара в организм человека или животного вводится определенная доза вируса.

Пример. Перинатальная передача ЖЛ в Бразилии от больной матери в позднем периоде беременности ребенку. Женщина, 30 лет, не привитая против ЖЛ, заразилась в природном очаге. 14 марта 2009 г. у нее отмечена лихорадка, головная боль и желтуха. 17 марта она родила здоровую девочку весом 3800 г. На третий день жизни у девочки появились лихорадка, цианоз, на восьмой – гематомезис, мелена, кровотечения, гипогликемия и олигурия.

Несмотря на интенсивную терапию, состояние ребенка ухудшалось, и он умер на 12-й день жизни. Серологическое обследование матери показало наличие антител иммуноглобулина класса М (IgM) класса к вирусу ЖЛ. У ребенка в сыворотке крови на 5-й день болезни выявлен вирус ЖЛ типа 1, генотипа 1E (Bentlin M. R. [et al.], 2011).

В Бразилии получены доказательства заражения ребенка вакцинным штаммом вируса от матери, получившей прививку против ЖЛ (CDC.MMWR, 2010). Вертикальная передача арбовирусов также документирована при ЛД, ЛЗН (Pouliot S. H. [et al.], 2010; Tsai T. P., 2006).

Восприимчивость и иммунитет. Человек высоковосприимчив к вирусу ЖЛ начиная с раннего детского возраста. К нему также чувствительны обезьяны, муравьеды, ленивцы и опоссумы. Заражающая доза весьма мала. У зараженных людей уже через 3 – 4 дня появляются антитела IgM, которые сохраняются в организме 2 – 3 мес., а затем замещаются иммуноглобулинами класса G (IgG), обеспечивающими защиту пожизненно. Последние можно обнаружить уже в конце 1-й недели болезни. Изучение иммунитета через 30 лет после перенесения болезни показало, что у 81 % переболевших сохранились антитела.

Патогенез и патоморфология. Размножение и накопление вируса, проникшего в организм при укусе комара, происходит в регионарных лимфатических узлах во время инкубационного периода. В течение первых нескольких дней болезни вирус с кровотоком диссеминирует по всему организму, вызывая поражения сосудистого аппарата печени, почек, селезенки, костного мозга, миокарда, головного мозга и других органов. В них развиваются выраженные дистрофические, некробиотические, тромбогеморрагические и воспалительные изменения. Характерны множественные кровоизлияния в органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), плевру и легкие, а также периваскулярные инфильтраты в головном мозге. В органах происходят следующие патоморфологические изменения:

- в печени: мутное набухание, некроз гепатоцитов, жировая дистрофия их, дистрофические изменения звездчатых ретикулоэндотелиоцитов; поражение гепатоцитов сопровождается развитием синдрома цитолиза и холестаза, о чем свидетельствует повышение активности аминотрансфераз и уровня конъюгированного билирубина в сыворотке крови;
- в почках: мутное набухание и жировая дистрофия эпителия канальцев, участки некроза;
- в просвете канальцев: скопления гемоглобина, коллоидных масс, цилиндров, клубочковый аппарат страдает в меньшей степени;
- в селезенке и лимфатических узлах: геморрагии, гиперплазия фолликулов, образование атипичных мононуклеаров, ложные центры размножения с очагами некрозов, отсутствие лимфоцитов; при поражении нейротропными штаммами вируса развивается патоморфологическая картина энцефалита.

Клиника. Инкубационный период обычно составляет 3 – 6 дней.

В клиническом течении выделяют:

- начальный лихорадочный период (стадия гиперемии);
- период ремиссии;
- реактивный период (стадия стаза).

Для болезни характерно острое начало с повышением температуры тела до 40 °С, появлением сильной головной и суставной боли. Характерна боль в ногах и спине. Лицо пациента краснеет и отекает. На 2-й день появляются сильная жажда, тошнота и многократная рвота. К концу лихорадочного периода может отмечаться желтуха. На 4 – 5-й день болезни самочувствие пациента улучшается, а температура тела снижается. Это период ремиссии, который длится всего несколько часов. После этого самочувствие резко ухудшается, а температура вновь возрастает. Развивается тромбогеморрагический синдром, проявляющийся носовым, кишечным, маточным кровотечением, кровавой рвотой и точечными красными

высыпаниями на коже. Артериальное давление падает, пульс замедляется, нарастает слабость, может возникнуть бред.

Осложнения: пневмония, миокардит, гангрена мягких тканей или конечностей (см. цв. вклейку, рис. 2), сепсис в результате наложения вторичной бактериальной микрофлоры.

Летальность больных с желтухой составляет 20 – 50 %. Бессимптомная и инаппарантная инфекция выявляется у значительного числа лиц на эндемичных территориях, где и раньше встречался вирус.

Диагностика. Предварительный диагноз основывается на клинической картине и эпидемиологических данных. Лабораторный диагноз обычно основывается на обнаружении антител IgM и IgG. IgM-антитела появляются в первую неделю болезни.

В начале болезни имеет значение определение РНК вируса в полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Проявления эпидемического процесса

Распространение. ЖЛ распространена в зоне между 15° северной и 10° южной широты, там находятся более 30 африканских стран, неблагополучных по ЖЛ. В мире ежегодно возникает примерно 200 000 случаев заболевания и 30 000 случаев смерти, в том числе 90 % в Африке и 10 % в Южной Америке (Vasconcelos P. F., 2003; Barnett E. D., 2007). Однако статистические данные неполные, так как касаются только вспышек и четко подтвержденных спорадических случаев заболеваний. Фактически число заболеваний ЖЛ в 10 – 50 раз больше, чем регистрируется.

В Америке ареал ЖЛ находится между 10° северной и 40° южной широты и охватывает 9 стран. ЖЛ постоянно регистрируется в Боливии, Бразилии, Колумбии, Перу, периодически – в Венесуэле, Эквадоре и Суринаме. В Африке чаще всего ЖЛ регистрируется в Гане, Нигерии, периодически – в Сенегале, Камеруне, Кении, эпизодически – в Кот-д’Ивуаре, Бенине, Габоне, Либерии, Сьерра-Леоне и других странах. В целом на эндемичных по ЖЛ территориях проживает 900 млн человек, в том числе 508 млн в 32 странах Африки (Jentes E. S. [et al.], 2011).

Заболеваемость ЖЛ носит спорадический и эпидемический характер. Многолетняя динамика числа заболеваний далеко не полно отражает фактического количества случаев болезни и смертей от нее. В конце 1980-х – начале 1990-х гг. отмечался рост заболеваемости ЖЛ (табл. 1). В последующие годы (за исключением 1994 и 1995 гг.) заболеваемость снизилась до уровня начала 1980-х гг.

Эпидемии периодически возникают в основном среди популяций, где невысокая заболеваемость регистрировалась в течение нескольких лет. Эпидемии возникают с нерегулярными интервалами от 2 – 3 до 4 лет и более. Очередное неблагополучие по ЖЛ наблюдалось в 2005 и 2012 гг. в Африке. Со 2 сентября по 24 декабря 2012 г. в Судане возникла вспышка ЖЛ с общим числом заболевших 847 человек, 171 больной (20,2 %) умер (WER, 2013).

Время риска. Сезонность ЖЛ в Африке выражена, приурочена к периоду массового выплода переносчиков, который наблюдается в конце сезона дождей (обычно июль – октябрь). Однако вирус ЖЛ периодически может передаваться *A. aegypti* и в сухой сезон, как в городах, так и в сельской местности.

Е. С. Farnon [et al.] (2010) провели серологическое обследование населения одной деревни в Судане, в которой с сентября по декабрь 2005 г. протекала вспышка ЖЛ, где проводилась массовая кампания иммунизации против нее. Всего было 552 привитых и серологически обследованных лиц, у 25 % имелись лихорадочные заболевания, у 13 % – симптомы ЖЛ, в том числе у 4 % – тяжелым течением, у 12 % больных имелись симптомы лихорадки Чикунгунья. Авторы делают вывод, что на фоне вспышки ЖЛ прививки были эффективными в локализации заболеваний.

Риск заражения ЖЛ в Южной Америке наблюдается в период сезона дождей (январь – май), пик заболеваемости – в феврале – марте. Высокий уровень вирусемии у людей и широкое распространение *Ae. aegypti* в городах приводят к возникновению эпидемий городского типа.

Заболевания ЖЛ в странах Африки носят вспышечный характер. J. Vainio [et al.] (1998) представили сведения об основных вспышках ЖЛ в 1984 – 1996 гг. и времени возникновения (табл. 2).

Таблица 1

Число зарегистрированных случаев желтой лихорадки и смертей от нее в мире с 1980 по 2013 г.

Год	Африка	Америка	Всего в мире	Год	Африка	Америка	Всего в мире
1980	16/Нет данных	119/Нет данных	235/Нет данных	1997	43/9	147/80	190/89
1981	7/Нет данных	231/Нет данных	238/Нет данных	1998	27/8	276/109	303/117
1982	31/29	140/80	171/109	1999	Нет данных	208/101	208/101
1983	728/487	50/43	778/530	2000	Нет данных	Нет данных	Нет данных
1984	31/17	95/67	126/84	2001	Нет данных	Нет данных	Нет данных
1985	13/3	125/91	138/94	2002	45/4	Нет данных	45/4
1986	1986/Нет данных	159/Нет данных	2145/Нет данных	2003	47/Нет данных	24/5	71/5
1987	2083/Нет данных	235/211	2318/Нет данных	2004	124/13	111/52	235/65
1988	1823/Нет данных	235/198	2058/Нет данных	2005	2058/106	117/52	2175/158
1989	3270/618	237/191	3507/809	2006	25/7	86/51	111/58
1990	4248/341	88/69	4336/410	2007	11/1	48/40	59/41
1991	2561/661	151/90	2712/751	2008	47/6	102/52	149/58
1992	176/21	119/81	295/102	2009	20/3	55/18	75/21
1993	218/38	175/79	393/117	2010	Нет данных	Нет данных	Нет данных
1994	1351/452	88/39	1439/491	2011	318/77	17/9	335/86
1995	459/34	515/213	974/247	2012	987/180	15/9	1002/189
1996	275/141	148/81	423/222	2013	206/69	23/15	229/84

Примечание: числитель – число заболеваний, знаменатель – число умерших

Таблица 2

Заболеваемость желтой лихорадкой в странах Африки

Страна	Год	Число случаев	Сезон	Страна	Год	Число случаев	Сезон
Ангола	1988	37	Нет данных	Либерия	1995	360	Ноябрь
Бенин	1990	124	Июль	Мали	1987	350	Сентябрь – ноябрь
Буркина-Фасо	1984–1985	24	Нет данных	Мавритания	1987	21	Октябрь – декабрь
Камерун	1994	10	Ноябрь – декабрь	Нигерия	1986–1992	18940	Октябрь – январь
Габон	1994–1995	44	Ноябрь – январь	Нигерия	1994	1227	Сентябрь – декабрь
Гана	1993–1994	27	Нет данных	Сенегал	1995	79	Октябрь – ноябрь
Гвинея	1987	5	Нет данных	Сьерра-Леоне	1995	33	Ноябрь – декабрь
Кения	1992–1993	54	Сентябрь – март				

В последние годы (2008 – 2012) желтая лихорадка регистрировалась в основном в Гвине, Кот-д’Ивуаре, Камеруне, Уганде (WHO, WER, 2011 и 2013).

Группами риска являются дети до 6 мес., невакцинированные, и приезжее население, не имеющее иммунитета.

Различают **джунглевый** (первичный, природный, зоонозный) и **городской** (вторичный, синантропный, антропонозный) эпидемические типы ЖЛ.

Эпидемиология джунглевой ЖЛ. В Африке основным источником являются обезьяны, а переносчиком – комар *Ae. africanus*, обитающий в тропических лесах. Обезьяны некоторых видов устраивают набеги на банановые плантации, где подвергаются нападению местных комаров *Ae. simpsoni*. Последние передают вирус ЖЛ от животного чело-

веку. Возможно заражение непосредственно от обезьян в лесу, если человека укусил *Ae. africanus*. Заболеваемость этой лихорадкой имеет эндемичный характер. Болеют преимущественно лица, не имеющие естественно приобретенного иммунитета (перенесение болезни или получение прививки), в том числе дети. Коренное население в результате многократного заражения (прозидемичивание, то есть приобретение иммунитета без пренесения клинически выраженной формы заболевания) приобретает невосприимчивость. В Западной Африке лесные вспышки возникают чаще, чем в Восточной.

В Южной Америке источником в джунглевых очагах являются обезьяны и наземные млекопитающие. Переносчики – комары рода *Haemagogus*. Чаще болеют охотники и лесорубы, лица в возрасте 15 – 45 лет. Дети болеют крайне редко. В этом регионе отмечается самая высокая летальность от ЖЛ, обусловленная, по-видимому, большей вирулентностью зоонозного вируса.

С декабря 2008 по апрель 2009 г. в штате Рио-Гранде, южная Бразилия, зарегистрировано 20 случаев ЖЛ. При расширении наблюдения в штате Сан Пауло выявлено еще 28 случаев заболевания с 11 смертельными исходами. С целью ликвидировать вспышку ЖЛ и предупредить заражение путешественников в Бразилии введены вакцинация и меры по защите от нападения комаров (CDC, 2010). В 2005 г. в Судане возникла вспышка ЖЛ, во время которой в эпидемический процесс было вовлечено 565 человек, умерли 143 пациента, или 25,3 % (рис. 3). Мероприятия по контролю за комарами и специфическая профилактика стали проводиться поздно. В 2012 и 2013 гг. подобные вспышки ЖЛ повторились с вовлечением 732 и 44 человек практически в тех же провинциях Судана. В провинции Южный Кордофан заболеваемость ЖЛ колебалась от 3,0 до 86,0 на 100 000 населения (Weekly Epidemiological Record, 2005).

Городской тип очагов ЖЛ формируется, когда больной человек или вирусоноситель заносит инфекцию в населенный пункт, что приводит к эпидемическому распространению ЖЛ в населенных пунктах по антропонозному типу (человек является единственным источником инфекции). Источник наиболее опасен в последние дни инкубации и первые 3 дня лихорадки. Очаги городского типа ЖЛ по эпидемиологическим проявлениям сходны в обоих регионах.



Рис. 3. Эпидемия желтой лихорадки в Судане в 2005 г.

Переносчиком в очагах городского типа являются комары *Ae. aegypti*, выплод которых происходит рядом с домом в пределах подворья. В условиях крупных городов в Африке и Америке антропонозные вспышки ЖЛ не регистрируются с 1940-х гг.

Желтая лихорадка у путешественников. Каждый год 9 млн туристов из Северной Америки, Европы и Азии посещают эндемичные по ЖЛ страны в Африке и Южной Америке (WHO, 1996; Thomas P. M. [et al.], 2006), причем 3 млн находятся в странах, где вирус ЖЛ передается активно. Заражение путешественников зависит от многих факторов, среди основных – иммунный статус, место и сезон путешествия, профессиональная, развлекательная и профилактическая активность конкретных лиц, локальная частота передачи вируса (Gershman M. [et al.], 2010). С 1970 по 2002 г. в США и странах Европы всего было зарегистрировано 9 случаев ЖЛ у невакцинированных путешественников, в том числе у 5 лиц, ездивших в Западную Африку, и у 4 человек, побывавших в Южной Америке. Только один документированный случай – выздоровел после ЖЛ вакцинированный путешественник из Испании, который посетил несколько стран Западной Африки в 1988 г. (Gershman M. [et al.], 2010).

Н. G. Bae [et al.] (2005) описали два случая завоза ЖЛ из стран Африки с выделением вируса генотипа 2 из ткани печени и селезенки. У пациентов в ПЦР была выявлена высокая вирусная нагрузка, свидетельствующая о прогрессировании заболевания.

Описания импортированных случаев ЖЛ представлены в материалах (CDC, 2002), даны в работах (Digoutte J. P. [et al.], 1981; Nolla-Salas J. [et al.], 1989; McFarland J. M. [et al.], 1997; Schwartz F. [et al.], 2000; Colebunders R. [et al.], 2002; Monath Th. [et al.], 2002;

Munoz J. [et al.], 2008). Из 9 описанных случаев 2 возникли во Франции (занесены из Сенегала), 2 в США (с завозом из Бразилии и Венесуэлы), по 1 в Нидерландах, Испании, Швейцарии и Германии. У 6 заразившихся вирусом ЖЛ прививки против этого заболевания не проводились (табл. 3).

Таблица 3

Случаи желтой лихорадки у путешественников

Дата	Пол, возраст	Вакцинный статус	Место жительства	Место заражения	Исход
Октябрь 1979 г.	М., 42 года	–	Франция	Сенегал	Смерть
» »	М., 25 лет	–	Франция	Сенегал	Смерть
Август 1985 г.	Ж., 27 лет	–	Нидерланды	Гвинея Бисау	Выздоровление
Октябрь 1987 г.	Ж., 27 лет	+	Испания	Нигер	

Дата	Пол, возраст	Вакцинный статус	Место жительства	Место заражения	Исход
Апрель 1996 г.	М., 52 года	+	Швейцария	Бразилия	Выздоровление
Август 1996 г.	М., 42 года	–	США	Бразилия	Смерть
Август 1999 г.	М., 40 лет	–	Германия	Берег Слоновой Кости	Смерть
Сентябрь 1999 г.	М., 48 лет	–	США	Венесуэла	Смерть

Примечание: «–» – не вакцинирован; «+» – вакцинирован.

Пример. Женщина, 47 лет, находилась в течение недели с сыном в отпуске в Гамбии и вернулась в Бельгию 8 ноября 2001 г. Заболела в Гамбии 7 ноября остро: повысилась температура, появились головная боль, озноб, боли в спине, мышцах. 8 ноября присоединились боли в горле. Принимала амоксицилин, ацетоминафен. С 9 ноября появились диарейный синдром, тошнота и астения. 10 ноября 2001 г. помещена в палату интенсивной терапии с симптомами, к которым присоединилась желтуха. При лабораторном обследовании в клинике снижены показатели гематокрита, тромбоцитов, протромбина. Все другие показатели исследования были нормальными. С 11 ноября появились инъекция конъюнктив, энантема, анурия, произошло дальнейшее снижение протромбина, присоединились кровотечения, отек легких. Несмотря на гемодиализ, введение антител к вирусу, переливания свежеприготовленной плазмы, тромбоцитов и альбумина, больная умерла 14 ноября от шока и массивного гастроинтестинального кровотечения.

Лабораторное подтверждение ЖЛ 12 ноября путем обнаружения вируса в ПЦР. Вирусная нагрузка была больше 10^6 копий в мл. Из эпидемиологического анамнеза выяснено, что больная в течение недели была на экскурсиях, в том числе в сельской местности. Против ЖЛ не привита. Ее сын 13 лет не заболел (Colebunders R. [et al.], 2002).

Риск заражения ЖЛ и смерти от нее невакцинированных путешественников, находившихся в течение 2 нед. на эндемичной территории в Западной Африке, оценивается как 50:100 000 и 10:100 000 соответственно. В Южной Америке эти показатели существенно ниже и составляют 5:100000 и 1:100000 путешественников. Это связано с меньшим риском заражения людей дикими видами комаров, активными преимущественно в джунглях.

Пример. Описаны 3 случая ЖЛ в бразильской семье, которая проживала в городе Сан-Пауло. Семья путешествовала в сельской местности эндемичного центрально-западного района Бразилии. Ни в одном случае прививки против ЖЛ не проводились. Заболевание протекало в средне-тяжелой и легкой формах, подтверждено лабораторно и закончилось выздоровлением. Все остальные ГЛ исключены (Chaves T. S. S. [et al.], 2009).

Профилактика. Стратегическая цель контроля за ЖЛ – иммунизация примерно 155 млн жителей 22 эндемичных стран, исключая Нигерию, в которой массовая профилактическая вакцинация не проводится (WHO, WER, 2013).

Для профилактики ЖЛ уже более 50 лет применяется вакцина из штамма 17D (Дакар). В мире используют два варианта вакцины: 17DD, которая производится в Бразилии и применяется в Южной Америке, и 17D – 204, производство которой налажено во Франции, США и других странах. 17D – 204 – это живая аттенуированная вакцина, выращенная на куриных эмбрионах, представляет собой мелкоизмельченную суспензию тканей куриных эмбрионов. Вакцину вводят детям с 9 мес. и взрослым однократно, подкожно в подлопаточную область в объеме 0,5 мл. Прививкам подвергаются жители эндемичных территорий и лица, выезжающие в неблагополучные по ЖЛ страны (Staples J. E. [et al.], 2010). Местные реакции на прививку появляются через 12 – 24 ч в виде гиперемии, отека и держатся 2 – 3 дня. Через 4 – 10 сут у 5 – 10 % привитых может наблюдаться повышение температуры тела, озноб, недомогание, головная боль, миалгии. Вакцина применяется повсеместно. Энцефалитические реакции в США составляют 0,8 случая на 100 000 привитых, их частота повышается с возрастом. Анафилаксия наблюдается у 1,8 случая на 100 000 доз вакцины (Gershman M. [et al.], 2010, 2012).

Иммунитет развивается с 7 – 10-го дня после первичной вакцинации и с 1-го дня после ревакцинации и сохраняется 10 лет и более. Иммунизированные лица первые 7 дней после прививки в очагах ЖЛ на период выработки иммунитета должны избегать посещения лесов (Gershman M. [et al.], 2012).

Так же как и при полиомиелите, после прививок против ЖЛ наблюдаются вакциноассоциированные случаи.

Проведен анализ прививок против ЖЛ с 1991 по 2006 г. (первая программа) и с 1999 по 2007 г. (вторая программа). Изучена частота аллергических, местных и системных реакций. Установлено, что частота аллергических реакций при реализации второй программы оказалась выше, чем при первой. Наблюдался один летальный исход. Смертность составила 0,89 на 1 млн привитых (Norden J. D. [et al.], 2013).

S. J. Seligman (2011) провели анализ 9 летальных вакциноассоциированных случаев, в том числе 4 случая в Бразилии, 2 – в США и в Перу и 1 – в Испании. Смерть наступила на 9 – 11-й день после вакцинации, но факторы риска четко не установлены. В 3 из 9 случаев применена вакцина 17DD бразильского производства.

По оценкам специалистов, в США осложнения после прививок против ЖЛ колеблются от 1: 400 000 до 1,8: 100 000 привитых (Lawrence G. L. [et al.], 2004; Pugachev K. V. [et al.], 2002). Они возникают у пожилых людей в случае повреждений иммунной системы, особенно у лиц с ВИЧ-инфекцией, а также при получении пациентами иммуносупрессивной терапии и радиотерапии, генерализованной онкопатологии (Khromava A. V. [et al.], 2005; Cetron M. S. [et al.], 2002).

J. Munoz [et al.] (2008) описали случай заболевания вакцин-ассоциированной ЖЛ у испанского гражданина 64 лет перед путешествием в Танзанию. Через 4 дня после прививки у него повысилась температура до 38,2 °С, появились головная боль, артралгия. Принимал парацетамол, но без эффекта. На 5-й день болезни госпитализирован, когда появились петехиальная сыпь на ногах, слизистой неба, геморрагия на пальце левой руки, диарея, желтуха. При исследовании крови – тромбоцитопения, нейтропения, повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАт) и аспартатаминотрансферазы (АсАт). На 7-й день после прививки в крови был выявлен высокий уровень вирусной нагрузки. Антитела к вирусу появились поздно. Он страдал сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ), тромбофлебитом и орхитом.

Подобный случай наблюдали G. Gerasimon [et al.] (2005) у 22-летней женщины после вакцинации против ЖЛ и гриппа. Через 6 дней после прививки появились лихорадка, головная боль, тошнота, рвота. Клинические симптомы прогрессировали. На 7 – 8-й день после прививки отмечены снижение артериального давления, учащенный пульс и дыхание, повышение активности АлАт и АсАт. Установлен диагноз сепсиса. На 4-й день после начала заболевания наступила смерть от фибрилляции. На аутопсии – гепато-спленомегалия, асцит. Вирус вакцины выделен из всех органов.

Противопоказаниями к прививкам являются иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ-инфекцию с симптомами, СПИД, злокачественные новообразования, заболевания тимуса, беременность, тяжелые формы аллергических реакций на яичный белок. Детям до 9 мес. прививки противопоказаны, однако в некоторых случаях можно прививать детей от 6 до 8 мес. Оценка риска вакцинации должна сопоставляться с оценкой риска заражения и развития заболевания. Путешественникам с противопоказаниями к прививкам необходимо отложить поездку, если есть риск для здоровья по той или иной причине. CDC приводит перечень стран, которые требуют у въезжающих подтверждения прививок против ЖЛ, а также вводит обязательность прививок при посещении эндемичных по ЖЛ стран. Ревакцинация проводится через 10 лет.

Мероприятия против распространения инфекции. Основные мероприятия – это борьба с синантропными комарами *Ae. aegypti* в населенных пунктах. Самки этих комаров при температуре более 25 °С откладывают яйца в стоячую воду естественных и искусственных водоемов, бытовые емкости, контейнеры для сбора городских и домашних отходов (например, покрышки автомашин, консервные банки), цветочные горшки, листья растений, скорлупу различных плодов, углубления в почве, где есть вода. Для предупреждения разви-

тия личинок комаров в очаге ЖЛ необходимо удалить все емкости с водой или закрыть их герметическими крышками, содержать в надлежащем санитарном состоянии.

Для уничтожения личинок и взрослых комаров в жилых, подсобных, производственных помещениях и на объектах внешней среды специалисты ВОЗ рекомендуют использовать для их обработки (опрыскивания) разнообразные препараты, в частности перметрин, малатион, фетион, хлорфоксим, дельтаметрин, фенитропин и др. Обработка проводится как в доме, где выявлен больной, так и во всех домах населенного пункта. В некоторых странах и регионах мира для борьбы с личинками комаров применяются биологические ларвициды, в частности созданный на основе бактерий *B. Thuringiensis H-14* бактокулицид и препарат из вируса денсонуклеоза комаров. Все эти мероприятия должны проводиться в течение сезона передачи ЖЛ в данной стране (Нечаев В. В. [и др.], 2012).

Лица, контактировавшие с больными в очагах ЖЛ, при наличии переносчиков должны пользоваться индивидуальными средствами защиты (одежда, репелленты), включая и защиту от нападения комаров во время сна (сетки, пологи). При появлении любых симптомов заболевания они подвергаются изоляции и целенаправленному обследованию. С контактными лицами в очагах проводится санитарно-просветительная работа.

Другие мероприятия по профилактике предусмотрены в рамках Медико-санитарных правил по карантинным инфекциям. Страны, где распространен комар *Ae. aegypti*, могут устанавливать карантин сроком на 6 дней для непривитых лиц, прибывших из эндемически неблагополучных стран по ЖЛ. Транспортные средства (самолеты, корабли, железнодорожный транспорт) при вылете (приезде) из эндемичных районов подвергаются дезинсекции пермитрином из расчета 0,5 г на 1 м². Дезинсекция также проводится в помещениях аэропортов. Пассажиры должны иметь свидетельство (сертификат) о проведенной прививке, действие которых сохраняется на протяжении 10 лет. На обезьян, привезенных из областей, неблагополучных по ЖЛ, накладывается карантин сроком на 7 дней после прибытия.

Лечение. Специфическое лечение ЖЛ отсутствует. Применяется симптоматическое лечение: введение жидкостей, анальгетиков, противовоспалительных препаратов. Изоляция больных в помещениях без доступа комаров.

Литература

Лекции по тропической медицине: в 10 ч. Часть 1. Геморрагические лихорадки / под ред. проф. В. В. Нечаева. – СПб.: Изд-во СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2010. – 65 с.

Нечаев В. В., Васильев В. В., Гаврилова Е. П. Инфекции, на которые распространяются международные медико-санитарные правила. Общие принципы санитарной охраны территорий. Эпидемиология и профилактика чумы, холеры, желтой лихорадки: уч. пос. для врачей / под ред. акад. РАМН, профессора Ю. В. Лобзина. Изд. СЗГМУ им. И. И. Мечникова. – 2012. – С. 35 – 42.

Чумаков М. П. Вирусные геморрагические лихорадки (научный обзор) ВНИИМИ. – М., 1979. – С. 10 – 33.

Bae H. G., Drosten C., Emmerich P. [et al.]. Analysis of two imported cases of yellow fever infection from Ivory Coast and the Gambia to Germany and Belgium // *J. Clin. Virol.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 274 – 280.

Barnett E. D. Yellow fever: epidemiology and prevention // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44. – P. 850 – 856.

Bentlin M. R., de Barros Almeida R. A. M., Coelho K. I. R. [et al.]. Perinatal transmission of Yellow Fever. Brazil, 2009 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 1779 – 1780.

Cetron M. S., Marfin A. A., Julian K. G. [et al.]. CDC. Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR Recomm. Rep.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1 – 11.

CDC. Fatal yellow fever in a traveler returning from Venezuela, 1999 // *MMWR* – 2000. – Vol. 49, № 14. – P. 303 – 305.

CDC. Fatal yellow fever in a traveler returning from Amazonas, Brazil, 2002 // *MMWR*. – 2002. – Vol. 51. – P. 324 – 325.

CDC. Outbreak Notice. Yellow Fever Alert in Brazil. – 2010. – 19 Nov.

CDC. Yellow fever Vaccine: Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendation and Reports // *MMWR*. – 2010. – Vol. 59. – P. 1 – 27.

CDC. Vaccine Requirements and recommendations, by country. Yellow book. – [S. l.], 2010. – Ch. 2.

Gershman M., Schroeder B., Stahles J. E. Yellow fever. CDC. Travel-related Vaccine-Preventable Diseases. Yellow book. – [S. l.], 2012. – Ch. 2.

Gerasimon G., Lowry K. Rare case of fatal yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease // *South Med. J.* – 2005. – Vol. 98, № 6. – P. 653 – 656.

Farnon E. C., Gould L. H., Griffith K. S. [et al.]. Household-based sero-epidemiologic survey after a yellow fever epidemic, Sudan, 2005 // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2010. – Vol. 82, № 6. – P. 1146 – 1152.

Jentes E. S., Pomeroy G., Gershman M. D. [et al.]. The revised global yellow fever risk map and recommendations for vaccination, 2010: consensus of the Informal WHO Working Group on Geographic Risk for Yellow Fever // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11, № 8. – P. 622 – 628.

Khromava A. Y., Barwick R., Weld L. H. [et al.]. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events // *Vaccine*. – 2005. – Vol. 23, № 25. – P. 3256 – 3263.

Lawrence G. L., Burgess M. A., Kass R. B. Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia // *Commun. Dis. Intell.* – 2004. – Vol. 28, № 2. – P. 244 – 248.

McFarland J. M., Baadour L. M., Nelson J. E. [et al.]. Imported yellow fever in a United States citizen // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25, № 5. – P. 1143 – 1147.

- Monath Th. P., Cetron M. S.* Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 34, № 10. – P. 1369 – 1378.
- Munoz J., Vilella A., Domingo C.* [et al.]. Yellow fever-associated viscerotropic disease in Barcelona, Spain // J. Travel. Med. – 2008. – Vol. 15, № 3. – P. 202 – 205.
- Mutebi J. P., Wang H., Li L.* [et al.]. Phylogenetic and evolutionary relationships among yellow fever virus isolates in Africa // J. Virol. – 2001. – Vol. 75, № 15. – P. 6999 – 7008.
- Mutebi J. P., Barrett A. D.* The epidemiology of yellow fever in Africa // Microbes infect. – 2002. – Vol. 4, № 14. – P. 1459 – 1468.
- Nolla-Salas J., Saballs-Radresa J., Bada J. L.* Imported yellow fever in vaccinated tourist // Lancet. – 1989. – Vol. 2, № 8674. – P. 1275.
- Norden J. D., Parker E. D., Vazquez-Benitez G.* [et al.]. Safety of the Yellow Fever vaccine: A retrospective study // J. Travel Med. – 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 368 – 373.
- Pouliot S. H., Xiong X., Harville E.* [et al.]. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review // Obstet Gynecol Surv. – 2010. – Vol. 65, № 2. – P. 107 – 118.
- Pugachev K. V., Ocran S. W., Guirakhoo F.* [et al.]. Heterogenous nature of the genome of the ARILVAX yellow fever 17D vaccine revealed by consensus sequencing // Vaccine. – 2002. – Vol. 20, № 7 – 8. – P. 996 – 999.
- Reiter P.* Yellow Fever and dengue: A threat to Europe? // Euro Surveill. – 2010. – Vol. 15, № 10. – P. 19509.
- Schwartz F., Drach F., Olsen J.* [et al.]. Fatal Yellow Fever in a Traveler Returning from Venezuela, 1999 // MMWR. – 2000. – Vol. 49, № 14. – P. 303 – 305.
- Seligman S. J.* Yellow fever virus vaccine-associated deaths in young women // Emerg. Infect Dis. – 2011. – Vol. 17, № 10. – P. 1891 – 1893.
- Staples J. E., Gershman M., Fischer M.* Transmission of Yellow Fever vaccine virus through breast-feeding Brazil, 2009 // MMWR. – 2010. – Vol. 59, № 5. – P. 130 – 132.
- Thomas P. M., Tsai T. P.* Congenital arboviral infections: something new, something old // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 936 – 939.
- Vainio J., Cutts F.* Yellow fever. – Geneva: WHO, 1998.
- Vasconcelos P. F. C.* Febre Amarela // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. – 2003. – Vol. 36. – P. 275 – 293.
- Vasconcelos P. F., Bryant J. E., da Rosa T. P.* [et al.]. Genetic divergence and dispersal of yellow fever virus // Brazil Emerg. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 10, № 9. – P. 1578.
- WHO.* Yellow fever in Africa and Central and South America, 2008 – 2009. WER. – 2011. – Vol. 86 (4). – P. 25 – 36.
- WHO.* Yellow fever in Africa and South America, 2011 – 2012. WER. – [S. 1.], 2013. – Vol. 88, № 28. – P. 285 – 236.
- WHO.* Yellow fever in Africa and South America, 2011 – 2012 // Weekly Epidemiol. Rec. – 2013. – Vol. 88, № 28. – P. 285 – 296.
- WHO.* Weekly Epidemiological Record. Yellow fever. Sudan. – 2005. – Vol. 80. – № 48. – P. 418.
- WHO.* The state of world health: world health report. – Geneva: WHO, 1996. – P. 1 – 59.
- WHO.* Yellow fever in Africa and South America, 2011 – 2012 // Weekly Epidemiol. Rec. – 2013. – Vol. 88, № 28. – P. 285 – 300.
- WHO.* Yellow fever, Sudan-update // Weekly Epidemiol. Rec. – 2012. – Vol. 87, № 48. – P. 477 – 478.

Глава 2

ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ

Лихорадка денге (ЛД) – острое инфекционное, трансмиссивное заболевание с природной очаговостью, характеризующееся лихорадкой, выраженной интоксикацией, сыпью нередко геморрагического характера и лимфаденитом. В настоящее время выделяют клинические формы ЛД: классическую (доброкачественную) лихорадку, ГЛ денге (злокачественную) и шоковый синдром ЛД.

Классическая лихорадка известна более 300 лет, встречается в субтропиках и тропиках и регистрируется в 100 странах мира, где ежегодно болеет от 30 до 60 млн человек, заражается более 100 млн. Классическая лихорадка, или костоломная лихорадка, протекает как гриппоподобное заболевание, когда у пациентов внезапно появляются боли в суставах. Шоковый синдром при этой форме возникает относительно редко.

Первые крупные вспышки лихорадки описаны в 1635 г. в Карибском бассейне, затем в Индонезии. В 1779 г. на острове Ява наблюдалась эпидемия, протекающая с поражением суставов. Аналогичная эпидемия возникла в 1780 г. в Филадельфии (США). В 1906 г. J. Bankroft доказал, что возбудителя ЛД передают комары *Ae. aegypti*. С 1950-х гг. в странах Юго-Восточной Азии стали регистрировать ЛД, протекающую с геморрагиями и шоковым синдромом, дающую высокую летальность. За последние 25 лет в странах этого региона было зарегистрировано 750 000 случаев, в результате 20 000 человек погибли.

С 1960 по 2010 г. ЛД регистрировалась в 22 странах Африки. В оставшихся 12 странах континента она появлялась только у путешественников. Антитела к вирусам денге определяются у местного населения во многих частях Африки (Amarasinghe A. [et al.], 2011).

Этиология. В 1943 – 1944 гг. японский исследователь S. Hotta и в 1945 г. А. В. Sebin и R.W. Schlesinger выделили вирус из мозга белых мышей. Он относится к семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus*, имеет 4 различных по антигенной структуре типа: денге 1, 2, 3, 4. Первые два серотипа были выделены А. Себиным в 1944 г. на Гавайях и в Новой Гвинее. Вирусы типов 3, 4 были выявлены G. Sather в 1956 г. во время эпидемии на Филиппинах.

Геном вируса ЛД имеет небольшие размеры. В его структуре содержится РНК, термолabile и термостабильные антигены. Вирус чувствителен к нагреванию, поэтому быстро гибнет при температуре более 50 °С, обработке эфиром, формалином, бета-пропилактоном, действии ультрафиолетового облучения. В теле комара при температуре ниже 22 °С вирус не размножается. Длительность жизни вируса в организме комара (самки) определяется в 1 – 3 мес.

Эпидемиология. Механизм развития эпидемического процесса

Источники инфекции. ЛД – зооноз с природной очаговостью. Резервуаром возбудителя в природе являются только обезьяны. В городах во время короткой вирусемии (до 4 – 5-го дня болезни) источником инфекции является больной человек, поэтому в населенных пунктах ЛД распространяется как антропонозная инфекция.

Механизм передачи. ЛД относится к заболеваниям с трансмиссивным механизмом передачи. Переносчиком вируса являются комары рода *Aedes*. В передаче вируса в основном активно участвуют *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*, которые плодятся в любых временных водоемах и водоемностях сельской местности и городах. Оптимальная среднемесячная температура для их жизнедеятельности +25 °С. Яйца комаров очень устойчивы к высыханию и сохраняются многие месяцы. Комары активно нападают на людей днем, возможно нападение комаров утром и вечером. Самки способны питаться многократно, используя многих животных-прокормителей, включая людей, поэтому в эпидемический процесс могут вовлекаться большие коллективы людей. Установлена способность вируса денге передаваться от одного поколения комаров другому (трансовариальная передача), что обеспечивает сохранение вируса в популяции комаров в засушливые сезоны. В теле комара вирус размножается в течение 8 – 10 дней. Комары передают вирус человеку при укусе со слюной (специфическая инокуляция). Для инфицирования человека достаточно 1 – 2 укусов зараженными комарами.

Так же как и при ЖЛ, выделяют ЛД джунглей и городов. Первая существует в природе независимо от человека, передается комаром *Ae. africanus* между обезьянами. Городская форма ЛД поддерживается циркуляцией возбудителя между человеком и синантропными комарами *Aedes* (*Ae. aegypti* и *Ae. albopictus*). Эпидемии наступают после сезона дождей, когда увеличивается численность переносчика. Городские эпидемии протекают по взрывному типу, быстро охватывают большое число людей. Центром таких эпидемий являются обычно школы или больницы. Из городов заболевания ЛД распространяются в сельские населенные пункты.

Проявления эпидемического процесса

Распространение денге/геморрагической лихорадки денге (ЛД/ГЛД) весьма широко. Заболевание встречается более чем в 100 тропических и субтропических странах Юго-Восточной Азии, западной части Тихого океана, Южной и части Северной Америки и Западной Африки, где возникает примерно от 50 до 100 млн случаев ежегодно (WHO, 1997). В этих эндемичных регионах в настоящее время живет более 2,5 млрд человек, подвергающихся риску заражения (см. цв. вклейку, рис. 4). Следует отметить расширение ареала распространения лихорадки. Если в 1980 г. 1,5 млрд человек жили в зоне активной передачи, то к 1998 г. число жителей зоны риска увеличилось до 2,5 – 3,0 млрд человек. Причинами расширения ареала и увеличения заболеваемости лихорадкой являются рост численности населения, урбанизация, интенсификация механизма передачи комарами с помощью транспортных средств и расширения контактов между странами, недостаток профилактических мероприятий.

Эпидемиологическая статистика заболеваемости во многих странах отсутствует, а имеющиеся сведения далеко не полны, так как в основном регистрируются клинически выраженные тяжелые случаи ГЛД. По расчетным данным, в мире ежегодно возникает 50 млн случаев ЛД, в том числе в 500 000 случаев ГЛД нужна госпитализация, преимущественно детей. Темпы роста числа заболеваний ГЛД увеличиваются с каждым годом. Так, если с 1956 по 1980 г. в среднем выявлялось 29 803 случая ГЛД в год, то в 1981 – 1985 гг. статистика увеличилась до 137 504 случаев в год, а в 1986 – 1990 гг. – до 276 692 случаев заболеваний в год.

Уровни заболеваемости ЛД/ГЛД в 1996 г. колебались от 13,6 (Эль-Сальвадор) до 124,0 (Вьетнам) на 100 000 населения. Проблемными регионами являются Юго-Восточная Азия, западная часть Тихого океана и Американский регион в районе Карибских островов. Считается, что в Африканском регионе в связи с наличием переносчиков, быстрым ростом населения, урбанизацией, увеличением международного туризма заболеваемость ЛД будет увеличиваться (Gubler D. J., 1997). Однако крупные вспышки ЛД в Африке возникали редко. Специальный анализ литературы в XIX и XX веках показал, что эпидемии возникали в Занзибаре, Буркина-Фасо, Египте, Южно-Африканской Республике и Сенегале. За последние 50 лет вспышки ЛД зарегистрированы в 15 странах, в том числе на Сейшельских, Коморских островах, острове Реюньон, в Джибути, Кабо-Верде и на Тайване.

В течение последних лет на Южном Тайване постоянно возникали вспышки ЛД, где циркулировало не менее 2 из 4 штаммов вируса. С. – Н. Lin [et al.] (2012) описали эпидемиологию лихорадки с 2003 по 2009 г. Установлены важные для данной территории эпидемиологические особенности; в частности, максимальные показатели заболеваемости наблюдались в возрасте 55 – 64 года, сопровождалась высокой летальностью.

Эпидемии ЛД носят выраженный сезонный характер. Так, во Вьетнаме нарастание заболеваемости начинается с июня, достигает пика в августе – сентябре и завершается в ноябре. Характерное сезонное распределение заболеваемости связано с температурой окружающего воздуха и количеством переносчиков, которое определяется в основном количеством осадков и в меньшей степени относительной влажностью. Спорадические случаи могут регистрироваться в течение всего года.

Группы риска. В эпидемический процесс вовлекаются в основном дети. В структуре заболевших во Вьетнаме доля детей до 14 лет составила 69,8 %, причем в южной части страны удельный вес детей был самым высоким – 96,7 %. ГЛД чаще встречается у детей до 1 года при первичном заражении и связана, по-видимому, с тем, что они получают антитела от матери. У детей от 3 до 7 лет, подростков и взрослых ГЛД возникает при повторной инфекции. Во Вьетнаме чаще болеет сельское население и жители пригородов.

Восприимчивость к вирусу денге у населения, не имеющего иммунитета, по-видимому, составляет 100 %. Иммуитет типоспецифический, недостаточно изучен. Перенесение болезни, обусловленной одним вирусом, обеспечивает длительную защиту, но не предохраняет от заражения вирусом другого типа, причем это может произойти в тот же сезон. При повторном заражении вирусом другого типа усиливается тяжесть болезни и увеличивается риск развития геморрагической формы лихорадки с шоковым синдромом.

Патогенез и патоморфология. Вирус денге проникает в организм человека, если его укусил зараженный комар. Репликация вируса происходит в регионарных лимфоузлах, сосудистом эндотелии. Вирусемия отмечается с конца инкубационного периода, за несколько часов до клинических проявлений и в течение 3 – 5 дней лихорадочного периода. С кровью вирус ЛД попадает в печень, мышцы, костный мозг, соединительную ткань. Клетки с паразитирующим вирусом подвергаются цитолизу и отторгаются. Вследствие цитолиза поврежденных клеток наступает вторичная вирусемия, сопровождающаяся повторной волной лихорадки.

Морфологические изменения при типичной форме болезни изучены недостаточно в связи с благоприятным течением болезни. При геморрагической форме, кроме дистрофических изменений, обнаруживают множественные геморрагии и кровоизлияния в различные органы ткани.

Клиника. Инкубационный период составляет в среднем 4 – 7 дней с колебаниями от 3 до 14 дней. Болезнь протекает в двух формах: классическая ЛД и ГЛД. Общие симптомы: интоксикационный синдром (слабость, недомогание, головная боль), двухволновая лихорадка (в первые сутки, по окончании инкубационного периода подъем температуры тела до 38 – 41 °С, на 3 – 4-е сутки температура опускается до нормальных значений, затем наблюдается второй пик повышения температуры до высоких цифр); сильный озноб, пятнисто-папулезная сыпь, которая сопровождается зудом и оставляет после себя шелушение.

Классическая форма (костоломная лихорадка) характеризуется доброкачественным течением (без развития геморрагического синдрома): интоксикационный синдром (слабость, вялость), двухволновая лихорадка, сильный озноб, насморк, воспаление и покраснение слизистых оболочек глаз, головная боль, давящая боль в глазных яблоках, светобоязнь, боль в мышцах, суставах, позвоночнике, конечностях, нарушение сна, аппетита, появление горечи во рту; увеличение лимфатических узлов. На 5 – 6-й день появляется пятнистая и папулезная сыпь с локализацией на груди, внутренней поверхности плеч, затем распространяется на туловище и конечности, сопровождается зудом и оставляет после себя шелушение.

Геморрагическая форма (шоковый синдром денге) сопровождается развитием тромбогеморрагического синдрома. Характерны: двухволновая лихорадка, сильный озноб, головная боль, першение в горле и кашель, мышечные и суставные боли, наблюдающиеся редко, отечность лица, покраснение слизистых; точечная сыпь (на разгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов); на 3 – 5-й день развивается пятнисто-папулезная сыпь на туловище с распространением на лицо и конечности. Высыпания сопровождаются зудом и оставляют после себя шелушение. Боли в области желудка или по всему животу сопровождаются рвотой (иногда с примесью крови). Может появиться обильный, жидкий стул, многократная рвота; гепатомегалия. Через 2 – 7 дней температура тела может нормализоваться, означая начало процесса выздоровления. При тяжелом течении состояние больного может резко ухудшиться и развиваются геморрагический синдром, гиповолемический шок как результат уменьшения объема крови.

Атипичная форма протекает на фоне: высокой температуры тела; сильных головных болей, мышечных болей; наличия высыпаний (как при классической форме), отсутствия увеличенных лимфатических узлов, что является отличительным признаком.

Летальность при классической ЛД не превышает 0,1 – 0,5 %, при геморрагической – достигает 5 %, а среди детей – 15 – 20 %.

Диагностика основана на идентификации вируса в ПЦР, выявлении сероконверсии с 4-кратным увеличением титров антител в парных сыворотках, взятых до 6-го дня от начала болезни и в период реконвалесценции, антигены в аутопсийной ткани обнаруживаются с помощью флюоресценции. Наличие IgM в сыворотке свидетельствует об острой инфекции.

Лихорадка денге у путешественников. ЛД относят к заболеваниям с высоким риском возникновения у путешественников, посещающих эндемичные страны. Обычно это классическая форма ЛД, которая часто не диагностируется. Инцидентность ЛД колеблется от 10,2 до 30 на 1000 лиц/мес. Она зависит от места, продолжительности путешествия и сезона. Сероэпидемиологические исследования парных сывороток у шведских путешественников в тропические страны показало, что инцидентность ЛД после возвращения по данным серопозитивности составила 6,7: 1000 (Leder K. [et al.], 2013). ЛД среди вернувшихся путешественников составляет 16 % от всех лихорадочных заболеваний (Ratnam I. [et al.], 2013).

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.