

## КЛИНИЧЕСКАЯ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИХОРАДКИ ДЕНГЕ У ТУРИСТОВ

Н.И. Хохлова<sup>1</sup>, Е.И. Краснова<sup>1</sup>, Л.Л. Позднякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

### Clinical and laboratory diagnosis of dengue fever in travelers

N.I. Khokhlova<sup>1,2</sup>, E.I. Krasnova<sup>1,2</sup>, L.L. Pozdnyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> City Infectious Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

**Резюме.** В статье представлен анализ клинических и лабораторных проявлений у 35 взрослых больных лихорадкой денге, жителей Новосибирска, посетивших в качестве туристов эндемичные по денге регионы, преимущественно Таиланд. У всех пациентов диагностирована классическая форма болезни, в 71,5 % средняя, у остальных – тяжелая. Диагноз верифицирован выявлением специфических иммуноглобулинов М и в ряде случаев иммуноглобулинов G, а также NS1 антигена вируса денге методом иммунохроматографии. Доминирующими симптомами у обследованных больных были лихорадка в течение 3–8 дней (100 %), у большинства высокая (71,4 %), выраженная астения (97,1 %), снижение аппетита (100 %), миалгии и/или артралгии (77,1 %), экзантема (60 %), гепатомегалия (62,8 %). Гематологические изменения характеризовались тромбоцитопенией у 91,4 % больных (от  $167$  до  $20 \times 10^9/\text{л}$ ) и лейкопенией у 85,7 % пациентов (от  $3,9$  до  $1,1 \times 10^9/\text{л}$ ). У 80 % больных выявлен умеренный цитолитический синдром с преобладанием активности аспартатаминотрансферазы в раннем периоде болезни.

**Ключевые слова:** лихорадка денге, клиническая и лабораторная диагностика.

### Введение

Лихорадка денге (ЛД) – острая флавивирусная трансмиссивная инфекция, которая характеризуется разнообразием клинических форм от бессимптомных до тяжелой лихорадки денге с геморрагическим синдромом. В последнее десятилетие ЛД рассматривается ВОЗ как глобальная международная проблема здравоохранения ввиду беспрецедентного распространения ареала ЛД [1]. В настоящее время болезнь эндемична в более чем 110 странах Африки, Америки, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого океана. Более 2,5 млрд человек в мире подвергаются риску инфицирования, а количество регистрируемых случаев ЛД достигает ежегодно 1 млн [2].

**Abstract.** The paper presents the analysis of clinical and laboratory symptoms in 35 adult patients with dengue fever, Novosibirsk residents, which travelled in endemic countries, mostly Thailand. The classic form of the disease was determined in all cases. The moderate form was in 71,5 % patients, the severe form was in the rest ones. The diagnosis of dengue was verified by detection of specific immunoglobulin M and in some cases immunoglobulin G and also virus dengue NS1 antigen by immunochromatography. The dominant clinical symptoms in observed patients were fever for 3–8 days (100 %), mostly high one (71,4 %), asthenia (97,1 %), anorexia (100 %), myalgia or/and arthralgia (77,1 %), exantema (60 %), hepatomegaly (62,8 %). The hematologic indicators were represented with thrombocytopenia in 91,4 % patients (from  $167$  to  $20 \times 10^9/\text{l}$ ) and leucopenia in 85,7 % patients (from  $3,9$  to  $1,1 \times 10^9/\text{l}$ ). The cytolytic syndrome was revealed in 80 % patients with predominance of aspartate aminotransferase activity in early period of the disease.

**Key words:** dengue fever, clinical, laboratory diagnosis.

При первичном инфицировании у путешественников развивается классическая форма заболевания, тогда как у жителей эндемичных регионов при повторных заражениях имеет место геморрагическая ЛД, характеризующаяся тяжелым течением и вероятностью летального исхода. Развитие международных перевозок и туризма обуславливает рост числа завозных случаев ЛД [3]. Это определяет возросший интерес к своевременной клинической и лабораторной диагностике ЛД у туристов, вернувшихся из тропических регионов [4]. Для России проблема ЛД стала актуальной с марта 2010 г., когда были зарегистрированы первые завозные случаи заболевания у туристов.

**Цель исследования** — изучить клинические и лабораторные особенности случаев ЛД у туристов, жителей Новосибирска.

### Материалы и методы

Проведен анализ 35 завозных случаев ЛД у туристов, жителей Новосибирска (13 мужчин и 22 женщин), госпитализированных в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 (ГИКБ № 1) г. Новосибирска с мая 2011 г. по июнь 2014 г. Возраст пациентов варьировал от 15 до 59 лет и составил в среднем  $33,1 \pm 2,5$  лет. Преобладали больные молодого возраста, 15–40 лет — 27 человек (77,1%).

Верификация диагноза ЛД проводилась на базе Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (г. Новосибирск) выявлением специфических IgM, IgG к вирусу денге и вирусного белка NS1 методом иммунохроматографии, наборами «Dengue NS1Ag + Ab Combo» system (Standard Diagnostics, Inc, Korea). В случае обнаружения NS1Ag проводили исследование сыворотки крови на РНК вируса денге. Суммарную РНК выделяли с использованием набора «QIAamp Viral RNA Mini Extraction Kit» (Qiagen, USA). ПЦР в реальном времени проводили с использованием тест-системы «Geno-Sen's DENGUE 1-4 Real Time PCR Kit» (Genome Diagnostics Pvt. Ltd., India) на приборе RotorGene 6000 (Corbett Research, Australia). Специфичность ПЦР и генотип вируса денге подтверждали секвенированием кДНК фрагмента 5'UTR (285 п.н.) на автоматическом секвенаторе Applied Biosystems 3130XL (Applied Biosystems, Japan).

У всех пациентов проводился анализ эпидемиологических данных и клинических симптомов в динамике заболевания. Показатели гемограммы определялись трехкратно, с интервалом в 3–5 дней. Биохимические показатели сыворотки крови (активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), протромбиновый индекс (ПТИ), уровень мочевины, глюкозы крови) определялись двукратно, с интервалом 7–8 дней. Также проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

Всем пациентам назначалась инфузионная терапия продолжительностью 2–5 дней. У 10 больных с тяжелой формой болезни, сопровождавшейся выраженной тромбоцитопенией в сочетании с лейкопенией, применялись глюкокортикостероидные гормоны (преднизолон 120–180 мг в сутки внутривенно) курсом 3–5 дней. Двум больным, поступившим в ранние сроки болезни, назначался противовирусный препарат Реаферон-ЕС-Липинт перорально в дозе 500 тыс. МЕ 2 раза в день в течение 5 дней.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением прикладной программы STATISTICA-6.0. Определялись средние значения показателей (M) и ошибка средней (m).

### Результаты и обсуждение

По данным ГИКБ № 1 г. Новосибирска, в 2011 г. выявлено 4 случая ЛД, в 2012 г. — 10, в 2013 г. — 13 случаев, и в первом полугодии 2014 г. — еще 8 случаев ЛД. Все пациенты накануне заболевания посещали эндемичные по ЛД страны (32 больных — Таиланд, 1 — Галапагосские острова, 1 — Индию, 1 — Вьетнам). Время пребывания в эндемичном регионе колебалось от 7 до 33 дней, составив в среднем  $14,1 \pm 1,3$  дней. У большинства пациентов (68,6%) заболевание началось на 1–8-й день после возвращения из поездки, у остальных — на 4–11-й день пребывания в эндемичном регионе, что позволяет предполагать у последних относительно короткий инкубационный период заболевания.

Больные ЛД поступали в стационар на 3–11-й дни болезни, в среднем — на  $6,7 \pm 0,4$  день. Преобладало позднее поступление больных в стационар — у 74,2%, в том числе на 5-й день болезни — у 31,4% и позже — у 42,8% больных. Из числа 35 пациентов лишь 10 человек были направлены в стационар с диагнозом ЛД, другие пациенты направлялись с диагнозами: лихорадка неясного генеза (10 чел.), ОРВИ (7 чел.), острая кишечная инфекция (2 чел.), псевдотуберкулез (3 чел.), лекарственная аллергия (1 чел.), ветряная оспа (1 чел.), хронический тонзиллит (1 чел.).

У всех пациентов диагностирована классическая форма ЛД, с учетом первичного заболевания. Преобладала среднетяжелая форма — у 25 больных (71,5%), у остальных 10 пациентов (28,5%) имела место тяжелая форма болезни.

Характерным для всех пациентов было острое начало заболевания с лихорадкой, с короткими, но выраженными ознобами. Преобладала высокая лихорадка (у 71,4% больных) —  $39–40,1^{\circ}\text{C}$ , у остальных она была умеренной, во всех случаях плохо купировалась антипиретиками, что вынуждало пациентов принимать их в высоких дозах (до 4 г парацетамола в сутки). Лихорадка у всех пациентов достигала максимальных цифр уже в первые сутки болезни. В динамике фебрильная температура снижалась к 4–8-му дню заболевания до субфебрильной или сразу до нормальной. У 4 пациентов наблюдался так называемый «врез» на температурной кривой — снижение температуры тела до нормальной на 4-й или 5-й день болезни с последующим возобновлением лихорадки в течение 3–4 дней. Общая продолжительность лихорадочного периода варьировала от 3 до 8 дней, чаще составляя 6–7 дней, в среднем —  $6,1 \pm 0,5$  дней.

У большинства больных с первого дня заболевания также имели место выраженные миалгии, артралгии, оссалгии или их сочетание (77,1%), выраженная слабость (97,1%), снижение аппетита (100%), вплоть до анорексии. Выраженная слабость и миалгии/артралгии сохранялись в течение всего лихорадочного периода. После нормализации температуры у большинства пациентов (71,4%) длительно сохранялся астенический синдром.

Менее частым симптомом были головные боли (40,0%), в ряде случаев беспокоили боли при движении глазными яблоками (14,3% человек). У нескольких больных (17,1%) в 1–2-е сутки болезни имела место умеренная водянистая диарея.

При поступлении у части пациентов (20,6%) выявляли первичный аффект в месте укусов комаров даже на 5–9-й дни болезни. Экзантема имела место у 21 (60,0%) пациента и появлялась в различные сроки – с 1-го по 9-й дни болезни (в среднем на  $5,6 \pm 0,5$  день). По характеру элементов чаще регистрировалась точечная или пятнистая экзантема (13 чел.), которые регрессировали в течение 1–10 дней (в среднем через  $4,6 \pm 0,7$  дней). В трети случаев наблюдались геморрагические элементы – петехиальная сыпь (8 чел.) или сыпь смешанного характера – пятнистая с геморрагическим пропитыванием элементов (1 чел.), которые регрессировали в течение 7–8 дней. У всех пациентов с геморрагическими высыпаниями и у 2 пациентов с пятнистой экзантемой выявлялись симптомы «щипка» и «манжеты», что свидетельствовало о повышенной сосудистой проницаемости. У 3 больных экзантема имела двухволновое течение. У 2 больных в первые дни болезни отмечались кратковременные геморрагические проявления в виде носовых кровотечений и кровоточивости десен, у 1 пациентки имело место маточное кровотечение.

У большинства пациентов (82,8%) при поступлении наблюдали умеренную гиперемию зева, которая сохранялась в течение 3–6 дней, у каждого второго – инъекцию сосудов склер. Гепатомегалию выявляли у 62,8% больных, спленомегалию – у 34,2%.

По данным зарубежной литературы, главными гематологическими изменениями при ЛД являются лейкопения, тромбоцитопения, абсолютная лимфоцитопения и наличие атипичных лимфоцитов [5]. В обследованной нами группе больных в гемограмме при поступлении наиболее частым изменением была тромбоцитопения (91,4%). Она варьировала от  $167$  до  $20 \times 10^9/\text{л}$  (среднее содержание тромбоцитов составило  $107,4 \pm 11,38 \times 10^9/\text{л}$ ). У четверти больных (22,9%) тромбоцитопения была значительной ( $75 \times 10^9/\text{л}$  и менее), в том числе у 4 больных отмечалось критическое снижение числа тромбоцитов –  $55 \times 10^9/\text{л}$  и менее.

При 2-м исследовании гемограммы через 3–5 дней установлено усугубление тромбоцитопении у трети больных, которые поступали на 5–8-й дни болезни). У этих пациентов нормализация содержания тромбоцитов отмечена лишь при 3-м исследовании, на 14–16-й дни болезни. У остальных больных при 2-м исследовании содержание тромбоцитов повысилось до нормальных значений или даже превысило норму. Среднее число тромбоцитов в динамике заболевания возрастало (табл. 1).

Таблица 1

**Гематологические показатели у больных лихорадочной денге в динамике заболевания (M±m)**

Показатели	1 исследование (M±m)	2 исследование (M±m)	3 исследование (M±m)
Тромбоциты ( $10^9$ клеток/л)	$107,4 \pm 11,38$	$171,9 \pm 27,86$	$203,8 \pm 24,26$
Лейкоциты ( $10^9$ клеток/л)	$3,2 \pm 0,24$	$5,3 \pm 0,42$	$5,4 \pm 0,38$
Лимфоциты (%)	$38,2 \pm 32,98$	$38,6 \pm 2,61$	$38,5 \pm 2,45$
Моноциты (%)	$7,3 \pm 0,89$	$8,3 \pm 0,67$	$9,6 \pm 0,71$
Эритроциты ( $10^{12}$ клеток/л)	$4,3 \pm 0,14$	$4,3 \pm 0,23$	$4,4 \pm 0,25$
Гемоглобин (г/л)	$135,8 \pm 3,69$	$129,5 \pm 3,56$	$129,8 \pm 4,39$

При поступлении у большинства пациентов (85,7%) также регистрировали лейкопению ( $3,9 - 1,1 \times 10^9/\text{л}$ ), у остальных больных содержание лейкоцитов было нормальным и варьировало от  $4,6$  до  $8,5 \times 10^9/\text{л}$ . Среднее содержание лейкоцитов при поступлении составило  $3,2 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ . Лейкопения купировалась у всех пациентов уже через 3–5 дней от момента поступления.

В лейкоцитарной формуле при поступлении в 37,1% случаев регистрировали относительный лимфоцитоз (от 38% до 68%) и в 28,6% случаев – моноцитоз (от 9% до 21%). Интерес представляло выявление у 6 больных атипичных лимфоцитов в количестве от 7 до 20%, клеток диаметром 10–15 мкм, которые отличались от типичных лимфоцитов более широкой, менее базофильной, иногда пенистой цитоплазмой, полиморфностью ядра, имеющего губчатую структуру. По мнению зарубежных исследователей, появление атипичных лимфоцитов в периферической крови отражает активацию Т-клеточного звена иммунного ответа при ЛД, и содержание их выше при геморрагической ЛД по сравнению с классической формой [6].

В динамике заболевания среднее содержание лейкоцитов возрастало, тогда как относительное число лимфоцитов оставалось на прежнем уровне,

а относительное содержание моноцитов увеличилось незначительно (см. табл. 1).

Содержание эритроцитов при поступлении больных ЛД варьировало от 3,4 до  $5,8 \times 10^{12}/л$  и составило в среднем в группе  $4,3 \pm 0,14 \times 10^{12}/л$ . Содержание гемоглобина при поступлении колебалось от 107 до 171 г/л, составив в среднем  $135,8 \pm 3,69$  г/л. В динамике средние показатели эритроцитов и гемоглобина существенно не изменились (см. табл. 1).

При биохимическом исследовании сыворотки крови при поступлении у большинства больных выявляли показатели цитолиза: чаще повышение активности АСТ (80,0%) и реже – АЛТ (51,4%).

Степень повышения активности трансаминаз чаще была умеренной, до 5 раз выше нормы. В отдельных случаях (11,4%) отмечалось более значительное увеличение активности трансаминаз – максимально до 451 ед/л для АЛТ и 506 ед/л для АСТ. Характерной особенностью больных ЛД (80,0% случаев) являлось превышение активности АСТ над АЛТ при поступлении в стационар. В динамике болезни активность АЛТ нарастала у большинства и к моменту выписки не достигла нормы, тогда как активность АСТ в динамике выросла лишь у половины больных, у остальных уменьшалась в динамике заболевания.

Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследователей о наличии у больных ЛД незначительного и умеренного синдрома цитолиза, с более частым и более выраженным повышением активности АСТ по сравнению с АЛТ, более быстрой нормализацией активности АСТ. Повышение активности АЛТ объясняется развитием паренхиматозного гепатита, в то время как преобладающее, но более кратковременное повышение активности АСТ связывают с повреждением скелетной мускулатуры у больных ЛД [7, 8].

Показатель ПТИ варьировал от 77% до 108% и был снижен лишь у 1 пациента. Лабораторные показатели холестаза (активность ГГТ и ЩФ) не были изменены (табл. 2). У всех больных на фоне проводимой терапии исход заболевания был благоприятным.

У преобладающего большинства пациентов (94,2%) методом иммунохроматографии выявлены специфические IgM к вирусу денге, чаще в сочетании с IgG (у 65,7%). Методом иммунохроматографии также выявлен антиген NS1 вируса денге в сыворотке крови у 82,9% больных. Из числа 12 больных, у которых был выявлен NS1 антиген, РНК вируса денге в сыворотке крови обнаружена у 11 пациентов. Секвенированием фрагментов вирус-специфической кДНК был установлен генотип вируса денге. Так, у пациен-

тов, посетивших Таиланд в указанный период, у большинства (9 человек) идентифицирован вирус денге 1 генотипа, вирус денге 2 генотипа был идентифицирован у 1 пациента, 4 генотипа – еще у 1 пациента.

Таблица 2

**Биохимические показатели у больных лихорадкой денге в динамике заболевания (M±m)**

Показатели	1 исследование (M±m)	2 исследование (M±m)
АЛТ (ед/л)	98,5 ± 26,04	138,7 ± 23,42
АСТ (ед/л)	134,2 ± 25,86	87,9 ± 12,76
ГГТ (ед/л)	54,8 ± 22,11	42,0 ± 12,83
ЩФ (ед/л)	129,5 ± 20,43	–
Билирубин общий (ммоль/л)	11,4 ± 1,54	–
прямой (ммоль/л)	3,4 ± 0,74	–
ПТИ (%)	82,5 ± 9,16	104,5 ± 3,84
Мочевина (ммоль/л)	4,3 ± 0,43	5,7 ± 1,43

### Заключение

Ежегодное увеличение числа завозных случаев ЛД у туристов, жителей России, должно повысить настороженность врачей в плане своевременной диагностики этого заболевания у лиц, приехавших из эндемичных стран, а также дифференциальной диагностики с другими вирусными геморрагическими лихорадками, в том числе лихорадкой Эбола.

У обследованных пациентов, жителей Новосибирска, диагностирована классическая форма болезни, связанная с первичным заражением вирусом денге. Однако с учетом неоднократных поездок жителей России в эндемичные регионы, нельзя исключить возможность повторных заражений и развития у них геморрагической формы ЛД.

Клиническая манифестация заболевания у большинства пациентов была достаточно специфична: острое начало болезни с лихорадкой, ознобами, с максимальным подъемом температуры в первые сутки болезни, и сохранением лихорадки в течение 5–8 дней, выраженные астения, миалгии и/или артралгии, во многих случаях – в сочетании с экзантемой, гепатомегалией и спленомегалией. Ранней диагностике ЛД способствует выявление тромбоцитопении, лейкопении, синдрома цитолиза с преобладанием активности АСТ. Для верификации диагноза ЛД наиболее информативно выявление специфических IgM к вирусу денге и вирусного белка NS1 методом иммунохроматографии.

#### Литература

1. World Health Organization. Geneva, Switzerland: WHO; 2010. Working to Overcome the Global Impact of Neglected Tropical Diseases. First WHO Report on Neglected Tropical Diseases.
2. Guzman, M. Dengue: a continuing global threat / M. Guzman [et al.] // Nature Reviews Microbiology. — 2010. — № 8 (s12). — P. 7–16.
3. Wilder-Smith, A. Dengue infections in travelers / A. Wilder-Smith // Paediatr Int Child Health. — 2012. — № 32 (s1). — P. 28–32.
4. Feder, H. Fever in returning travelers: a case-based approach / H. Feder, K. Mansilla-Rivera // Am Fam Physician. — 2013. — № 8. — P. 524–530.
5. Oliveira, E. Hematological abnormalities in patients with dengue / E. Oliveira [et al.] // Rev Soc Bras Med Trop. — 2009. — № 6. — P. 682–685.
6. 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.
7. Trung, D. Liver involvement associated with dengue infection in adults in Vietnam / D. Trung [et al.] // Am J Trop Med Hyg. — 2010. — № 83. — P. 774–780.
8. Souza, L. Aminotransferase changes and acute hepatitis in patients with dengue fever: analysis of 1,585 cases / L. Souza [et al.] // Braz J Infect Dis. — 2004. — № 8. — P. 156–163.

---

#### Авторский коллектив:

*Хохлова Наталья Игоревна* — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, к. м. н., доцент; тел. 8(3832)18-19-95, e-mail: talitas@bk.ru.

*Краснова Елена Игоревна* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел. 8(3832)18-19-95, e-mail: ydif@mail.ru.

*Позднякова Лариса Леонидовна* — главный врач Городской инфекционной клинической больницы №1, к.м.н.; тел. 8(3832)18-19-87, e-mail: mikb1@ngs.ru.