

## НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-126>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022



## Сравнительная характеристика завозных случаев классической и геморрагической форм лихорадки денге в 2009–2019 гг.

Сайфуллин М.А.<sup>1,2</sup>, Зверева Н.Н.<sup>1</sup>, Карань Л.С.<sup>3</sup>, Григорьева Я.Е.<sup>3</sup>, Акиншина Ю.А.<sup>2,4</sup>, Ларичев В.Ф.<sup>2</sup>, Шамшева О.В.<sup>1</sup>, Базарова М.В.<sup>5</sup>, Сметанина С.В.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 125367, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия;

<sup>4</sup>ЗАО «ЭКОЛаб», 142530, Московская обл., г. Электрогорск, Россия;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы», 125310, г. Москва, Россия

**Введение.** В России в качестве статистической системы учёта заболеваний законодательно утверждена Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), предусматривающая выделение двух форм лихорадки денге – классической и геморрагической (ГЛД). В открытых источниках официальных статистических данных о соотношении форм заболевания не публикуется. Недостаточность сведений о реальном соотношении форм лихорадки денге затрудняет возможность объективной оценки факторов, обуславливающих тяжесть этого заболевания.

**Цель** – оценка клинико-эпидемиологических особенностей классической и геморрагической лихорадки денге у больных, госпитализированных в 2009–2019 гг. в Инфекционную клиническую больницу № 1 г. Москвы.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование: проанализирована база данных госпитализированных больных, 391 медицинская карта пациентов с диагнозом «лихорадка денге». Оценивались половые, возрастные характеристики, география поездок с учётом предшествующих визитов пациентов в эндемичные регионы, серотип вируса денге. Для определения первичной и повторной инфекции проведён анализ показателей IgG к вирусу денге на 1–5-е сутки заболевания. Для сравнения показателей рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей, медианы и интерквартильный размах. Значимость различий между независимыми выборками для оценки качественных характеристик осуществляли при помощи критериев  $\chi^2$ , отношения шансов, для оценки количественных характеристик – критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Доля больных лихорадкой денге составила 14,9% от всех госпитализированных с лихорадочными заболеваниями, развившимися после международных поездок. ГЛД диагностирована у 15,7% больных лихорадкой денге. Значимо чаще ГЛД развивалась у женщин, а также у лиц после повторного посещения эндемичных регионов. Но ГЛД также была диагностирована у 10,9% лиц, впервые посещавших тропические страны. Мы не установили значимых различий развития ГЛД в зависимости от возраста и серотипа вируса денге. У ряда пациентов, ранее не выезжавших в эндемичные регионы, были обнаружены IgG к вирусу денге, что может свидетельствовать о предшествующем инфицировании родственными флавивирусами.

**Заключение.** Установлено, что в наиболее посещаемых россиянами регионах имеет место циркуляция всех серотипов вируса денге с ежегодной сменой преобладающего серотипа.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка денге; туризм; арбовирусы; диагностика; ПЦР, ИФА

**Для цитирования:** Сайфуллин М.А., Зверева Н.Н., Карань Л.С., Григорьева Я.Е., Акиншина Ю.А., Ларичев В.Ф., Шамшева О.В., Базарова М.В., Сметанина С.В. Сравнительная характеристика завозных случаев классической и геморрагической форм лихорадки денге в 2009–2019 гг. *Вопросы вирусологии.* 2022; 67(4): 322–330. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-126>

**Для корреспонденции:** Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусных инфекций ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия. E-mail: [dr\\_saifullin@mail.ru](mailto:dr_saifullin@mail.ru)

**Участие авторов:** Сайфуллин М.А. – идея, создание базы данных, сбор информации, написание статьи, статистическая обработка; Зверева Н.Н. – идея, написание статьи, редактирование текста; Карань Л.С. – проведение ПЦР-исследований, редактирование текста; Григорьева Я.Е. – проведение ПЦР-исследований; Ларичев В.Ф. – проведение ИФА, редактирование текста; Акиншина Ю.А. – проведение ИФА, редактирование текста; Шамшева О.В. – написание статьи, редактирование текста; Базарова М.В. – организация сбора данных, редактирование текста; Сметанина С.В. – организация сбора данных, редактирование текста.

**Финансирование.** Исследование выполнено за счет государственного бюджета.

**Благодарность.** Авторы исследования благодарны коллективу ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница № 1 Департамента здравоохранения г. Москвы» за помощь в сборе материала.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

**Этическое утверждение.** Исследование проводилось при информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России (протокол №1 заседания от 20.03.2014).

Поступила 01.07.2022  
Принята в печать 11.08.2022  
Опубликована 31.08.2022

ORIGINAL ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-126>

## Characteristics of imported cases of Dengue fever and hemorrhagic Dengue fever in 2009–2019

Mukhammad A. Sayfullin<sup>1,2</sup>, Nadezda N. Zvereva<sup>1</sup>, Luidmila S. Karan<sup>3</sup>, Yana E. Grigoreva<sup>3</sup>, Yulia A. Akinshina<sup>2,4</sup>, Victor F. Larichev<sup>2</sup>, Olga V. Shamsheva<sup>1</sup>, Marina V. Bazarova<sup>5</sup>, Svetlana V. Smetanina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Central Research Institute of Epidemiology» of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 111123, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>CJSC "EcoLab", 142530, Elektrogorsk, Moscow region, Russia;

<sup>5</sup>City Infectious Clinical Hospital No. 1, 125367, Moscow, Russia

**Introduction.** In Russia, the approved morbidity statistics system is represented by the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10). This classification provides two forms of dengue fever (DF): dengue fever (A90) and hemorrhagic dengue (A91). Official statistics on the ratio of forms of DF is not published in open sources and this lack of information about the real ratio of the forms of DF makes it difficult to objectively assess the factors that determine the severity of this disease.

The aim: compare the clinical and epidemiological features of dengue fever and hemorrhagic dengue fever in patients hospitalized in 2009–2019 to the City Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study. We analyzed the patient database and reviewed 391 medical records of patients with diagnosed dengue fever. We compared gender, age characteristics, travel geography including information about previous visits of patients to endemic regions and dengue virus serotype. To determine the primary and re-infection rate, an analysis of IgG for the dengue virus was carried out on days 1–5 of the disease. To compare indicators, 95% confidence intervals for proportions, medians, and interquartile ranges were calculated. The significance of differences between independent samples for assessing qualitative characteristics was carried out using the criteria  $\chi^2$ , the odds ratio. To assess the quantitative characteristics, the Mann-Whitney test was used. Differences were considered statistically significant at  $p \leq 0.05$ .

**Results.** The proportion of patients with dengue fever was 14.9% of all hospitalized with febrile illnesses that developed after international travel. Hemorrhagic dengue fever (DHF) was diagnosed in 15.7% of patients with dengue fever. DHF developed significantly more often in women, as well as in those who had history of repeated visits to endemic regions. However, DHF was also diagnosed in 10.9% of first-time travelers to tropical countries. We did not find significant differences in the rates of DHF development depending on age and dengue virus serotype. In a number of patients who had not previously traveled to endemic regions, IgG to the dengue virus were detected, which may indicate a previous infection with related flaviviruses.

**Conclusion.** It has been established that in the regions most visited by Russians, there is a circulation of all serotypes of the dengue virus with an annual change in the predominant serotype.

**Keywords:** dengue fever; hemorrhagic; tourism; arboviruses; diagnostics; PCR; MAC-ELISA

**For citation:** Sayfullin M.A., Zvereva N.N., Karan L.S., Grigoreva Ya.E., Akinshina Yu.A., Larichev V.F., Shamsheva O.V., Bazarova M.V., Smetanina S.V. Characteristics of imported cases of Dengue fever and hemorrhagic Dengue fever in 2009–2019. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2022; 67(4): 322-330. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-126>

**For correspondence:** Mukhammad A. Sayfullin, Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Infectious Diseases in Children, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University, Sen. of laboratory of biology and indication of arbovirus infections Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: [dr\\_saifullin@mail.ru](mailto:dr_saifullin@mail.ru)

**Information about the authors:**

Sayfullin M.A., <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>  
Zvereva N.N., <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>  
Karan L.S., <https://orcid.org/0000-0002-5927-460X>  
Grigoreva Ya.E., <https://orcid.org/0000-0001-9016-9923>  
Akinshina Yu.A., <https://orcid.org/0000-0002-9223-3455>  
Larichev V.F., <https://orcid.org/0000-0001-8262-5650>  
Shamsheva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>  
Bazarova M.V., <https://orcid.org/0000-0001-7322-7896>  
Smetanina S.V., <https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>

**Contribution:** Sayfullin M.A. – idea, database projecting, data collecting, article writing, statistics; Zvereva N.N. – idea, article writing, article revision; Karan L.S. – PCR research, article revision; Grigoreva Ya.E. – PCR research; Larichev V.F. – ELISA research, article revision. Akinshina Yu.A. – ELISA research, article revision; Shamsheva O.V. – article writing, revision; Bazarova M.V. – organization of data collection, article revision; Smetanina S.V. – organization of data collection, article revision.

**Funding.** The research was funded by the state budget.

**Acknowledgement.** The authors of the study are grateful to the staff of GBUZ ICH No. 1 of the Moscow Department of Health for their help in collecting the material.

**Conflict of interest.** Authors declare no potential conflicts of interest.

**Ethics approval.** The study was conducted with the informed consent of the patients. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the The D. I. Ivanovskiy Institute of Virology, protocol №1 dated 20.03.2014.

Received 01 July 2022

Accepted 11 August 2022

Published 31 August 2022

## Введение

Первый завозной случай лихорадки денге (ЛД) в Российской Федерации был зарегистрирован в 2002 г. [1]. Единичные импортированные случаи были верифицированы в последующие 10 лет. После введения в 2012 г. официальной регистрации ЛД за 9 лет было установлено 1618 случаев заболевания. В 2019 г. 415 случаев ЛД наблюдались в 48 из 85 субъектов Российской Федерации, из них 126 (30,4%) в Москве [2] (рис. 1).

В России в качестве статистической системы учёта заболеваний законодательно утверждена<sup>1</sup> Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), предусматривающая выделение двух форм ЛД – классической (КЛД, А90) и геморрагической (ГЛД, А91). В открытых источниках официальных статистических данных о соотношении форм заболевания не публикуется. Информация о случаях ГЛД в России, в том числе о двух летальных в Москве и Новосибирске, представлена в научных публикациях [3–7]. Недостаточность сведений о реальном соотношении форм ЛД затрудняет возможность объективной оценки факторов, обуславливающих тяжесть этой инфекции. При оказании медицинской помощи больным ЛД рекомендованный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) стандартный турникет-тест [5, 7] используется не всегда или же он заменяется на нестандартные провокационные пробы [7, 8].

Развитие ГЛД обычно связывают с антителозависимым усилением инфекции (АЗУИ), согласно концепции С. Холстеда развивающимся при вторичной гетерологичной инфекции денге или первичной инфекции у людей, пассивно получивших специфические антитела, в том числе у младенцев, родившихся от серопозитивных матерей [9, 10]. Описанные в литературе случаи повторного заражения гомологичным вирусом денге [11] не выглядят убедительными и требуют дальнейших исследований. Положение о развитии ГЛД при повторном заражении заложено и в клинических рекомендациях «Лихорадка денге у взрослых», опубликованных в 2014 г. [12]. Помимо этого, в настоящее время рассматриваются и другие факторы развития ГЛД: отдельные серотипы DENV [13–15], пол, раса, генетические особенности человека [16–18]. Таким образом, в основе тяжёлых форм заболевания могут лежать различные причины, возможно, приводящие к высокой виремии, высвобождению воспалительных цитокинов, поражению эндотелия, что может определять тяжесть и прогноз заболевания [10, 19, 20].

**Цель** нашей работы заключалась в оценке клинико-эпидемиологических особенностей КЛД и ГЛД у больных, госпитализированных в 2009–2019 гг. в Инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1) г. Москвы.

## Материалы и методы

**Дизайн исследования:** ретроспективное когортное исследование.

**Материалы:** База данных пациентов (создана авторами на платформе MS Access). Медицинские карты пациентов, госпитализированных в ИКБ № 1 с 2009 по 2019 г.

<sup>1</sup>Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 мая 1997 г. № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра».

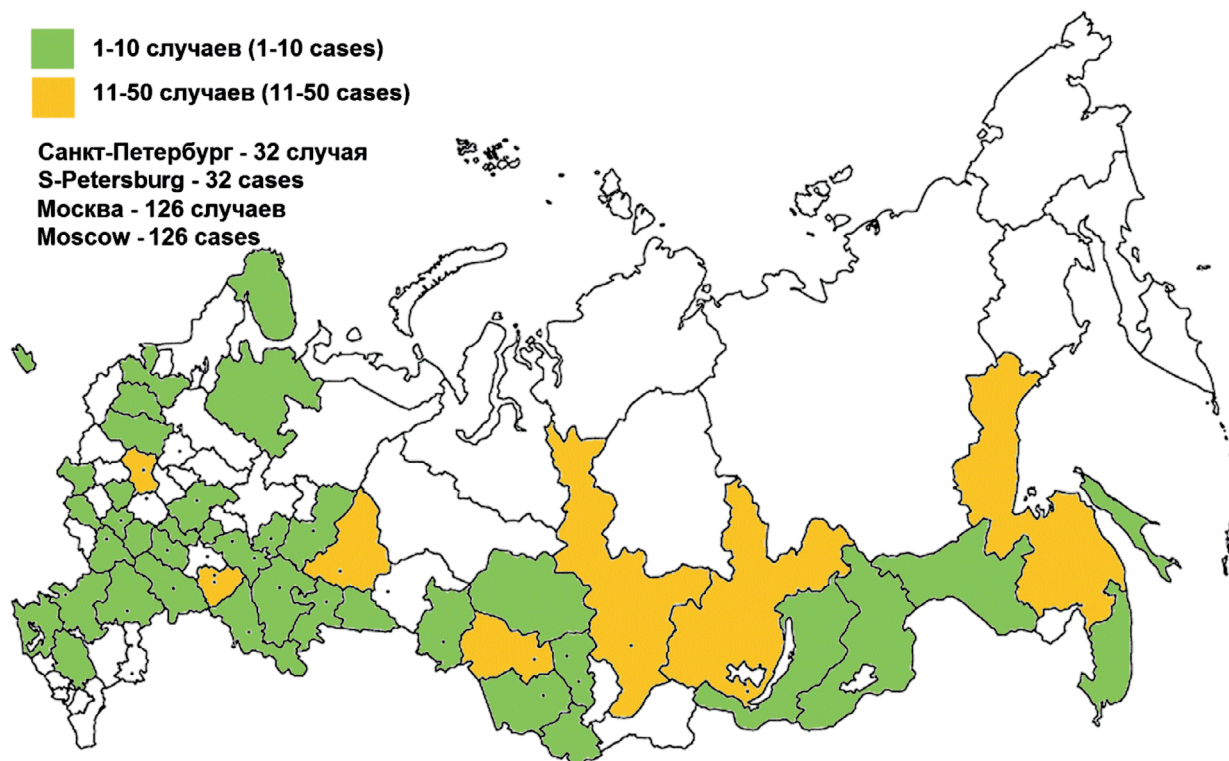


Рис. 1. Заболеваемость лихорадкой денге в субъектах Российской Федерации в 2019 г. (по данным Роспотребнадзора).

Fig. 1. Distribution of cases of dengue fever in the Russian Federation in 2019 (according Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing).

**Критерии включения:** Медицинские карты пациентов, госпитализированных в ИКБ № 1 с развитием заболевания в течение 21 дня после выезда за границу России. Из этой группы были отобраны карты пациентов с лабораторно подтверждённым диагнозом ЛД. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов<sup>2</sup>. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского Минздрава России (протокол №1 заседания от 20.03.2014).

**Методы специфической диагностики:** Антитела класса М к вирусу денге выявляли при помощи зарегистрированного в России набора реагентов для дифференциального определения IgM-антител к вирусам Зика, денге, Западного Нила и чикунгунья в сыворотке крови человека методом иммуноферментного анализа (ИФА) «ИФА-IgM Зика, денге, ЗН, Чик». Тест-система позволяет выявлять группоспецифические антитела ко всем четырём серотипам вируса денге. Специфические IgG к вирусу денге выявляли с использованием экспериментального набора ИФА-IgG лаборатории биологии и индикации арбовирусов Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии (НИЦЭМ) имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи.

Выявление рибонуклеиновой кислоты вируса денге и определение типа вируса проводили с использова-

нием экспериментальных и впоследствии зарегистрированных наборов реагентов «АмплиСенс Dengue virus-FL» и «АмплиСенс Dengue virus type-F1» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Диагноз ГЛД устанавливался на основании критериев ВОЗ 1997 г. [20]. При этом учитывались возраст больных, пол, посещение эндемичных по ЛД регионов, контакты с комарами, наличие специфических IgG в первые 5 дней от начала заболевания, результаты генотипирования вируса денге.

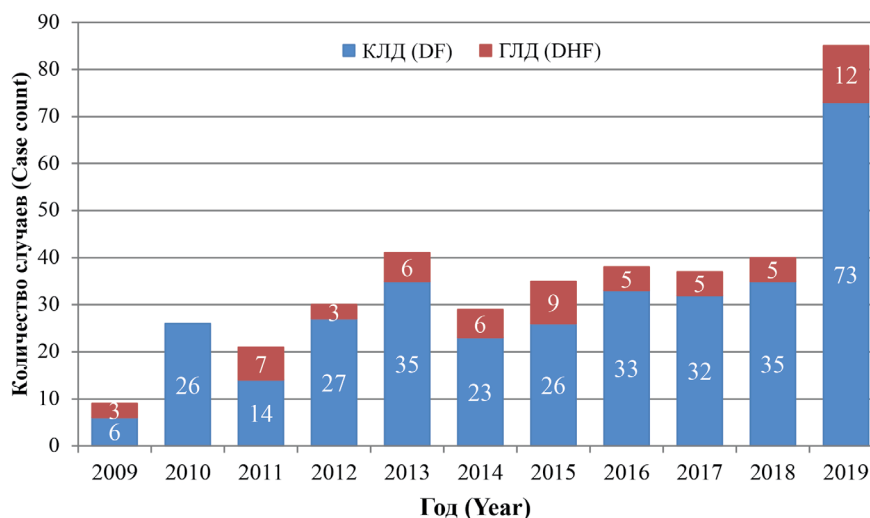
**Статистическую обработку** проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчитывали 95% доверительные интервалы (ДИ) для долей на основе bootstrap. Оценку распределения данных делали при помощи критериев Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Для непараметрических показателей рассчитывались медиана и интерквартильный размах. Проверку гипотезы о значимости различий между независимыми выборками осуществляли при помощи критериев  $\chi^2$ , отношение шансов (OR) применяли для оценки качественных характеристик, U-критерий Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса – для оценки количественных характеристик. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Общая характеристика больных

За период 2009–2019 гг. в ИКБ № 1 было отобрано 2632 медицинские карты пациентов с лихорадоч-

<sup>2</sup>Стандартная форма согласия на малоинвазивные манипуляции, забор биологического материала и обработку персональных данных оформлялась при госпитализации пациента.



**Рис. 2.** Число случаев лихорадки денге, диагностированных в Инфекционной клинической больнице № 1 г. Москвы в 2009–2019 гг.

**Fig. 2.** The number of cases of dengue fever diagnosed in city Infectious Clinical Hospital (Moscow) in 2009–2019.

ными заболеваниями, развившимися в течение 21 дня после посещения зарубежных стран. У 391 из них (14,9%) был установлен диагноз ЛД, в том числе КЛД у 330 (84,3%), ГЛД I–II степени у 57 (14,6%), ГЛД III–IV степени у 4 (1,1%). Среди больных ЛД было 208 (53,2%) женщин.

В течение последних 10 лет отмечалась ежегодная стабильная регистрация по 20–40 завозных случаев ЛД, однако в 2019 г. произошёл значительный рост числа больных, что, вероятно, связано с повышением заболеваемости в ряде стран Юго-Восточной Азии, а также увеличением на 18,9% числа выездов россиян в зарубежные страны в сравнении с прошлыми годами<sup>3</sup>. В различные годы наблюдения соотношение числа случаев ГЛД и КЛД составляло от 0 до 33,3%, ГЛД выявлена у 15,7% от общего числа больных (рис. 2).

Возраст пациентов составил от 1 до 65 лет с медианой 30 лет [26; 38], среди них было 16 (4,1%) детей в возрасте 1–18 лет, из них ГЛД установлена у одной девочки 9 лет. Медиана возраста у больных КЛД составила 30 лет [26; 37], больных ГЛД – 31 год [26; 38]. ( $p_U > 0,05$ ). ГЛД диагностирована у одного ребенка. В связи с малым количеством наблюдений в детской группе статистический анализ различий частоты ГЛД между детьми и взрослыми не проводился.

Среди больных ГЛД отмечалось значительное преобладание женщин – 43 (70,5%; 95% ДИ 58,7–81,4), тогда как в группе КЛД женщин было 165 (50%; 95% ДИ 43,8–54,5),  $p_{\chi^2} = 0,003$ , OR = 2,45 (95% ДИ 1,4–4,4).

Больные ЛД поступали в стационар в течение всего года, значительно чаще в январе (15,3%), реже – в октябре (3,8%).

113 (28,4%) больных были госпитализированы на 1–3-и сутки от начала заболевания, 215 (55%) – на 4–6-е, 52 (13,3%) – на 7–9-е и 11 (2,8%) – на 10-е сутки и более от момента появления первых симптомов заболевания.

#### *Ассоциация случаев заражения с посещением эндемичных регионов*

Нами установлена причинная связь заболевания с поездками в 23 тропические страны: 373 (95,4%) были связаны с посещением Юго-Восточной и Южной Азии, в том числе Таиланда – 223 (57%), Индонезии – 68 (17,4%), Вьетнама – 36 (9,2%), Мальдивской Республики – 15 (3,8%), Индии – 13 (3,3%). В странах Западного полушария инфицировались 12 (3,1%) человек, в том числе 7 – в Доминиканской Республике, 6 (1,5%) – в странах Африки.

Укусы комаров во время поездок отмечали 277 (70,8%) больных, 60 (15,3%) отрицали контакты с любыми насекомыми, 54 (13,8%) отмечали наличие комаров, но не были уверены в нанесённых ими укусах.

Длительность пребывания в эндемичном регионе, установленная в 360 случаях, варьировала от 3 дней до 2 лет: у 86 (23,8%) – от 3 до 10 дней, у 234 (65%) – 11–20 дней, у 26 (7,2%) – 21–30 дней, и 14 (3,9%) пациентов сообщили о более длительном или постоянном проживании, медиана продолжительности пребывания в эндемичном районе составила 15 дней [11; 16].

Среди общего числа больных 382 (97,6%) имели российское гражданство, 155 (39,6%) посетили тропические регионы впервые, 161 (41,1%) выезжали повторно, в том числе это были граждане Индии (2), Вьетнама (4), Анголы, Перу, Таиланда (по одному). Указание на ранее перенесённую ЛД было у двоих граждан Вьетнама. У 75 (19,2%) пациентов не было анамнестических сведений о поездках, достаточных для оценки.

После первичного посещения эндемичного региона ГЛД развилась у 18 пациентов из 173 (10,9%), при повторном посещении – у 35 из 161 (22,3%),  $p_{\chi} = 0,007$ , OR = 2,34 (95% ДИ 1,26–4,8) (табл. 1).

Максимальный инкубационный период заболевания составил 14–15 суток (определялся сроками появления первых симптомов после возвращения в Россию), минимальные и средние сроки инкубации

в связи с отсутствием установленной связи между укусами комаров и сроками начала заболевания определить не удалось.

**Показатели специфических IgM- и IgG-антител у больных лихорадкой денге**

Методами ИФА IgM и ИФА IgG с четырёхвалентным антигеном вируса денге были обследованы 26 сывороток, взятых на 2–5-е сутки от начала заболевания (у 22 от пациентов с КЛД, у 4 – с ГЛД). Во всех пробах были обнаружены IgM в диагностических титрах, 1 : 100 – 1 : 6400. IgG выявлялись у 9 человек (34,6%): 3 больных ГЛД и 6 (27,3%) – КЛД. У 5 из них (3 – ГЛД, 2 – КЛД) в анамнезе отсутствовали данные о предыдущих выездах в эндемичные регионы (табл. 2). Из 17 IgG-негативных пациентов ГЛД развилась у одной женщины, ранее посещавшей эндемичные регионы.

**Зависимость формы заболевания от серотипа вируса**

В результате обследования плазмы крови 246 пациентов методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) у 244 был установлен серотип вируса: DENV-1 – 121 (49,5%), DENV-2 – 77 (31,5%), DENV-3 – 30 (12,3%), DENV-4 – 15 (6,1%); у одного пациента была обнаружена коинфекция DENV-1 и DENV-2. У двух пациентов, госпитализированных на 4-е (ГЛД) и 8-е (КЛД)

сутки заболевания, результат ПЦР-исследования был отрицательным. В различные годы соотношение вариантов значительно варьировало с преобладанием DENV-1 или DENV-2.

Каждый из серотипов вируса денге вызывал обе формы заболевания, однако в соотношении его форм имелись различия: наибольшая доля ГЛД приходилась на DENV-3 (табл. 3), статистически значимых различий зависимости долей ГЛД при различных серотипах вируса нами не установлено ( $p_{kw} = 0,1$ ). Этиологического значения вирусов денге в развитии первичных и вторичных случаев ЛД также не установлено.

**Соотношение форм заболевания после возвращения из гиперэндемичных районов Юго-Восточной Азии**

ГЛД была диагностирована после посещения 9 стран, при этом 31 случай (51%) после поездки в Таиланд, 12 (19,6%) – в Индонезию, 7 (11,5%) – во Вьетнам, 5 (8,2%) – в Мальдивскую Республику. Единичные завозы были из Индии, Мьянмы, Перу, Доминиканской Республики. Таким образом, 96,7% ГЛД были зарегистрированы после посещения стран Южной и Юго-Восточной Азии. Доля ГЛД в странах с 10 заболевшими и более составляла от 13,9% (95% ДИ 9,5–18,9) в Таиланде до 19,4% (95% ДИ 7,5–33,3) во Вьетнаме. ГЛД, помимо прочего, была диагностирована у двух граждан Вьетнама, ранее перенесших ЛД. Статистически значи-

**Таблица 1. Частота развития классической и геморрагической форм лихорадки денге в зависимости от кратности посещения эндемичных регионов**

**Table 1. The frequency of development of DF and DHF depending on the frequency of visits to endemic regions**

Диагноз Diagnosis	Количество (%; 95% ДИ) Visit count (%; 95% CI)	
	Первичное посещение First visit	Повторное посещение Return visit
Классическая Dengue fever (DF)	138 (89,1%; 84,3–93,7)	126 (77,6%; 71,3–83,6)
Геморрагическая Dengue Hemorrhagic fever (DHF)	17 (10,9%; 6,3–15,7)	35 (22,4%; 16,4–28,7)

**Таблица 2. Значение фактора наличия специфических IgG-антител в ранний период заболевания (2–5 суток)**

**Table 2. The value of the factor of the presence of specific IgG antibodies in the early period of the disease (2–5 days)**

Пол, возраст Gender, Age	Повторное посещение эндемичного региона Return visit in endemic region	Форма заболевания Diagnosis	День болезни Diseases day	Обратная величина титра Reciprocal value of the titer	
				IgG	IgM
Ж (F), 36	Да (Yes)	КЛД (DF)	2	1600	200
М (M), 41	Да (Yes)	КЛД (DF)	3	100	100
Ж (F), 29	Нет (No)	ГЛД (DHF)	4	100	100
Ж (F), 26	Нет (No)	КЛД (DF)	5	200	100
Ж (F), 20	Нет (No)	КЛД (DF)	5	3200	100
Ж (F), 27	Нет (No)	ГЛД (DHF)	5	200	800
М (M), 31	Да (Yes)	КЛД (DF)	5	12 800	800
Ж (F), 23	Нет (No)	ГЛД (DHF)	5	100	1600
М (M), 30	Да (Yes)	КЛД (DF)	5	100	6400

мых различий в соотношении форм заболевания между странами с количеством заболевших более 10 человек мы не установили ( $p_{\chi^2} = 0,221$ ).

Этиологическое значение серотипа DENV-1 было установлено в 49,5% случаев, вместе с тем в различных гиперэндемичных странах его доля колебалась от 33,3 до 68,0%, при этом во всех странах с 10 и более госпитализированными пациентами выявлялись все 4 серотипа в различных соотношениях (рис. 3).

Многoletние наблюдения за госпитализированными пациентами, вернувшимися из Таиланда, показали, что доминирующее значение серотипов из одного и того же региона носило непостоянный характер: значительное преобладание циркуляции DENV-1 наблюдалось в 2013 и 2019 гг., в 2014 г. – DENV-3, в 2018 г. – DENV-2 (рис. 4).

### Обсуждение

До возникновения пандемии COVID-19 в России отмечалась стойкая тенденция к росту числа верифицированных завозных случаев ЛД. За 10 лет наблюдений количество случаев этой инфекции увеличилось от единичных до превышающих показатели ряда эндемичных для России природно-очаговых инфекций. Данная тенденция была связана с возрастанием международного туризма, а также внедрением в практику методов специфической диагностики. Завозной характер случаев ЛД, в отличие от эндемичных регионов, предопределяет такие особенности этой инфекции в России, как сезонность,

возрастной состав заболевших, значительно меньшую долю детей, сравнительную редкость случаев неблагоприятного течения болезни (два летальных случая за всё время наблюдений). Известно, что первичное заражение одним из четырёх вирусов денге приводит, как правило, к развитию классической формы заболевания. Однако мы наблюдали летальный случай после первого посещения эндемичного по ЛД региона [2].

По нашим данным, повторное посещение эндемичного региона является фактором повышенного риска развития ГЛД, в большинстве случаев характеризующейся снижением количества тромбоцитов, положительным турникет-тестом и (или) самостоятельно прекращающимися лёгкими спонтанными кровотечениями. В пользу патогенетического значения антителозависимого усиления инфекции при ГЛД свидетельствует большая частота обнаружения IgG у пациентов на ранних сроках заболевания. Для статистически обоснованных выводов по этому вопросу требуется проведение дополнительных исследований. Тем не менее отсутствие IgG у одного пациента с ГЛД в начальном периоде болезни может свидетельствовать о первичной инфекции. Наличие группоспецифических IgG на ранних сроках заболевания у не выезжавших в эндемичные регионы может быть связано с предшествующим инфицированием родственными флавивирусами (Западного Нила, клещевого энцефалита и др.) или вакцинацией против клещевого энцефалита.

Нами не установлена зависимость формы заболевания от конкретного серотипа DENV, но продемонстри-



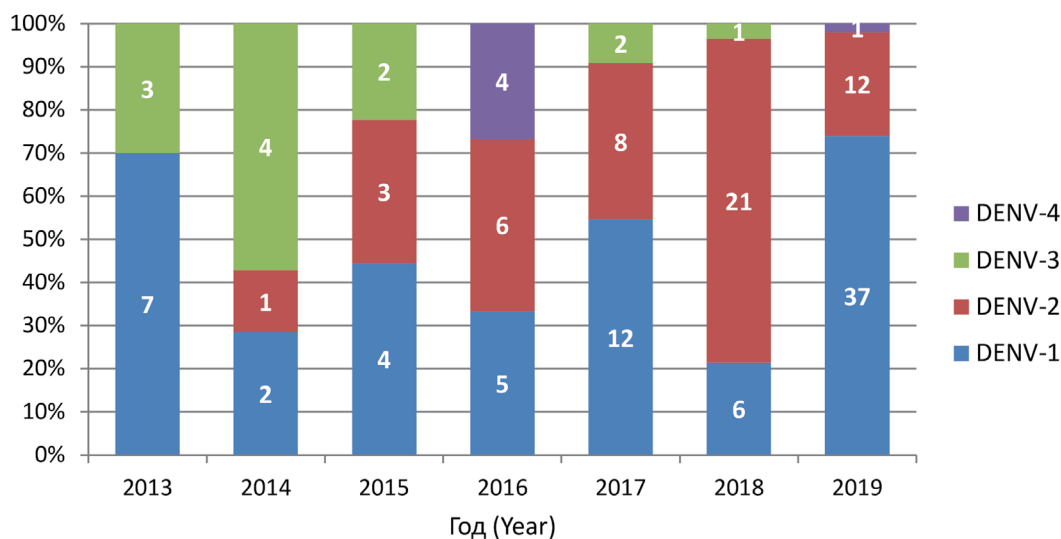
Рис. 3. Соотношение серотипов вируса денге у больных, прибывших из Таиланда, Индонезии и Вьетнама.

Fig. 3. The ratio of dengue virus serotypes in patients arriving from Thailand, Indonesia and Vietnam.

Таблица 3. Соотношение случаев классической и геморрагической денге при инфицировании различными серотипами

Table 3. The ratio of cases of DF and DHF infected of different DENV serotypes (count, percent, 95%CI)

Диагноз Diagnosis	Количество случаев (%; 95% ДИ) Case count (%; 95% CI)			
	DENV-1	DENV-2	DENV-3	DENV-4
Классическая Dengue fever (DF)	19 (15,6%; 9,7–21,9)	10 (12,1%; 5,5–20,6)	9 (30,0%; 14,8–48,1)	1 (6,7%; 0–22,7)
Геморрагическая Hemorrhagic Dengue fever (DHF)	103 (84,4%; 78,1–90,3)	68 (87,9%; 79,4–89,5)	21 (70%; 51,9–85,2)	14 (93,3%; 77,3–100)



**Рис. 4.** Соотношение серотипов вируса денге у пациентов, инфицированных в Таиланде в 2013–2019 гг.  
**Fig. 4.** The ratio of dengue virus serotypes in patients infected in Thailand 2013–2019.

рована циркуляция всех четырех серотипов в гиперэндемичных, наиболее популярных среди российских туристов странах. Кроме того, установлено, что в регионах, эндемичных по ЛД, происходит постоянное изменение соотношения активности циркуляции различных вирусов денге, что не исключает возможности повторного заражения гетерологичным вирусом при повторном посещении той же географической территории. Поэтому перед последующими поездками реконвалесценты денге в обязательном порядке должны быть уведомлены о возможных рисках, необходимых превентивных мерах профилактики и немедленном обращении за медицинской помощью при любом лихорадочном заболевании, развившемся во время или в течение двух недель после поездки в эндемичные регионы.

### Выводы

Установлено, что женщины в большей степени подвержены риску заболевания геморрагической формой ЛД, что соответствует результатам предшествующих исследований.

Повторное посещение эндемичных регионов повышает риск развития ГЛД, однако данная форма заболевания может наблюдаться и у лиц после первичного посещения эндемичных тропических стран.

Обнаружение гетерологичных IgG в ранние сроки заболевания у лиц, не посещавших эндемичные по ЛД регионы, вероятно, может быть результатом ранее предшествующего инфицирования родственными вирусами или вакцинацией.

### Ограничения исследования

В связи с тем, что исследование было ретроспективным и мы проводили работу с документированными данными, сроки забора клинического материала у госпитализированных пациентов не были достаточно стандартизированы. У небольшой части пациентов

из-за поздних сроков обращения и госпитализации в исследованиях было ограничено количество биологического материала, полученного в первые сутки заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Акиншина Ю.А., Хуторецкая Н.В., Бутенко А.М. Завозные случаи арбовирусных инфекций в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; (1): 35–8.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». М.; 2021.
3. Сайфуллин М.А., Келли Е.И., Базарова М.В., Ларичев В.Ф., Карань Л.С., Акиншина Ю.А. и др. Случай лихорадки денге с летальным исходом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20(2): 49–51.
4. Дьячков А.Г., Лиознов Д.А., Дорошкевич В.В. Случай геморрагической лихорадки, вызванный вирусом денге. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(3): 71–3. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-3-71-73>
5. Сафонов А.Д. Случай завоза геморрагической лихорадки денге в Омск. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; (1): 49–51.
6. Надеев А.П., Мальцева Ю.Г., Шишкина Е.Ю., Поротникова Е.В., Хохлова Н.И. Лихорадка денге с летальным исходом. *Архив патологии*. 2020; 82(1): 52–5. <https://doi.org/10.17116/patol20208201152>
7. Нечаев В.В., Яровая И.И., Каченя Г.В., Догужиева Е.В., Бунтовская С.С., Егорихина А.Д. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика завозной тропической лихорадки денге. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(1): 78–85. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-78-85>
8. Хохлова Н.И., Краснова Е.И., Позднякова Л.Л. Клиническая и лабораторная диагностика лихорадки денге у туристов. *Журнал инфектологии*. 2015; 7(1): 65–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-65-69>
9. ВОЗ. Информационный бюллетень. Денге и тяжелая денге. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
10. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res*. 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1279. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19197.1>
11. Waggoner J.J., Balmaseda A., Gresh L., Sahoo M.K., Montoya M., Wang E., et al. Homotypic dengue virus reinfections in Nicaragua



- guan children. *J. Infect. Dis.* 2016; 214(7): 986–93. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw099>
12. Лихорадка денге у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. Available at: [https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih\\_Denge\\_adult.pdf](https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih_Denge_adult.pdf)
  13. Holmes E.C., Twiddy S.S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect. Genet. Evol.* 2003; 3(1): 19–28. [https://doi.org/10.1016/s1567-1348\(03\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s1567-1348(03)00004-2)
  14. Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen V.C., Wills B. Dengue. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(15): 1423–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1110265>
  15. Huy N.T., Van Giang T., Thuy D.H., Kikuchi M., Hien T.T., Zamora J., et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(9): 2412. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412>
  16. Николаева Л.И., Ларичев В.Ф., Сайфуллин М.А., Дедова А.В., Гришечкин А.Е., Васильев А.В. и др. Анализ возможного влияния генетических факторов пациентов на течение инфекции, вызванной вирусом лихорадки денге. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2022; 11(1): 8–14. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-8-14>
  17. Bhatt P., Sabeena S.P., Varma M., Arunkumar G. Current understanding of the pathogenesis of Dengue virus infection. *Curr. Microbiol.* 2021; 78(1): 17–32. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
  18. Xavier-Carvalho C., Cardoso C.C., de Souza Kehdy F., Pacheco A.G., Moraes M.O. Host genetics and dengue fever. *Infect. Genet. Evol.* 2017; 56: 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.11.009>
  19. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva; 1997.
  20. Harapan H., Michie A., Sasmono R.T., Imrie A. Dengue: a minireview. *Viruses.* 2020; 12(8): 829. <https://doi.org/10.3390/v12080829>
- REFERENCES**
1. Larichev V.F., Sayfullin M.A., Akinshina Yu.A., Khutoretskaya N.V., Butenko A.M. Imported cases of arbovirus infections in the Russian Federation. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; (1): 35–8. (in Russian)
  2. State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020». Moscow; 2021. (in Russian)
  3. Sayfullin M.A., Kelli E.I., Bazarova M.V., Larichev V.F., Karan' L.S., Akinshina Yu.A., et al. Dengue fever fatal case. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2015; 20(2): 49–51. (in Russian)
  4. D'yachkov A.G., Lioznov D.A., Doroshkevich V.V. Case report of dengue hemorrhagic fever. *Zhurnal infektologii.* 2013; 5(3): 71–3. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-3-71-73> (in Russian)
  5. Safonov A.D. A case of imported dengue hemorrhagic fever in Omsk. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2012; (1): 49–51. (in Russian)
  6. Nadeev A.P., Mal'tseva Yu.G., Shishkina E.Yu., Porotnikova E.V., Khokhlova N.I. Fatal dengue fever. *Arkhiv patologii.* 2020; 82(1): 52–5. <https://doi.org/10.17116/ptol20208201152> (in Russian)
  7. Nechaev V.V., Yarovaya I.I., Kachenya G.V., Doguzhieva E.V., Buntovskaya S.S., Egorikhina A.D., et al. Clinical-epidemiological characteristics delivery cases of tropic dengue fever. *Zhurnal infektologii.* 2021; 13(1): 78–85. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2021-13-1-78-85> (in Russian)
  8. Khokhlova N.I., Krasnova E.I., Pozdnyakova L.L. Clinical and laboratory diagnosis of dengue fever in travelers. *Zhurnal infektologii.* 2015; 7(1): 65–9. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-1-65-69> (in Russian)
  9. WHO. Fact sheets. Dengue and severe dengue. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
  10. Halstead S. Recent advances in understanding dengue. *F1000Res.* 2019; 8: F1000 Faculty Rev-1279. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19197.1>
  11. Waggoner J.J., Balmaseda A., Gresh L., Sahoo M.K., Montoya M., Wang E., et al. Homotypic dengue virus reinfections in Nicaraguan children. *J. Infect. Dis.* 2016; 214(7): 986–93. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw099>
  12. Dengue fever in adults. Clinical recommendations. Approved by the decision of the Plenum of the Board of the National Scientific Society of Infectious Diseases on October 30, 2014. Available at: [https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih\\_Denge\\_adult.pdf](https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Lih_Denge_adult.pdf) (in Russian)
  13. Holmes E.C., Twiddy S.S. The origin, emergence and evolutionary genetics of dengue virus. *Infect. Genet. Evol.* 2003; 3(1): 19–28. [https://doi.org/10.1016/s1567-1348\(03\)00004-2](https://doi.org/10.1016/s1567-1348(03)00004-2)
  14. Simmons C.P., Farrar J.J., Nguyen V.C., Wills B. Dengue. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(15): 1423–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1110265>
  15. Huy N.T., Van Giang T., Thuy D.H., Kikuchi M., Hien T.T., Zamora J., et al. Factors associated with dengue shock syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013; 7(9): 2412. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002412>
  16. Nikolaeva L.I., Larichev V.F., Sayfullin M.A., Dedova A.V., Grischekin A.E., Vasil'ev A.V., et al. Analysis of the possible association of patients' genetic factors with course of dengue virus infection. *Infeksionnye bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2022; 11(1): 8–14. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-1-8-14> (in Russian)
  17. Bhatt P., Sabeena S.P., Varma M., Arunkumar G. Current understanding of the pathogenesis of Dengue virus infection. *Curr. Microbiol.* 2021; 78(1): 17–32. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02284-w>
  18. Xavier-Carvalho C., Cardoso C.C., de Souza Kehdy F., Pacheco A.G., Moraes M.O. Host genetics and dengue fever. *Infect. Genet. Evol.* 2017; 56: 99–110. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.11.009>
  19. WHO. Dengue haemorrhagic fever: diagnosis, treatment, prevention and control. Geneva; 1997.
  20. Harapan H., Michie A., Sasmono R.T., Imrie A. Dengue: a minireview. *Viruses.* 2020; 12(8): 829. <https://doi.org/10.3390/v12080829>