

В. Ф. Ларичев¹, М. А. Сайфуллин², Ю. А. Акиншина³, Н. В. Хуторецкая¹, А. М. Бутенко¹

ЗАВОЗНЫЕ СЛУЧАИ АРБОВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

¹ФГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского Минздравсоцразвития РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16; ²Инфекционная клиническая больница № 1, 123367, Москва, Волоколамское ш., 63; ³ЗАО «ЭКОлаб», 142530, Московская обл., Электрогорск, ул. Буденного, 1

В результате обследования методом ИФА-IgM (MAC-ELISA) сывороток крови 153 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями неясной этиологии было верифицировано 60 случаев инфекций, завезенных в Россию из тропических и субтропических стран, в том числе 46 случаев лихорадки денге, 8 случаев лихорадки Чикунгунья, 4 случая лихорадки Западного Нила и 2 случая неаполитанской москитной лихорадки.

Случаи лихорадки денге были связаны с посещением Индонезии (22), Таиланда (11), Вьетнама (3), Индии (3), Венесуэлы (2), Сингапура (1), Шри-Ланки (1), Малайзии (1), Коста-Рики (1), и Доминиканской Республики (1). У 7 больных лихорадкой денге, вернувшихся из Индонезии (5), Таиланда (1) и Коста-Рики (1) наблюдался геморрагический синдром. Больные лихорадкой Чикунгунья возвратились после посещения Мальдивских островов (2), острова Реюньон (1), Индии (1), Индонезии (2) и Сингапура (1). Заражение лихорадкой Западного Нила произошло в Индии, Индонезии, Коста-Рике и Венесуэле (по одному случаю), а больных, москитной лихорадкой – на островах Мальта и Майорка.

Ключевые слова: арбовирусы, лихорадка денге, лихорадка Чикунгунья, лихорадка Западного Нила, неаполитанская москитная лихорадка, иммуноферментный анализ

V. F. Larichev¹, M. A. Saifullin², Yu. A. Akinshina³, N. V. Khutoretskaya¹, A. M. Butenko¹

IMPORTED CASES OF ARBOVIRUS INFECTIONS IN THE RUSSIAN FEDERATION

¹D. I. Ivanovsky Research Institute of Virology, Ministry of Health and Social Development, 16 Gamaleya St., Moscow 123098; ²Infectious Diseases Clinical Hospital One, 63 Volokolamskoye Sh, Moscow 123367; ³ZAO "ECOLab", 1 Budennyi St., Electrogorsk, Moscow Region 142530

An immunoglobulin M (IgM) antibody capture enzyme immunoassay (MAC-ELISA) of sera from 153 patients with acute febrile diseases of unknown origin verified 60 cases of infections imported from tropical and subtropical countries to Russia, including 46 cases of dengue fever, 8 cases of Chikungunya fever, 4 cases of West Nile fever, and 2 cases of Neapolitan mosquito fever. The cases of dengue fever were associated with a visit to Indonesia (n = 22), Thailand (n = 11), Vietnam (n = 3), India (n = 3), Venezuela (n = 2), Singapore (n = 1), Sri Lanka (n = 1), Malaysia (n = 1), Costa Rica (n = 1), and Dominican Republic (n = 1). Seven dengue fever patients who had returned from Indonesia (n = 5), Thailand (n = 1), and Costa Rica (n = 1) were observed to have hemorrhagic syndrome.

The patients with Chikungunya fever returned after a journey to the Maldives (n = 2), Reunion Island (n = 1), India (n = 1), Indonesia (n = 2), and Singapore (n = 1). West Nile fever infection occurred in India (n = 1), Indonesia (n = 1), Costa Rica (n = 1), and Venezuela (n = 1) and mosquito fever cases were registered in the Malta and Majorca islands.

Key words: arboviruses, dengue fever, Chikungunya fever, West Nile fever, Neapolitan mosquito fever, enzyme immunoassay

В последнее время в связи с развитием массового туризма, интенсификацией миграционных процессов, деловых и торговых связей возникла проблема завозных зоонозных вирусных инфекций из тропических и субтропических стран мира в неэндемичные регионы. Например, вирус Марбург – возбудитель особо опасной геморрагической лихорадки – был интродуцирован с партией зеленых мартышек из Уганды в Германию и бывшую Югославию (Белград), где среди сотрудников вирусологических лабораторий возникли случаи этого заболевания после контакта с органами, кровью и культурами клеток почек обезьян [1, 18]. Известны завозные случаи лихорадки Ласса в США, Голландии, Германии, Японии и Израиле, а также случай лихорадки Эбола у гражданки Швейцарии, вернувшейся из Республики Кот д'Ивуар [4, 9]. Наряду с этими и другими примерами завозных тропических вирусных инфекций особое внимание привлекают многочисленные импорти-

рованные случаи лихорадки денге. В эндемичных по лихорадке денге регионах мира, где проживают 2,5 млрд человек, ежегодно регистрируется до 100 млн больных с первичной, классической формой лихорадки денге и несколько сотен тысяч (примерно 500 тыс.) больных лихорадкой денге с геморрагическим синдромом с более чем 20 тыс. смертельных исходов (главным образом, среди детей в Юго-Восточной, Южной Азии, Океании и на островах бассейна Карибского моря) [21].

В 1998–1999 г. 107 импортированных случаев лихорадки денге было зарегистрировано в Швеции [10], в 2000–2005 г. 11 штаммов вируса денге было выделено от больных людей, вернувшихся из тропических стран в Финляндию [7]. В 2003–2005 г. в европейских странах было зарегистрировано 219 случаев [25], в 1996–2008 г. в США – 1459 [3, 13], хотя по другим данным, только в 2007 г. – 299 [21].

Вирус Чикунгунья широко распространен в тропических регионах Африки, Южной и Юго-Восточной Азии. Он вызывает острое лихорадочное заболевание с поражением суставов, сыпью, иногда с геморрагическими проявлениями. Крупные вспышки

Для корреспонденции: Ларичев Виктор Филиппович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского

лихорадки Чикунгунья наблюдались в 1999–2000 гг. в Демократической Республике Конго, в 2004 г. – в Кении [24]. На острове Реюньон и близлежащих островах Индийского океана имела место эпидемия этой инфекции, во время которой лабораторно было верифицировано более 3500 случаев (с летальностью около 6%), а общее (расчетное) число инфицированных местных жителей и туристов составило 250 тыс., т. е. более 25% населения. В 2006–2007 гг. большие вспышки лихорадки Чикунгунья наблюдались также в Индии и странах Юго-Восточной Азии [24]. Известны недавние сообщения о 15 импортированных случаях лихорадки Чикунгунья в Японии [12] и 20 случаях в Германии [23]. В 2006 г. в странах Европы было зарегистрировано 233 больных, в 2006–2007 гг. в Италии – 29 [11], в 2008 г. в Китае – 1 [8] и Израиле – 3 [22].

Особый интерес представляет эпидемическая вспышка лихорадки Чикунгунья в области Romagna на севере Италии, где в июле–августе 2007 г. было верифицировано 248 случаев. Первый из них (index case) был интродуцирован из индийского штата Kerala. Во время этой вспышки передача вируса от больных людей здоровым осуществлялась через укусы комаров *Aedes albopictus*. Этот вид, попавший из тропических стран, в настоящее время стал одним из наиболее распространенных в некоторых регионах южной Европы. Вспышка лихорадки Чикунгунья в Италии оказалась первой известной вспышкой этой инфекции за пределами эндемических территорий Африки и Азии [15–17].

Сходная ситуация наблюдалась в 2010 г. в городе Frejus, провинция Var на юго-востоке Франции, где 29 августа с лихорадочным синдромом, головными и абдоминальными болями была госпитализирована 7-летняя девочка – через 1 день после возвращения из эндемичного по лихорадке Чикунгунья штата Rajasthan, Индия. В сентябре 2010 г. заболели еще 2 девочки, проживающие в 2,5 км от места заболевания первой больной. До начала болезни они не выезжали за пределы провинции Var и отмечали многочисленные укусы комаров. Наиболее очевидным переносчиком был вид *Aedes albopictus*. Методами ПЦР и ИФА-IgM у всех больных был установлен диагноз лихорадки Чикунгунья. Таким образом, впервые во Франции были выявлены два аутохтонных случая этой инфекции у местных жителей [6].

Во многих странах Средиземноморья серьезную проблему представляют заболевания группы москитных лихорадок (МЛ), вызываемых вирусами Неаполитанской, Сицилийской МЛ и Тоскана. Наибольшее значение среди них имеет лихорадка Тоскана как наиболее тяжелая по клиническим проявлениям. Известны случаи завоза этой инфекции из Италии в США [2] и Германию [2, 19], из южной Франции в Германию [20], из Португалии в Швецию [5] и Германию [20].

В доступной литературе отсутствуют данные об импортированных случаях лихорадки Западного Нила (ЗН) из эндемичных регионов мира в неэндемичные. Однако, учитывая исключительно широкое

распространение этого заболевания в Африке, Европе, Америке и Азии, специфическое обследование больных на лихорадку ЗН также представляет значительный интерес.

Задача настоящей работы заключалась в расшифровке этиологии случаев острых лихорадочных заболеваний у лиц, госпитализированных в лечебные учреждения Москвы и некоторых других городов России, после посещения тропических и субтропических регионов, эндемичных по лихорадкам денге, Чикунгунья, ЗН и МЛ.

Материалы и методы

Для приготовления диагностических ИФА-IgM-тест-систем использовали сахарозо-ацетоновые антигены из мозга новорожденных белых мышей, инфицированных серотипами вируса денге I (штамм Hawaii), II (штамм Ngc), III (штамм H-87) и IV (штамм H-24), вирусами ЗН (штамм Ast.986), Чикунгунья (штамм Ross), Неаполитанской МЛ (штамм Sabin), Сицилийской МЛ (штамм Sabin) и Тоскана (штамм ISS.Ph1.3).

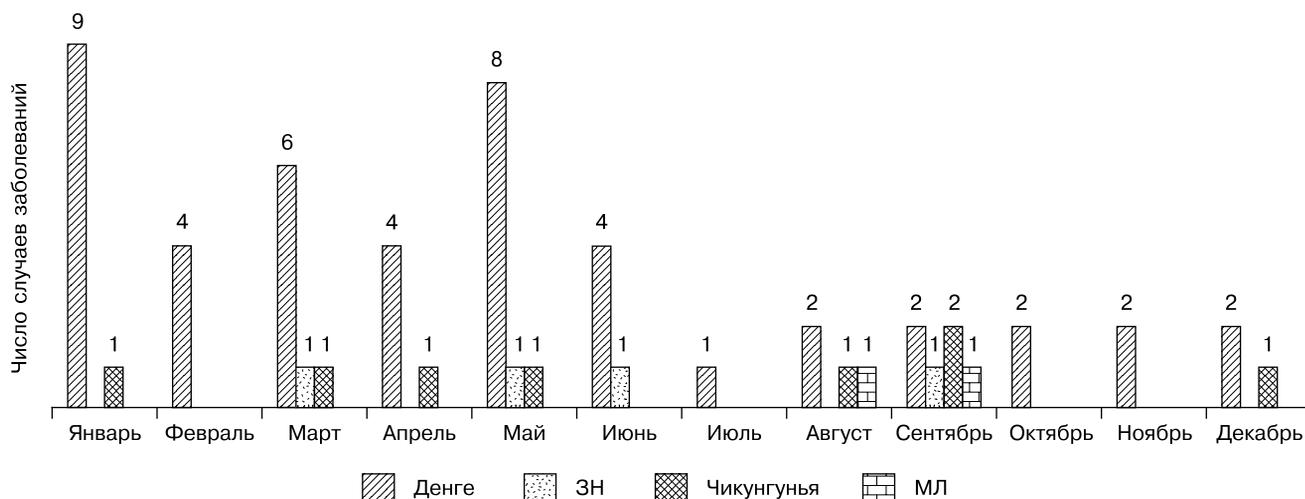
В серологических реакциях были обследованы сыворотки крови больных острыми лихорадочными заболеваниями, госпитализированными главным образом в 1-ю инфекционную клиническую больницу Москвы, а также в другие лечебные учреждения Москвы, Тюмени, Ярославля и Санкт-Петербурга в 2002–2011 гг.

Иммуноферментный анализ (ИФА-IgM, MAC-ELISA) для детекции специфических антител к вирусам денге, Чикунгунья, ЗН и МЛ проводили в соответствии с описанием J. Meegan, L. Leduc [12]. В случаях серодиагностического обследования в ИФА-IgM на лихорадку денге использовали поливалентную тест-систему, включающую антиполиденге-пероксидазный конъюгат, приготовленный из иммуноглобулина, полученного из иммунных асцитных жидкостей мышей, иммунизированных четырьмя типами вирусов денге, и смесь антигенов четырех типов вирусов денге. С целью определения этиологической роли I, II, III или IV типов вирусов, вызывающих заболевание лихорадкой денге, в ИФА-IgM-тест-системе поливалентную смесь антигенов заменяли на специфические моновалентные антигены каждого из четырех типов вируса.

Результаты и обсуждение

В результате проведенного серологического обследования 153 пациентов с острыми лихорадочными заболеваниями неясной этиологии было верифицировано 60 случаев инфекций, «завезенных» в Россию из тропических и субтропических стран, в том числе 46 случаев лихорадки денге, 8 случаев лихорадки Чикунгунья, 4 случая лихорадки ЗН и 2 случая неаполитанской МЛ.

Случаи лихорадки денге были связаны с посещением Индонезии (22), Таиланда (11), Вьетнама (3), Индии (3), Венесуэлы (2), Сингапура (1), Шри-Ланки (1), Малайзии (1), Коста-Рики (1) и Доминиканской Республики (1).



Сезонное распределение 60 диагностированных завозных случаев арбовирусных инфекций.

Больные лихорадкой Чикунгунья возвратились после посещения Мальдивских островов (2), острова Реюньон (1), Индии (1), Индонезии (2) и Сингапура (1). Заражение лихорадкой ЗН произошло в Индии, Индонезии, Коста-Рике и Венесуэле (по 1 случаю), а МЛ – на островах Мальта и Майорка.

Наибольшее число обследованных больных приходилось на 2009-2011 гг. Распределение 46 диагностированных случаев лихорадки денге оказалось следующим: 2002 г. – 3, 2006 г. – 1, 2007 г. – 2, 2008 г. – 3, 2009 г. – 8, 2010 г. – 17, 2011 г. (за 6 первых месяцев) – 12. Больные лихорадкой Чикунгунья были выявлены в 2006 (1), в 2009 (6) и 2011 (1) гг.; больные лихорадкой ЗН – в 2003, 2007, 2010 и 2011 гг. (по 1 случаю); больные москитной лихорадкой – в 2009 и 2010 гг. (по 1 случаю).

Из 60 проанализированных случаев завозных арбовирусных инфекций в зимние месяцы (декабрь, январь, февраль) было выявлено 14 больных лихорадкой денге и 2 больных лихорадкой Чикунгунья (26,7%); в марте, апреле и мае – 17 случаев денге, 3 случая Чикунгунья и 2 – лихорадки ЗН (36,7%); в июне, июле и августе – 8 случаев лихорадки денге и по 1 случаю лихорадки ЗН, Чикунгунья и москитной лихорадки (18,3%), в сентябре, октябре и ноябре – 7 случаев лихорадки денге, 2 случая лихорадки Чикунгунья, 1 случай лихорадки ЗН и 1 случай москитной лихорадки (18,3%) (см. рисунок).

Таким образом, на зимний и весенний периоды года приходится 63,4% случаев арбовирусных инфекций, связанных с заражением в тропических и субтропических странах, на летне-осенний период – 36,6%.

Среди 60 больных с подтвержденным диагнозом лихорадки денге, лихорадки Чикунгунья, лихорадка ЗН и Неаполитанской МЛ 32 – мужчины и 28 – женщины, в возрастных группах 20–30 лет – 35, 31–40 лет – 15, 41–48 лет – 6, 56–60 лет – 4.

С целью определения роли четырех известных типов вируса денге в этиологии верифицированных случаев этой инфекции с использованием моновалентных ИФА-IgM-тест-систем были обследованы

сыворотки крови 21 пациента. У 11 из них причинным агентом заболевания оказался вирус денге I типа (в 6 случаях из Индонезии, по 1 из Таиланда, Вьетнама, Индии, Венесуэлы и Доминиканской Республики). У 3 больных (по 1 из Индонезии, Таиланда и Малайзии) заболевание было обусловлено вирусом денге III типа и у 1 (из Индонезии) – IV типа. В 6 случаях в сыворотках больных выявлялись группоспецифические антитела IgM, реагирующие с антигенами всех четырех типов вирусов денге практически в равных титрах.

У 36 (78,2%) из 46 больных лихорадкой денге наблюдалась лейкопения, у 24 (52%) – тромбоцитопения, у 25 (56,5%) – сыпь, у 17 (37%) – лимфоаденопатия, у 4 (8,7%) – суставные боли. В 7 (15,2%) случаях отмечались симптомы геморрагической лихорадки денге: симптом жгута, кровоточивость десен, носовые кровотечения и петехиальная сыпь. Геморрагический синдром наблюдался у пациентов, вернувшихся из Индонезии (5), Таиланда (1) и Коста-Рики (1). Лихорадочный период составлял в среднем 5,8 сут с максимальной температурой тела 40,0°C.

У всех 8 больных лихорадкой Чикунгунья выявлялась сыпь, у 5 (62,5%) – лимфоаденопатия, у 4 (50%) – суставные боли, у 3 (37,5%) – лейкопения и у 2 (25%) – тромбоцитопения. Лихорадочный период составлял в среднем 5,6 сут с максимальной температурой 39,7°C.

При лихорадке ЗН имела место лейкопения (у всех 4 больных), тромбоцитопения (у 3 больных), сыпь (у 2), лимфоаденопатия (у 1). Лихорадочный период составлял в среднем 5,7 сут, максимальная температура 39,8°C.

В двух выявленных случаях Неаполитанской МЛ наблюдалась сыпь, у одного больного – лейкопения, у другого – тромбоцитопения. Лихорадочный период продолжался 3 дня, с максимальной температурой 38,3°C.

Представленные материалы позволяют сделать заключение о том, что российские граждане, выезжающие в тропические и субтропические страны, подвергаются реальному риску заражения эндеми-

ческими арбовирусными инфекциями, такими как лихорадка денге, Чикунгунья, ЗН, МЛ и др. Среди обследованных нами больных острыми лихорадочными заболеваниями, импортированными в Россию, частота этиологической расшифровки таких случаев составила 39,2%.

Учитывая собственные данные и сведения о формировании аутохтонных очагов лихорадки Чикунгунья в Италии и Франции (за счет первичного завоза этой инфекции больными людьми из эндемичных регионов Индии с дальнейшей передачей вируса через укусы комаров здоровым людям [6, 16]), нельзя исключить возможности возникновения подобной ситуации в некоторых южных территориях России.

Существует представление о том, что геморрагическая лихорадка денге – это вторичная инфекция, связанная с заражением детей (коренных жителей гиперэндемичных стран) последовательно двумя различными типами вирусов денге. Однако в последнее время во многие регионы, где традиционно наблюдалась циркуляция лишь одного типа вируса, были интродуцированы гетерогенные типы, поэтому приезжие лица, посещающие тропические курорты на протяжении нескольких лет, оказались подверженными риску заболевания геморрагической лихорадкой денге. Такие случаи описаны в зарубежной литературе и выявлены в процессе проведения нашей работы. Риск заболевания геморрагической лихорадкой денге, очевидно, может возрасти также в результате предшествующей вакцинации против желтой лихорадки и японского энцефалита – инфекций, вызываемых антигенно родственными флавивирусами.

Представленные в статье данные указывают на необходимость широкого внедрения специфической и клинической диагностики тропических инфекций среди российских граждан, возвратившихся после посещения эндемичных регионов, и проведения санитарно-просветительной работы, направленной на профилактику этих заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray M. *Filoviridae* // *Clinical Virology* / Eds D. R. Richman et al. – Washington, 2002. – P. 875–890.
2. Calisher C. H., Weinberg A., Muth D. J., Lazuick J. S. Toscana virus infection in United States citizen returning from Italy // *Lancet*. – 1987. – Vol. 1. – P. 165–166.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Travel-associated Dengue surveillance – United States, 2006–2008. // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2010. – Vol. 59, N 23. – P. 715–719.
4. Ebola virus // *Wkly Epidemiol. Rec.* – 1995. – Vol. 79, N 19. – P. 137.
5. Ehrnst A., Peters C. J., Niklasson B. et al. Toscana virus (a sandfly fever virus) in Swedish man after visit to Portugal // *Lancet*. – 1985. – Vol. 325, N 8439. – P. 1212–1213.
6. Grandadam M., Caro V., Plumet S. et al. Chikungunya virus, southeastern France // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 910–913.
7. Huhtamo E., Uzcátegui N. Y., Siikamäki H. et al. Molecular epidemiology of dengue virus strains from Finnish travelers // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 1. – P. 80–83.
8. Kui Zheng, Jiandong Li, Quanfu Zhang et al. Genetic analysis of chikungunya viruses imported to mainland China in 2008 // *Virology*. – 2010. – Vol. 7. – P. 8. Published online 2010 January 18. doi: 10.1186/1743-422X-7-8.
9. Le Guenno D. Isolation and partial characterization of a new strain of Ebola virus // *Lancet*. – 1995. – N 8960. – P. 1271–1274.
10. Lindbäck H., Lindbäck J., Tegnell A. et al. Dengue fever in travelers to the tropics, 1998 and 1999 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 9, N 4. – P. 438–442.
11. Meegan J. M., LeDuc J. W. Enzyme immunoassay // *Manual of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome* / Eds Ho Wang Lee, J. M. Dalrymple. – Seoul, 1989. – P. 83–87.
12. Mizuno Y., Kato Y., Takeshita N. et al. Clinical and radiological features of imported chikungunya fever in Japan: a study of six cases at the National Center for Global Health and Medicine // *J. Infect. Chemother.* – 2011. – Vol. 17, N 3. – P. 419–423.
13. Mohammed H. P., Ramos M. M., Rivera A. et al. Travel-associated dengue infections in the United States, 1996 to 2005 // *J. Travel. Med.* – 2010. – Vol. 17, N 1. – P. 8–14.
14. Nicoletti L., Massimo Ciccozzi et al. Chikungunya and Dengue Viruses in Travelers // *Emerg. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 14, N 1. – P. 177–178.
15. Rezza G., Nicoletti L., Angelini R. et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, N 9602. – P. 1840–1846.
16. Rezza G. Chikungunya and West Nile virus outbreaks: what is happening in north-eastern Italy? // *Eur. J. Publ. Hlth.* – 2009. – Vol. 19, N 3. – P. 236–237.
17. Sambri V., Cavrini F., Rossini G. et al. The 2007 epidemic outbreak of Chikungunya virus infection in the Romagna region of Italy: a new perspective for the possible diffusion of tropical diseases in temperate areas // *New Microbiol.* – 2008. – Vol. 31, N 3. – P. 303–304.
18. Sanchez A., Peter C. I., Rollin P. et al. Filoviridae: Marburg and Ebola viruses // *Fields Virology* / Eds B. N. Fields et al. – New York, 2001. – P. 1161–1176.
19. Schwarz T. F., Sabine G., Jäger G. Travel-related Toscana virus infection // *Lancet*. 1993. – Vol. 342. – P. 803–804.
20. Schwarz T. F., Jäger G., Gilch S. et al. Travel-related vector-borne virus infections in Germany // *Arch. Virol.* – 1996. – Suppl. – Vol. 11. – P. 57–65.
21. Streit J. A., Yang M., Cavanaugh J. E., Polgreen P. M. Dengue Incidence among Hospitalized Patients, United States // *Emerg. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 17, N 5. – P. 914–916.
22. Tanay A., Schwartz E., Bin H. et al. Chikungunya fever in Israeli travelers returning from northwestern India // *J. Travel. Med.* – 2008. – Vol. 15, N 5. – P. 382–384.
23. Taubitz W., Cramer J. P., Kapaun A. et al. Chikungunya fever in travelers: clinical presentation and course // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 45, N 1. – P. e1–e4.
24. WHO. Chikungunya. – WHO, Fact sheet № 327, March 2008. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/.
25. Wichmann O., Gascon J., Schunk M. et al. Severe dengue virus infection in travelers: risk factors and laboratory indicators // *J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 195, N 8. – P. 1089–1096.

Поступила 08.07.11

Сведения об авторах:

Хуторецкая Наталья Владимировна, канд. биол. наук, вед. науч. сотр., e-mail: arboelisa@mail.ru; **Бутенко Александр Михайлович**, д-р биол. наук, проф., руководитель лаб., e-mail: arboelisa@mail.ru; **Сайфуллин Мухаммад Абдулфари-тович**, врач-инфекционист, зав. отд-нием, e-mail: dr_saifulin@mail.ru; **Акинишина Юлия Александровна**, науч. сотр.