



НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО РАЗПРОСТРАНЕНИЕТО НА ВИРУСА НА ДЕНГА (КОСТНА ТРЕСКА)

Денга вирусът (*Dengue virus*) е представител на семейство *Flaviviridae*. Денгата (DENV) е векторно-преносимо (трансмисивно) вирусно, заболяване, което се разпространява от комари от рода *Aedes* към хора и се характеризира с остро инфекциозно протичане с токсичен синдром, болки в ставите и мускулите, засягане на нервната система и обрив. Без комари болният човек не е източник на зараза. Заболяването съществува в две форми - *ендемична*, в тропически и субтропически зони, където боледува местното население и *епидемична*, когато инфекцията бива пренесена от хора или заразени комари в райони с възприемчиво население, като в тези случаи възникват епидемии. Денга се среща основно в Южна Азия, Китай, Индокитай, Япония, Централна Америка и в някои страни на Средиземноморието. DENV е вирусна инфекция, предавана на хората чрез ухапване от заразени комари. Около половината от световното население сега е изложено на риск от Денга с приблизително 100–400 милиона инфекции, възникващи всяка година (информация от CDC докладите за текущата ситуация в световен мащаб - <https://www.cdc.gov/dengue/outbreaks/2024/index.html>). DENV се среща в тропически и субтропически зони по целия свят, предимно в градски и полуградски райони.

Денгата обикновено протича в лека или асимптоматична форма, но може и да прогресира до тежко протичане и хеморагична треска. Симптомите при леката форма включват петехии, екхимози и епистаксис. Предимно при деца под 15-годишна възраст и до 2% от общите случаи на DENV се наблюдава прогресия на инфекцията до тежки животозастрашаващи състояния на хеморагична треска от Денга (DHF), която може да причини увреждане на черния дроб и увеличаване на съдовата пропускливост, тромбоцитопения и хеморагични прояви, които могат да засегнат кожата, носа, венците и стомашно-чревния тракт. Синдромът на шок от Денга (DSS), е най-тежката форма, и се характеризира със слаб пулс и внезапно спадане на кръвното налягане, което е резултат от колапс на съдовата система поради хиповолемия, причинена от съдово изтичане. Основните механизми на развитие и прогресиране на DENV инфекциите до тежки състояния не са добре изяснени.

Изчислено е (оценка от моделиране чрез ArboNET¹, модел разработен от CDC), че близо 3,6 милиарда души са изложени на риск с 390 милиона инфекции, от които 96 милиона са симптоматични. Сред 96 милиона симптоматични случая, 2 милиона завършват с тежка форма на инфекции, тоест с DHF или със DSS, и около 21 000 фатални случая се срещат годишно по света. Повечето от тези инфекции възникват в развиващите се и слабо развитите страни, където мрежата за наблюдение на инфекциозните болести не е стабилна. Превенцията и контролът на Денга зависят от контрола на вектора. Няма специфично лечение за болестта, като ранното откриване и достъпът до подходящи медицински грижи значително намаляват смъртността при тежка форма на Денга.

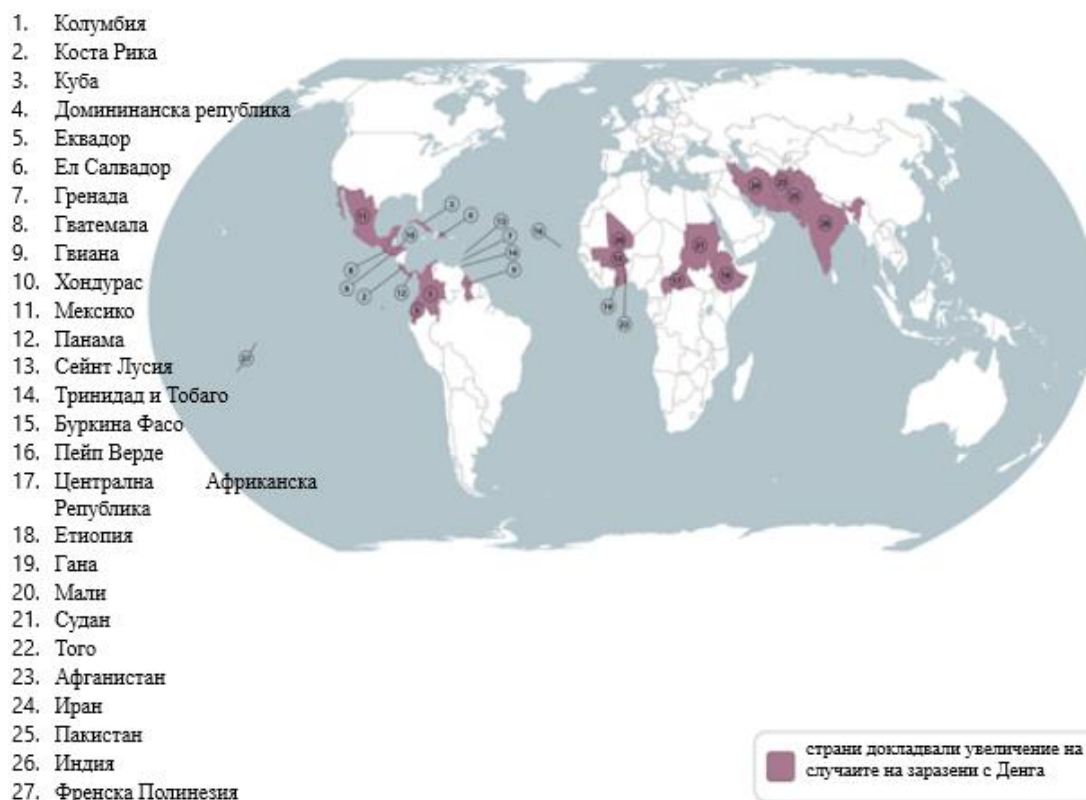
Въведение

Заболеваемостта от Денга е нараснала драстично по света през последните десетилетия, като случаите, докладвани на СЗО, са се увеличили от 505 430 случая през 2000

¹ <https://www.cdc.gov/mosquitoes/php/arbonet/index.html>

г. на 5,2 милиона през 2019 г.². По-голямата част от случаите са асимптоматични или леки и се лекуват от само себе си и следователно действителният брой на случаите на Денга е неясен. Много случаи също са погрешно диагностицирани като други фебрилни заболявания (Waggoner et al., 2016).

Най-много случаи на Денга са регистрирани през 2023 г., засягайки над 80 държави във всички региони на СЗО. От началото на 2023 г. продължаващото предаване, съчетано с неочакван скок на случаите на Денга, доведе до исторически връх от над 6,5 милиона случая и повече от 7300 докладвани смъртни случая, свързани с Денга.



Фигура 1. Страни докладвали увеличение на случаите на заразени с Денга, CDC Travel Health 2024.

Няколко фактора са свързани с нарастващия риск от разпространение на епидемията от Денга: променящото се разпространение на векторите (главно комарите *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus*), особено в страните, които преди това не са били заразени с Денга; последиците от явлението *Ел Ниньо* през 2023 г. и изменението на климата, водещо до повишаване на температурите и високи валежи и влажност; крехки здравни системи в разгара на пандемията от COVID-19 и политическа и финансова нестабилност в страни, изправени пред сложни хуманитарни кризи и големи движения на населението (данни на WHO - <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>).

Една оценка от математическо моделиране (посредством *boosted regression tree* (BRT) *statistical model* + *nonparametric Bayesian hierarchical model*) показва 390 милиона инфекции с вируса на Денга годишно, от които 96 милиона се проявяват клинично (Bhatt et al., 2013). Друго проучване относно разпространението на Денга изчислява, че 3,9 милиарда души са изложени на риск от заразяване с вируси на Денга (посредством *multi-disease ecological niche model* + *nested surveillance model*)(Brady et al., 2013).

Сега болестта е ендемична в повече от 100 страни в регионите на СЗО в Африка, Северна и Южна Америка, Източното Средиземноморие, Югоизточна Азия и Западния Пасифик. Регионите на Северна и Южна Америка, Югоизточна Азия и Западен Тихи океан

² <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2024-DON518>

са най-сериозно засегнати, като Азия представлява около 70% от глобалното бреме на болестите. Денга се разпространи и в нови области в Европа, Източното Средиземноморие и Южна Америка.

Най-големият брой докладвани случаи на DENV е през 2023 г. Регионът на СЗО в Америка докладва 4,5 милиона случая с 2300 смъртни случая. Голям брой случаи са докладвани в Азия: Бангладеш (321 000), Малайзия (111 400), Тайланд (150 000) и Виетнам (369 000).

От 2010 г., когато е регистрирано първото огнище на Денга в съвременната история, са възникнали 48 огнища на заболяването, причинени от векторни преносители. Между 2010 г. и 2017 г. е имало до 3 огнища на година, 5 огнища през 2018 г., 7 през 2020 г., 10 огнища през 2022 г., а пикът се наблюдава миналата година през 2023 г., с 8 огнища във Франция, 4 в Италия и 2 в Испания (данни на WHO)

През 2022 г. в ЕС са докладвани 71 локално заразени хора с Денга, а през 2023 г. - 130 случая. Това е значително увеличение в сравнение с десетгодишния период 2010-2021 г., когато общият брой е 73 за целия период. Внесените случаи също нарастват, през 2022 г. са 1 572 и над 4 900 случая през 2023 г. Това е най-големият брой на внесени случаи на Денга, докладвани от началото на надзора на ниво ЕС през 2008 г. През първите месеци на 2024 г., няколко страни докладваха значително увеличение на броя на внесените случаи на Денга, което може да предполага, че числата през 2024 г. може да станат още по-високи.

През октомври 2024 г. е регистриран поредният случай на Денга в България. От началото на годината в страната са регистрирани 6 случая. За същия период през изминалата година са регистрирани 2 случая. По данни на Националния център по заразни и паразитни болести (НЦЗБП) това са „вносни случаи“.

Исторически данни

Първите доклади за големи епидемии от болест, смятана вероятно за Денга, са публикувани по време на династията Джин (265-420 г.), след това е потвърдено наличието ѝ през 610 г. при династия Суй и отново през 992 г. по време на династията Сун. Заболяването е наречено от китайците „водна отрова“ и се смята, че по някакъв начин е свързано с летящи насекоми, свързани с водата (Gubler, 2014).

Няма сигурни данни дали епидемиите в Батавия (Джакарта), Индонезия, и Кайро, Египет през 1779 г. са били Денга, или друго инфекциозно заболяване. Има доказателства обаче, че преобладаващия вирус във Филипините и Гърция през 20-те години на миналия век и в южната част на Тихия океан през 30-те години на миналия век е бил DENV-1 (Halstead, 2022). Именно този серотип е причинил и голямата регионална епидемия, възникнала в Тихия океан и Азия по време на Втората световна война (Pasvol & Hoffman, 2008).

Най-вероятният произход на думата Денга е от суахили. И в двете епидемии от 1823 г. и 1870 г. от болест подобна на Денга, в Занзибар и източноафриканското крайбрежие болестта се е наричала *Ki-Dinga pepo*, което означава „заболяване, характеризиращо се с внезапен припадък, подобен на спазми, причинен от „зъл дух“. По време на епидемията от 1828 г. в Куба заболяването първо е наречено Дунга, но по-късно е наречено Денга, името, с което е известно оттогава (Gubler, 2014).

Първите съобщения за DENV в Австралия са от края на 1800 г. и от 1880 до 1955 г. Въпреки че *A. aegypti* вероятно никога не е бил унищожен докрай в Северен Куинсланд, приложените програми за контрол намаляват популациите до много ниски нива през 60-те години на 20 век. След отсъствие от 26 години, заболяването се появява отново в Северен Куинсланд през 1981/82 г. с DENV-1, причинявайки епидемия в няколко града (Blackburn et al., 1987).

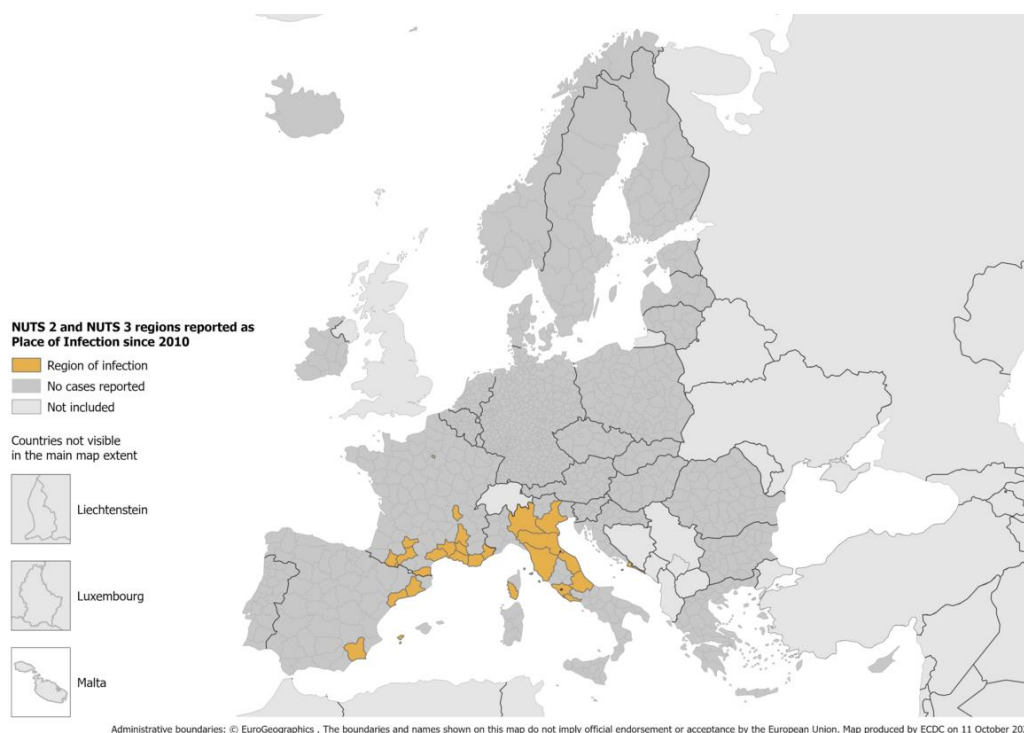
В Америка е имало четири епидемии през периода 1963-83 г. Първата епидемия през 1963 г. е причинена от DENV-3 в Карибите и Венецуела. Втората е през 1969 г., причинена от DENV-2, засягащ Карибските острови, а също и Колумбия. Третата епидемия започва през 1977 г. в Ямайка, причинена е от DENV-1 и засяга повече от 60 000 жители, като се

разпространява в други карибски острови, Мексико, Централна Америка и Венецуела (*Figueroa et al., 1982*). През 1981 г. четвъртата епидемия, в резултат на DENV-4, започва в Сен Бартелеми (Френски Антили) и се разпространява и в други Карибски острови и Белиз. Пуерто Рико е сериозно засегнат по време на всичките четири епидемии. След относително висока активност на вируса през 1981 и 1982 г., започва първата епидемия от Денга в Бразилия, с продължителност 50 години. Повечето страни съобщават само за спорадични случаи през 1983 г., но Колумбия, Ел Салвадор и Мексико имат значителни локализиращи огнища през 1983 г. Повторната поява на *A. aegypti* (1971-99) е причинена от провала на програмите за унищожаване, което води до повишено разпространение на комарите и циркулацията на DENV и броя на огнищата през периода 2000-2010 се увеличават. През 2010 г. са докладвани повече от 1,7 милиона случая на Денга, с 50 235 тежки случая и 1 185 смъртни случая (*Brathwaite et al., 2012*).

Изглежда, че епидемията продължава да се разпространява в световен мащаб през следващите години; през 2015 г. общият брой предполагаеми или лабораторно потвърдени случаи на Денга, нотифицирани на СЗО за регионите на Северна и Южна Америка, Югоизточна Азия и Западен Тихи океан, надхвърля три милиона (Фигура 2). През 2024 г. са докладвани над 12 милиона случая на Денга в Северна, Централна и Южна Америка и Карибите.

Епидемии от Денга са докладвани в Африка от 19-ти век в страни, включително Занзибар (1823, 1870), Буркина Фасо (1925), Египет (1887, 1927), Южна Африка (1926–1927) и Сенегал (1927–1928). Между 1960 г. и 2010 г. са докладвани 20 лабораторно потвърдени огнища в 15 африкански страни, като повечето от тях са в Източна Африка. И четирите серотипа на DENV са изолирани в Африка, като се съобщава, че DENV2 причинява най-много епидемии (*Were, 2012*).

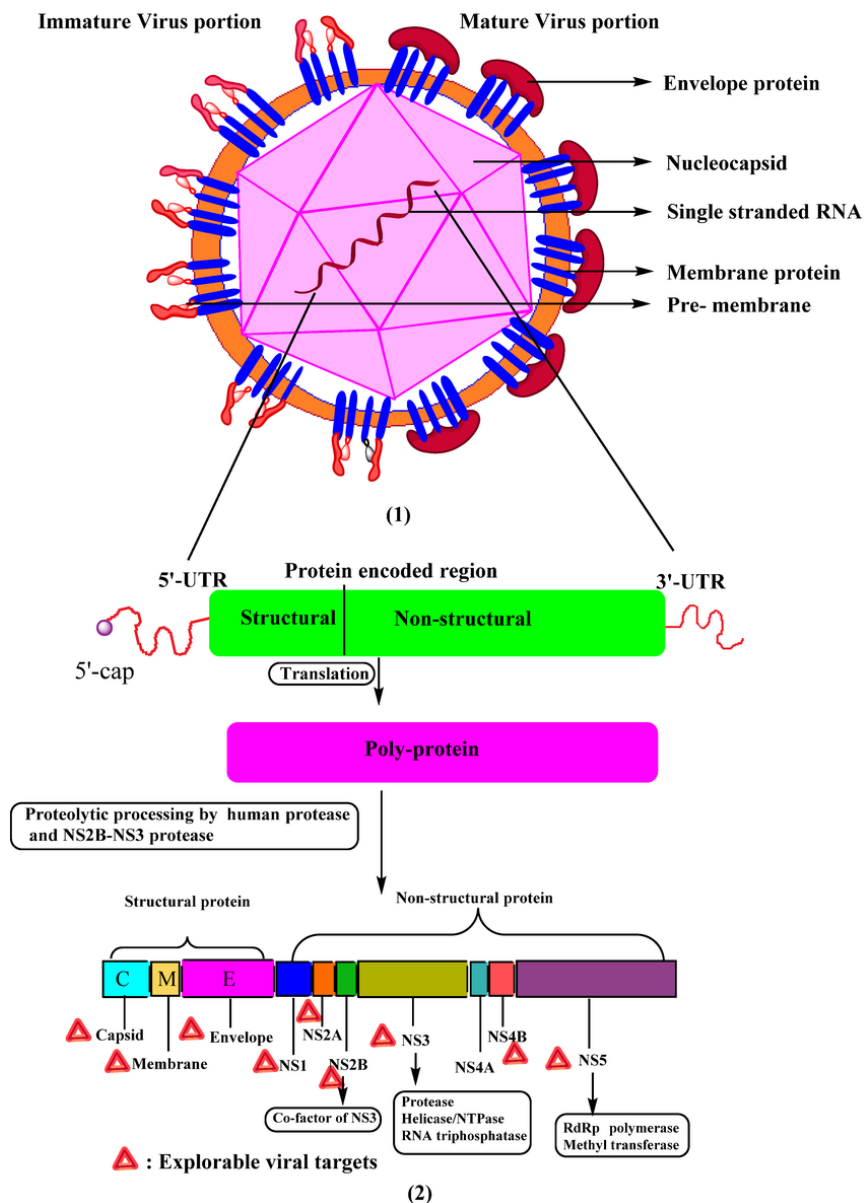
Денга не е ендемична в континенталната част на ЕС/ЕИП и по-голямата част от случаите са пътници, заразени извън континенталната част на ЕС/ЕИП. Когато условията на околната среда са благоприятни, в райони, където са установени компетентните вектори, случаите на виремия, свързани с пътуване, могат да генерират локално предаване на вируса, както се вижда от спорадичните случаи на предаване на DENV от 2010 г. насам (Фигура 2).



Фигура 2. Местно предаване на вируса на Денга в континенталната част на ЕС/ЕИП, 2010 г.-настояще (<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>)

Причинител и вектори

Причинителят на Денга е *Dengue virus*. Вирусите на Денга са от род *Flavivirus*, семейство *Flaviviridae*, които включват още важни човешки и животински патогени, пренасяни от членестоноги: вируса на Западен Нил (WNV), вирус на жълта треска (YFV) и японски енцефалит или енцефалит на Сейнт Луис, пренасян от кърлежи (*Tick-borne*). DENV се състоят от различни серотипове и има четири основни типа, които могат да бъдат класифицирани като DENV-1, DENV-2, DENV-3 и DENV-4. Разликите между серотиповете се основават на тяхната антигенност (*Khetarpal & Khanna, 2016*). Тези вируси съдържат едноверижна положителна РНК (+РНК). Геномът на вируса на Денга се състои от около 11 000 нуклеотидни бази, които кодират трите структурни протеинови молекули (С, рМ и Е), които образуват вирусната частица и седем други протеинови молекули (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B и NS5), които са необходими за репликацията на вируса.



Фигура 3. Схематична диаграма, показваща (1) структурата на вируса на денга, разликата в зрелите и незрелите вирусни части. (2) DENV РНК геном и обработка на полипротеини за образуване на три структурни и седем неструктурни протеина. UTR—нетранслиран регион. (източник: *Dharmapalan, B.T., Biswas, R., Sankaran, S., Venkidasamy, B., Thiruvengadam, M., George, G., Rebezov, M., Zengin, G., Gallo, M., Montesano, D. and Naviglio, D., 2022. Inhibitory potential of chromene derivatives on structural and non-structural proteins of dengue virus. Viruses, 14(12), p.2656.*)

DENV може да се предава чрез ухапване от женски комари от род *Aedes*, семейство *Culicidae*, от разред *Diptera* и подразред *Nematocera*, докато **хората са основните гостоприемници**. Обикновено женският комар се заразява при смучене на кръв (Фигура 3). По време на инкубационния период вирусът заразява клетките на средното черво на комарите и следва репликация на вируса в тъканите. След 8 до 10 дни слюнчената жлеза на комара също съдържа инфекциозни частици вирус (*Guzman et al., 2016*).

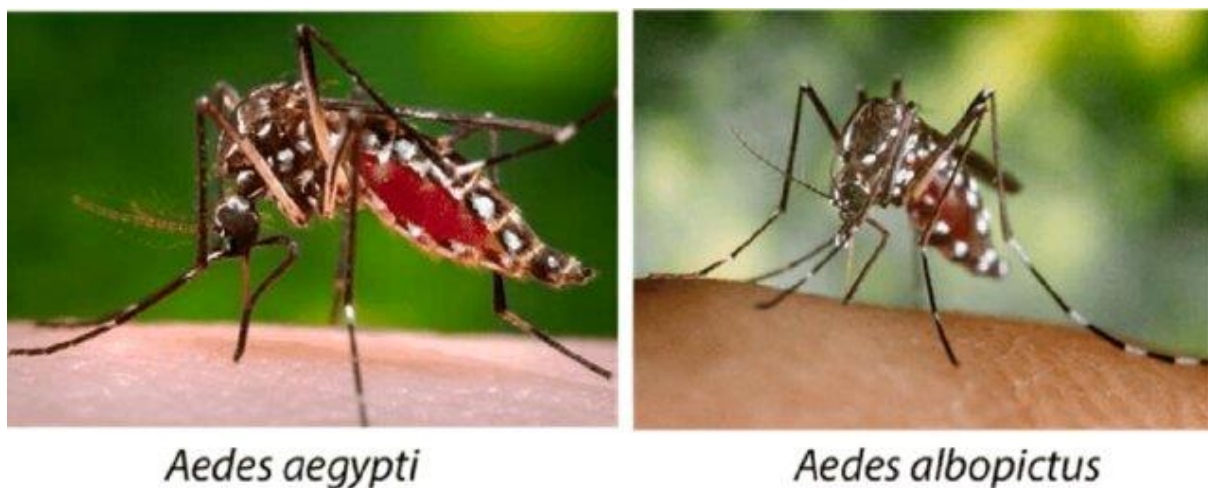
Aedes albopictus (Тигровият комар), известен с пренасянето на вирусите на Денга, Чикунгуния и Зика, е разпространен на север, изток и запад в Европа, като вече има самоподдържащи се популации в 13 държави от ЕС (*Okafor, 2016, Waggoner et al., 2016*).

Aedes aegypti (Комарът на жълтата треска) е също вектор на тези вируси, както и на жълта треска.

От 2024 г. в ЕС/ЕИП *Aedes albopictus* е установен в Австрия, **България**, Хърватия, Франция, Германия, Гърция, Унгария, Италия, Малта, Португалия, Румъния, Словения и Испания и е въведен в Белгия, Кипър, Чехия, Лихтенщайн, Холандия, Словакия и Швеция, а *Aedes aegypti* е установен в Кипър и в няколко отдалечени региона на ЕС, като Мадейра (Португалия) и френските Карибски острови.

Hotta и *Kimura* са първите, които изолират вируса през 1943 г. чрез интракраниална инокулация на серум от остро болен пациент в мишки кърмачки (*Kimura & Hotta, 1944, Hotta, 1953*). *Sabin* изолира вируса от американски войници, разположени в Индия, Нова Гвинея и Хавай през 1944 г. (*Sabin & Schlesinger, 1945*). Вирусните щамове от трите географски местоположения са сходни антигенно, и са определени като DENV 1. Вирусните щамове от Нова Гвинея са определени като DENV 2. Впоследствие още два серотипа - DENV 3 и DENV 4, са изолирани от пациенти с хеморагично заболяване по време на епидемия в Манила и Филипините през 1956 г. (*Hammon & Sather, 1964*) Неотдавнашният изолат от Малайзия може да увеличи комплекса на DENV до пет серотипа (*Normile, 2013*).

И четирите серотипа на Денга имат **ензоотичен³ цикъл**, включващ примати и комари обитаващи Азия, и **градски цикъл**, включващ хората като първичен гостоприемник от гръбначните животни и комарите *Aedes* от подрод *Stegomyia*, като първични вектори в световен мащаб (Фигура 4).



Фигура 4. *Aedes aegypti* и *Ae. albopictus* (*Okafor, 2016*).

Трансмисия на вируса. Източници на зараза.

В природните огнища източници на инфекция с Денга са няколко вида маймуни. Циркулацията на вируса се осъществява по схемата маймуна-комар-маймуна. При епидемична (градска) форма източник е болният човек. Вирусът циркулира в кръвта на

³ ензоотичен (enzootic) - термин, който се използва в епидемиологията за заболявания, които се срещат основно в животинската популация.

болния в края на инкубационния период и 3-4 дни от трескавия период. **Без комари болният човек не е източник на зараза.** Вирусът се предава по схемата болен човек-комар-здрав човек. Заразяването се осъществява при ухапване от заразен комар. Смята се, че **заболяване не може да се получи само при едно ухапване.** Комарът след засмукване на кръв е способен да предаде инфекцията след 8-12 дни при температура над 22 градуса. За този период вирусът на Денга се размножава, натрупва се в организма на комара и достига слюнчените жлези. Продължителността на инфекциозност на комара е до края на неговия живот - около 174 дни.

Възприемчивостта на човека е всеобща, а контагиозният индекс-висок. Имунитетът след преболеждане е с продължителност около 18 месеца. След ухапването от заразен комар вирусите попадат в кръвта, след което се атакуват различни органи и тъкани, особено черния дроб, миокарда, бъбреците и главния мозък. От увредените вътрешни органи вирусът попада отново в кръвта и предизвиква втора температурна вълна. След появата на специфичните антитела вiremията изчезва и настъпва оздравяване. Образуваните антитела обаче нямат продължително протективно действие, поради което повторни заболявания се срещат често.

Даден вирусен серотип се задържа в някои географски региони в продължение на няколко години, появявайки се периодично, за да причини епидемии, т.к. груповият имунитет в човешката популация намалява и се появяват нови епидемични щамове на вируса. Скорошни проучвания показват, че един серотип и генотип са останали доминиращи в дадена страна, причинявайки периодични епидемии в продължение на 20 години (Gubler, 2014). Документирано е също, че някои вирусни подтипове продължават да съществуват в градските общности с „тихо“ предаване, причинявайки леко неспецифично фебрилно заболяване, което не се разпознава като Денга (Gubler & Clark, 1995).

- **Предаване чрез ухапване от комар**

Вирусът на Денга се предава на хората чрез ухапвания от заразени женски комари, предимно от вида *Aedes aegypti*. Други видове от рода *Aedes* също могат да действат като вектори. През 2023 г. в Европа се наблюдава скок в местното предаване на Денга от *Aedes albopictus* (тигров комар).

След като комар смуче кръв от заразен човек, вирусът попада в храносмилателния му тракт и се реплицира в средното черво, преди да се разпространи във вторичните тъкани, включително слюнчените жлези. Времето, необходимо от поглъщането на вируса до действителното му предаване на нов гостоприемник, се нарича **външен инкубационен период**. Той отнема около 8 – 12 дни, когато температурата на околната среда е между 25 – 28° С. Вариациите във външния инкубационен период се влияят от температурата на околната среда, дневните температурни колебания, генотипа на вируса и първоначалната концентрация на вируса. **Веднъж заразен, комарът може да пренесе вируса до края на живота си.**

- **Предаване от човек на комар**

Комарите могат да се заразят от човек, който е вiremичен. Това може да настъпи до 2 дни преди някой да покаже симптоми на заболяването и до 2 дни след изчезване на треската. Рискът от инфекция, причинена от ухапване от комари е пряко свързан с висока вiremия и висока температура при пациента; обратно, високите нива на DENV-специфични антитела са свързани с намален риск от заразяване на комари. Повечето хора са с вiremия за около 4-5 дни, но вiremията може да продължи до 12 дни.

- **Предаване от майката**

Основният начин на предаване на вируса на Денга между хората включва векторите, т.е. комарите. Съществуват обаче доказателства за **възможността за предаване от майката (от бременна майка на нейното бебе)**. В същото време нивата на вертикално предаване

изглеждат ниски, като рискът от вертикално предаване изглежда е свързан с момента на заразяване с вируса по време на бременността. Когато майката има инфекция с Денга, докато е бременна може да се предизвика преждевременно раждане, ниско тегло на бебето при раждане и фетален дистрес.

- **Други начини на предаване**

Регистрирани са редки случаи на предаване чрез кръвни продукти, донорство на органи и кръвопреливане. По подобен начин е регистрирано и трансвариално предаване на вируса при комари.

Рискови фактори

Предишна инфекция с DENV увеличава риска индивидът да развие тежко заболяване.

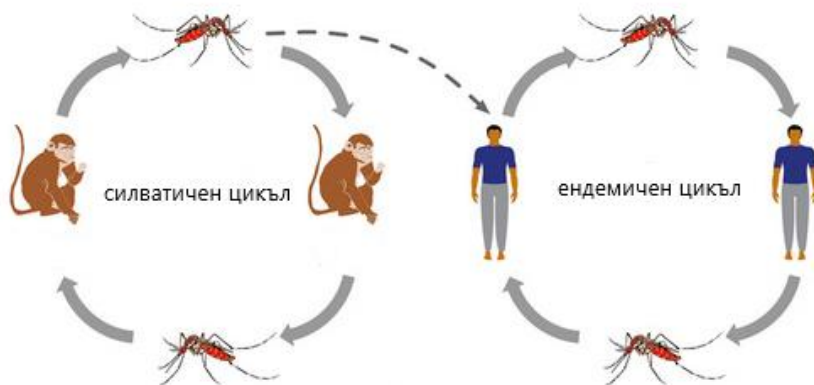
Урбанизацията (особено непланираната) е свързана с предаване на Денга чрез множество социални и екологични фактори: гъстота на населението, човешка мобилност, достъп до надежден водоизточник, практика за съхранение на вода и др.

Рисковете за общността от Денга също зависят от познанията, отношението и практиката на населението към инфекциозното заболяване, тъй като експозицията е тясно свързана с начина на съхранение на вода, поддържане на гъста растителност и използването на защитни средства срещу ухапвания от комари. Рутинните дейности за наблюдение и контрол на векторите, ангажиращи общността, значително повишават устойчивостта на популацията.

Векторите могат да се адаптират към нови среди и климат. Взаимодействието между вируса на Денга, гостоприемника и околната среда е динамично. Следователно рисковете от заболяване могат да се променят и изместват с изменението на климата в тропическите и субтропичните райони, в комбинация с повишена урбанизация и движение на населението.

Патогенеза на вируса на Денга

Трансмисията на вируса на Денга вероятно се дължи на сивлатичните цикли, поддържани между податливи примати и комари *Aedes* в горите на Азия. Ензоотично предаване също се описва и в горите на Африка, но няма доказателства, сочещи за същото в Америка (Фигура 5). Разпространението на вируса може да се случи както в селските, така и в градските райони, като инфекцията се поддържа хоризонтално с предаване от човек на човек чрез комари *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* (Martina et al., 2009).



Фигура 5. Цикли на предаване на вируса на Денга

Известно е, че хората са основният резервоарен гостоприемник за поддържане на градски епидемични цикли на Денга. Животните обикновено се смятат за резервоарен

гостоприемник на Флавивируси, предавани от комари *Aedes* в дивата природа. Няма достатъчно данни за тяхната роля в градска среда. Трябва да се отбележи, че вирусът Зика е открит за първи път при маймуна в Уганда, докато приматите в Южна Америка са резервоар на YFV (Okafor, 2016, Waggoner et al., 2016).

Когато заразен комар се храни, той инжектира вируса на Денга в кръвта на гостоприемника. Клетките, които първи се сблъскват с инфекцията, са резидентните в кожата макрофаги и дендритни клетки. Когато тези заразени клетки достигнат до лимфните възли, моноцитите и макрофагите се активират (Фигура 6). Те обикновено поглъщат и унищожават патогените, но вместо да унищожат вируса на Денга, и двата вида бели кръвни клетки се заразяват. Така той „подмамва“ имунната система, за да заобиколи защитата ѝ и да зарази повече клетки. След това DENV инфекцията прогресира до виремия поради наличието на вируса в дренажната система на лимфните възли (Palucka, 2000).



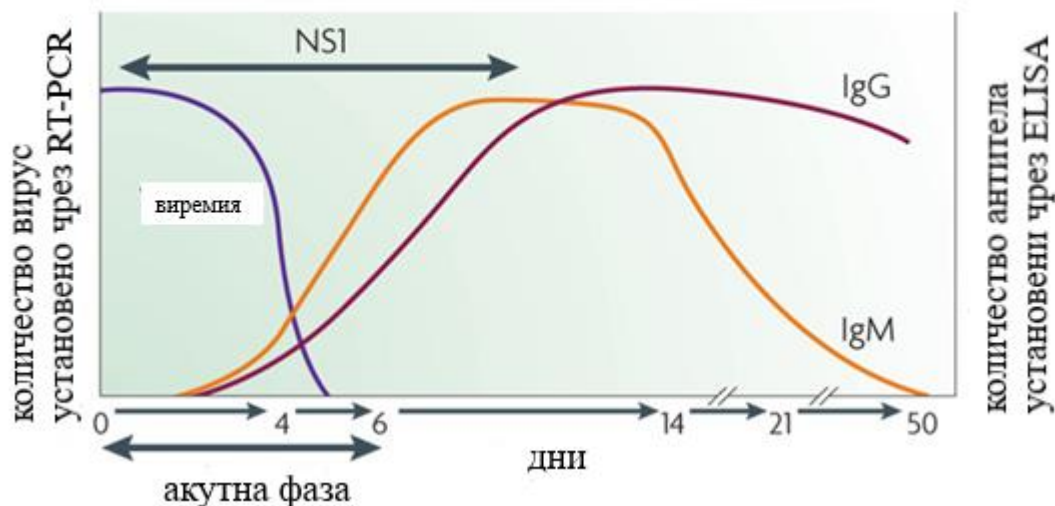
Фигура 6. Денга вирусна инфекция

Състоянието на виремия може да бъде открито 24-48 часа преди появата на клиничните симптоми и може да продължи до 10-12 дни. Ако комарът се храни с кръв по време на виремично състояние на индивида, комарът се заразява и остава заразен за цял живот. Вирусът живее и се размножава в комарите и след инкубационен период от 4–10 дни, като комарът предава вируса на хората, както и го предава на потомството си, като по този начин увеличава групата от DENV вектори.

След като DENV е подмамил имунната система и се разпространил в тялото, имунната система включва допълнителни защити, за да се бори с него. Заразените клетки произвеждат и освобождават малки протеини, наречени интерферони, които са част от голяма група протеини, наречени цитокини. Интерфероните имат способността да пречат на вирусната репликация и да активират както вродената, така и адаптивната защита на имунната система. Те помагат на имунната система да разпознае клетките, заразени с Денга, и помагат за защитата на незаразените клетки от инфекция. Докато имунната система се бори с инфекцията, човекът получава треска.

Тъй като адаптивният имуноен отговор започва да се бори с инфекцията на Денга, В-клетките произвеждат антитела, наречени IgM и IgG, които се освобождават в кръвта и лимфната течност, където разпознават и неутрализират вируса и вирусните молекули като протеина NS1 на DENV. Заразеният човек изпитва остри симптоми на Денга, когато има високо ниво на вируса в кръвта. Имуният отговор елиминира вируса, което води до възстановяване (Фигура 7).

При друг адаптивен имуен отговор цитотоксичните Т-клетки или Т-клетките убийци разпознават и убиват клетките, които са заразени с вируса на Денга. Вроденият имуен отговор активира системата на комплемента, отговор, който помага на антителата и белите кръвни клетки да премахнат вируса. Заедно вроденият и адаптивният имуен отговор неутрализират инфекцията и пациентът се възстановява от треската (*Nanaware et al., 2021*).



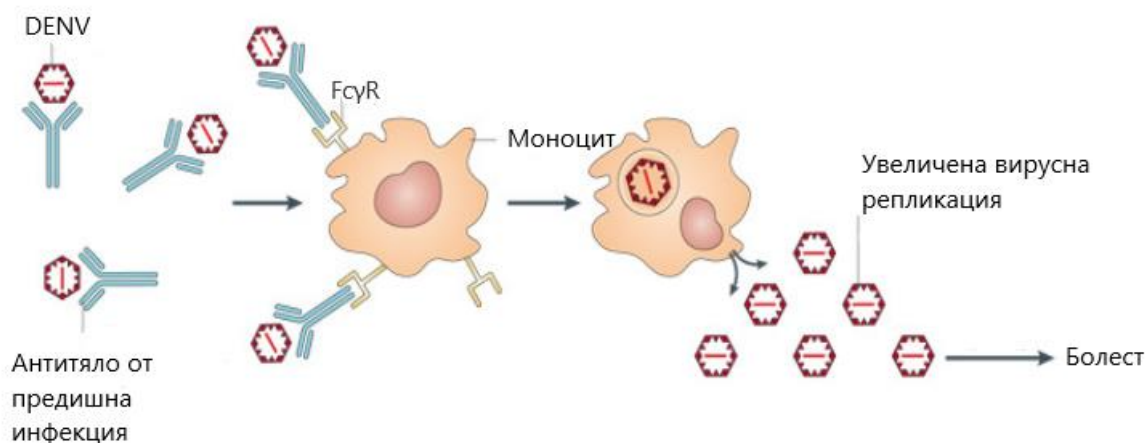
Фигура 7. Имуен отговор при заразяване с DENV (*Guzman, M. G. et al. Dengue: A continuing global threat. Nature Reviews Microbiology. 8, S7–S16 (2010).*

<https://www.nature.com/scitable/content/immune-response-to-dengue-infection-22403411/>

Вторична инфекция с Денга

След като се възстанови от първата инфекция на Денга, човек е защитен от инфекцията от останалите три серотипа от два до три месеца. За съжаление, това не е дългосрочна защита и след този кратък период човек може да бъде заразен отново.

През 60-те години на миналия век *Halstead* и колегите му изучават вируса на Денга в Тайланд. Те забелязват, че хората, които са били изложени на Денга втори път, са имали повишен риск от тежка форма на инфекцията в сравнение с тези, които не са били изложени на вируса преди това. Обикновено след инфекция с патоген, тялото "помни" инфекцията за дълго време, защото клетките - наречени В-клетки на паметта и Т-клетки на паметта - остават в тялото. Тези клетки реагират бързо и осигуряват адаптивен отговор, когато инфекцията се появи за втори път. Клетките на паметта могат да останат в тялото на човек в продължение на много години, дори цял живот. *Защо тогава тези клетки на паметта не помогнат в борбата срещу повторна инфекция с Денга? Защо втората инфекция с Денга често е по-лошо протичаща от първата?* *Halstead* го обяснява с феномен, наречен "**антитяло-зависимо усилване на инфекцията**". Клетките на паметта осигуряват само имунитет срещу повторно заразяване със серотипа на Денга, който е причинил първата инфекция. Когато човек е заразен с втори серотип, *Halstead* предполага, че антителата от първичната инфекция не могат да неутрализират вируса (*Halstead, 2002*) Вместо това комплексът Аб-вирус се свързва с рецептори, наречени Fcγ рецептори (FcγR) върху циркулиращите моноцити. Антителата помагат на вируса да зарази моноцитите по-ефективно. Резултатът е повишена репликация на вируса и по-висок риск от тежка форма на Денга (*Nanaware et al., 2021*). Това явление може да се наблюдава и при деца, които са получили антитела от майките си, докато са били в утробата (Фигура 8).



Фигура 8. Модел на антитяло-зависимо усилване на инфекцията

(<https://www.nature.com/scitable/content/model-of-antibody-dependent-enhancement-of-dengue-22403433/>)

Изследователите също така наблюдават, че по време на втората инфекция цитотоксичните Т-клетки, произведени от имунната система, осигуряват само частичен имунитет срещу новия серотип на Денга. Цитотоксичните Т-клетки не изчистват ефективно вируса от тялото и освобождават излишни количества молекули, наречени цитокини. В нормални количества цитокините подпомагат имунния отговор; въпреки това, във високи количества цитокините могат да предизвикат сериозно възпаление и увреждане на тъканите, като кръвоизливи от капилярите, което вероятно допринася за развитието на тежко състояние.

Участие на различни животински видове в предаването на DENV

Вирусът на Денга е способен да зарази редица животински видове (Фигура 9), но ролята им като резервоар е несигурна поради ограничените налични данни. Изглежда, че някои животни в градска среда могат да играят непряка роля в екологията на вируса, дори и при ниски титри на вирусен товар. **Освен при приматите, инфекцията се среща при прасета, торбести животни, прилепи, птици, коне, говеда, гризачи и кучета.** Съществува потенциално ензоотично предаване, но не може да се изключи и обратното разпространение на вируса на Денга. С изключение на прилепите, за остра инфекция на Денга сред животните все още доказателствата са ограничени .

Добре известно е, че предаването на вируса включва горски *ензоотичен цикъл* и градски *ендемичен цикъл*, които включват **приматите** в горски местообитания и **хора** в градска среда като резервоарни гостоприемници. Редица доклади предполагат, че други животни също могат да играят роля както в силватичните, така и в градските ендемични цикли като потенциални вторични гостоприемници. Освен това, с нарастващото обезлесяване, поради глобализацията и урбанизацията, животинските и човешките популации стават все по-близки и с по-висока честота на потенциални контакти. **Не е ясно дали предаването на DENV, включва ензоотичен цикъл в градска среда (Gwee et al., 2021).**

разпространение и епидемия сред населението, подобно на тези, предизвикани от вируса на японския енцефалит (JEV).

Относително високо серологично разпространение на DENV се наблюдава и при **торбести животни**, добре известни като първични резервоари на *Ross River вирус*. Досега не са провеждани задълбочени проучвания за изследване на потенциала на свинете и торбестите като резервоари на DENV (Gwee et al., 2021).

Денга вирус е доказан и при **птици, кучета и гризачи**, които са често срещани в градската среда. Високата сероразпространеност, наблюдавана при птици, също трябва да се тълкува с повишено внимание, като се има предвид, че те са резервоари на JEV. Като се има предвид хранителна пластичност на *Aedes albopictus*, присъствието на DENV в кръвта на тези животни означава, че комарите могат да бъдат заразени, когато се хранят с тях. Съответно изобилюването от птици в градска среда може да доведе до повишен риск от излагане на Денга при хора (Gwee et al., 2021).

Клинична картина.

Вирусите на Денга могат да причинят при хората широк спектър от изяви на заболяването, вариращи от асимптоматична инфекция, до треска (DF), до хеморагична треска (DHF) или до синдром на шок от Денга (DSS).

Инкубационният период е от 7 до 14 дни. Заболяването започва внезапно с втрисане, повишаване на температурата до 40-41 градуса, главоболие, силни болки по мускулите, гръбнака и ставите, световъртеж, повръщане, безапетитие, фотофобия, зачервено лице и лигавици на носа и гърло. Обикновено се установяват хипотония (понижено кръвно налягане), увеличение на черния дроб и периферните лимфни възли. Към 2-3-ия ден се появява генерализиран петнист или скарлатиноподобен обрив по разгъвните повърхности на крайниците и лицето. На 3-4-ия ден температурата спада рязко, интоксикационните признаци отзвучават, обривът изчезва. Може да се последва от сърбеж и лющене. Често след 2-3 дневен апиретичен период се появява втора температурна вълна с по-ниски стойности. Възстановителният период е продължителен и протича с оплаквания от безсилие, главоболие, болки по ставите и др. Прогнозата е благоприятна.



Фигура 10. Клинични признаци при инфекция с Денга (<https://hec.gov.pk/dengue-fever/>)

Най-често симптомите включват (Фигура 10):

- висока температура (40° C/104° F)
- силно главоболие

- болка зад очите
- болки в мускулите и ставите
- гадене
- повръщане
- подути жлези
- обрив (Фигура 11)



Фигура 111. Обрив при Денга

Хората, които са заразени за втори път, са изложени на по-голям риск от тежка форма на Денга. **Тежките симптоми често идват след изчезване на треската и включват:**

- силна коремна болка
- упорито повръщане
- учестено дишане
- кървене на венците или носа
- умора
- безпокойство
- кръв в повръщаното или изпражненията (хематемеза или мелена)
- силна жажда
- бледа и студена кожа
- чувство на слабост.

След възстановяване хората, които са имали Денга, може да се чувстват уморени в продължение на няколко седмици.

Диагностика и лечение

Към днешна дата добре известните тестове за откриване на наличието на DENV включват секвениране, DENV серотипизиране, доказване на вирусен антиген (напр. NS1 с MAC (*immunoglobulin M antibody capture*) -ELISA) или антитела (напр. IgG, IgM).

Диагноза се потвърждава след откриване на вирусна РНК чрез RT-PCR, откриване на специфични за Денга моноклонални антитела, IgM чрез ELISA, изолиране на живи и/или вируси от клетъчни линии на комари. Имунофлуоресцентните тестове, ELISA и хемаглутинационни реакции са често използваните лабораторни методи. Кръвните тестове показват левкопения, намален брой на тромбоцитите, AST или ALT ≥ 1000 IU/L и нарушено съзнание (Таблица 1).

Няма специфично лечение за Денга, само симптоматично, насочено главно към намаляване на болката. Повечето случаи на треска могат да се лекуват у дома. Ацетаминофен (парацетамол) често се използва за контролиране на болката. Нестероидните противовъзпалителни лекарства като ибупрофен и аспирин се избягват, тъй като могат да увеличат риска от кървене. За хора с тежка инфекция често се налага хоспитализация.

Таблица 1. Лабораторни диагностични методи, използвани при диагностиката на Денга.

Вид Проба	Диагностичен подход Методология	Диагностичен подход Методология
Серум (взет през акутната фаза); тъкани	Вирius изолация	Инокулация на клетъчни линии от комари
	Детекция на нуклеинова киселина	RT-PCR, real-time PCR
	Установяване на антиген	NS1 Ag бърз тест, NS1 Ag „сандвич“ ELISA, имунохистохимия
1. сборни серуми 2. серум от острата фаза, от 1 до 5 дни 3. серум от реконвалесцентната фаза, от 15-21 дни	IgG или IgM сероконверсия (1 и 2)	ELISA
		Реакция хемаглутинация
		Серум неутрализиращ тест
Серум взет 5 дни след нормализиране на температурата	откриване на IgM	MAC -ELISA, IgM бърз тест (<i>lateral flow</i>)
	откриване на IgG	IgG ELISA, HI, IgG бърз тест (<i>lateral flow</i>)

Профилактика и контрол

Профилактиката и контрола включват няколко аспекта:

1. Провеждане на дезинсекция. Репеленти против комари (съдържащи DEET, Picaridin или IR3535);
2. Използване на индивидуални защитни средства, репеленти.
3. Ограничаване на достъпа на комари в помещенията - замрежване на врати и прозорци;
4. Лечение на болните в дома или в болнично заведение по преценка на инфекционист, в недостъпни за комари помещения;
5. Наблюдение на контактните лица в срок от 7 дни.

Към 2023 г. има две налични в търговската мрежа ваксини, продавани под марките Dengvaxia и Qdenga.

Qdenga е тетравалентна ваксина срещу Денга (жива, атенюирана). Ваксината може да се прилага при възрастни, юноши и деца от 4-годишна възраст. Тази ваксина съдържа атенюирани (отслабени) версии на серотипове (разновидности) на вируса на Денга 1, 2, 3 и 4. Qdenga, има разрешение за употреба, валидно в целия ЕС от 5 декември 2022 г.

Dengvaxia е ваксина, използвана за предпазване от болестта Денга при хора на възраст от 6 до 45 години, които са имали предишна инфекция с вируса на Денга. Dengvaxia предпазва от серотипове 1, 2, 3 и 4. Ваксината съдържа атенюирани (отслабени) вируси на жълта треска, които са модифицирани така, че да съдържат протеини от вируса на Денга. Dengvaxia има разрешение за употреба, валидно в целия ЕС от 12 декември 2018 г (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dengvaxia-epar-product-information_en.pdf).

Отговор на СЗО

СЗО прилага следните действия по отношение на контрола и борбата със заболяването Денга по следните начини (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>):

- подкрепя страните при потвърждаване на огнища чрез своята мрежа от лаборатории за сътрудничество;
- предоставя техническа подкрепа и насоки на страните за ефективно управление на огнища на Денга;
- подкрепя държавите в подобряването на техните системи за докладване и улавяне на истинската тежест на болестта;
- осигурява обучение по клинично управление, диагностика и векторен контрол на национално и регионално ниво с някои от сътрудническите си центрове;
- формулира базирани на доказателства стратегии и политики;
- подкрепя на страните при разработването на стратегии за превенция и контрол на Денга и приемането на Глобалния отговор за контрол на вектора (2017–2030 г.) и Глобалната инициатива за Арбовирус (2022–2025 г.).
- преглежда и препоръчва разработването на нови инструменти, включително инсектицидни продукти и технологии за приложение;
- събира официални данни за Денга от над 100 държави-членки;
- публикува насоки и наръчници за наблюдение, управление на случаи, диагностика, профилактика и контрол на Денга за държавите-членки.

Денга в България

В България, при съмнение за Денга, пробите се изпращат в НРЛ по Арбовируси на НЦЗПБ. Националният център по заразни и паразитни болести участва и в мониторинга на комари, като освен традиционните ентомологични подходи за надзор прилага и приложението *Mosquito Alert* (<https://www.mosquitoalert.com/en/>).

На 5.10.2016 г. е диагностициран първият случай на Денга у нас. Става въпрос за чуждестранен гражданин, който се е заразил в чужбина и е бил хоспитализиран у нас. Заболяването е потвърдено лабораторно в Националната референтна лаборатория по предавани с вектори инфекции, чрез доказване на вирусната РНК в кръвта на болния и на специфични антитела в серума му.

За 2024 г. има регистрирани 6 единични случая, през 4-та седмица (януари), 13 -та (март), 14 –та (април), 20-та (май), 35- та (август), 43-та (октомври). Касае се за „вносни случаи“, т.е. това са хора които са пътували и са заразени на територията на друга страна.

Фактът, че има само шест заболели и то в различни месеци показва, че вирусът на Денга към момента не е широко разпространен в България. По отношение на евентуалните гостоприемници в градския цикъл – кучета и птици, няма проведени изследвания, но ако няма наличие на много заболели хора, то не би трябвало да има риск и за животните.

Заклучение

Очаква се, че изменението на климата ще повлияе до голяма степен на разпространението на болести, пренасяни от комари в Европа, например чрез създаване на условия на околната среда, благоприятни за установяване и растеж на популации от комари.

Установяването на координирани мерки за контрол на векторите е ключов елемент за борбата срещу болестите, пренасяни от комари, и ще са необходими допълнителни изследвания за разработване на ефективни, но екологични инструменти за управление на популациите от комари. Успоредно с това прости мерки като дезинсекция, предотвратяване на натрупването на застояла вода в градините или балконите, които са идеална среда за размножаване на комарите и завъждане на ларви на комари, предоставянето на допълнителна обстойна информация на населението относно тези рискови заболявания и техните причинители, и личните предпазни мерки, ще спомогнат за намаляване на риска от ухапвания от комари и респективно ще намалят вероятността от поява на инфекции като Денга. Личните предпазни мерки включват носенето на дрехи, които покриват по-голямата част от тялото, използване на репеленти против комари, използване на мрежи против комари или мрежи за прозорци/врати и спане или почивка в климатизирани помещения. За да бъдат те широко прилагани, от съществено значение са ефективни кампании за повишаване на осведомеността сред широката общественост.

Засиленото наблюдение и ранното откриване на свързани с пътуване и локално придобити случаи на болести, пренасяни от комари, остават от съществено значение за прилагането на навременни и подходящи мерки за контрол на векторите и болестите. Баркодинга е една модерна алтернативна молекулярна техника, която би могла да се използва в таксономичното определяне на векторните причинители от родовете *Culex* и *Aedes*. ДНК баркодирането ще спомогне Глобалната инициатива за изграждане на референтна баркод база данни (BOLD), която може да помогне в направление здравеопазване на животните и човека и в контрола и превенцията на заболяванията, причинени от компетентните вектори. Баркодирането на причинителите на заболяванията, както и събирането на данни за тяхната популационна и сезонна динамика, териториалното разпространение, фенотипните им особености и тяхната гъстота в комбинация би спомогнало за вземане на важни стратегически решения в борбата със заболяванията по животни и хора, което от своя страна би довело до по-адекватни и своевременни мерки за намаляване на заболяемостта и редуциране употребата на продукти за растителна защита, ветеринарномедицински продукти и лекарства в хуманната медицина. Като цяло, баркодинга добавя основни познания към молекулярната еволюция на видовете и може да бъде полезно за доусъвършенстване на молекулярните методи, използвани в програмите за контрол на популациите. В допълнение, методът ДНК баркодинг е сравнително бърз, хуманен спрямо животните и ефективен и би следвало да бъде интегриран във всички направления за оценка и охарактеризиране на риска (за информация: по литературни данни лабораторният процес по генериране на баркод струва между 2 и 5 долара в най-добре оборудваните лаборатории и процесът отнема няколко часа, а може да се направи в някои лаборатории само за 90 минути. Разходите постоянно биват оптимизирани и намалени и процесът на баркодиране става все по-бърз).

Литературни източници

1. Bhatt, S., et al., *The global distribution and burden of dengue*. *Nature*, 2013. 496(7446): p. 504–507.
2. Blackburn N.K., G. Meenehan, N. Aldridge, *The status of dengue fever virus in South Africa — serological studies and diagnosis of a case of dengue fever*, *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, Volume 81, Issue 4, July-August 1987, Pages 690–692, [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(87\)90458-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(87)90458-5)

3. Brady, O.J., et al., Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 2012. 6(8): p. e1760.
4. Brathwaite, D.O. et al. (2012), "The history of dengue outbreaks in the Americas", the *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, Vol. 87, No. 4, pp. 584-593.
5. CDC, <https://www.cdc.gov/dengue/index.html>
6. ECDC, <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/dengue/surveillance-and-disease-data/autochthonous-transmission-dengue-virus-eueea>
7. Figueroa, R.M. et al. (1982), "Dengue epidemic in Honduras, 1978-1980", *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 16, No. 2, pp. 130-137. Gubler Clark GG. Dengue/dengue hemorrhagic fever: the emergence of a global health problem. *Emerg Infect Dis*. 1995 Apr-Jun;1(2):55-7. doi: 10.3201/eid0102.952004. PMID: 8903160; PMCID: PMC2626838.
8. Gubler DJ, 2014. Dengue viruses: their evolution, history and emergence as a global public health problem. 1-29. <https://doi.org/10.1079/9781845939649.0001>
9. Guzman, M. G. et al. Dengue: A continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology* 8, S7–S16 (2010). doi:10.1038/nrmicro2460
10. Gwee S. X. W., Ashley L. St John, Gregory C. Gray, Junxiong Pang. 2021. Animals as potential reservoirs for dengue transmission: A systematic review. *One Health*. Volume 12, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100216>
11. Halstead, S. B. Dengue hemorrhagic fever: Two infections and antibody dependent enhancement, a brief history and personal memoir. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 54, 171–179 (2002).
12. Hammon WM, Sather GE. 1964. Virological Findings In The 1960 Hemorrhagic Fever Epidemic (Dengue) In Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 13:629-41. doi: 10.4269/ajtmh.1964.13.629. PMID: 14196063.
13. Health Education Cell, <https://hec.gob.pk/dengue-fever/>
14. Hotta, S. (1953). Therapeutic Experiments on Dengue Infection in Mice. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 47(1), 1–8. <https://doi.org/10.1080/00034983.1953.11685540>
15. Kimura R. and S. Hotta, "Studies on Dengue Fever (VI). On the Inoculation of Dengue Virus into Mice (in Japanese)," *Nippom Igaku*, Vol. 3379, 1944, pp. 629-633.
16. Khetarpal N, Khanna I. Dengue Fever: Causes, Complications, and Vaccine Strategies. *J Immunol Res*. 2016;2016:6803098. doi: 10.1155/2016/6803098. Epub 2016 Jul 20. PMID: 27525287; PMCID: PMC4971387.
17. Martina, B. E. E., Koraka, P., & Osterhaus, A. D. M. E. 2009. Dengue virus pathogenesis: An integrated view. *Clinical Microbiology Reviews*. 22, 564–581. doi:10.1128/CMR.00035-09
18. Nanaware, N.; Banerjee, A. Mullick Bagchi, S.; Bagchi, P. Mukherjee, A. Dengue Virus Infection: A Tale of Viral Exploitations and Host Responses. *Viruses* 2021, 13, 1967. <https://doi.org/10.3390/v13101967>
19. Normile D. Tropical medicine. Surprising new dengue virus throws a spanner in disease control efforts. *Science*. 2013 Oct 25;342(6157):415. doi: 10.1126/science.342.6157.415. PMID: 24159024.
20. Okafor, I. I. J. D., Health, E. i., & Care. (2016). Zika virus: The emerging global health challenge. 13(6).
21. Palucka, A. K. Dengue virus and dendritic cells. *Nature Medicine*. 6, 748–749 (2000). doi:10.1038/77470.
22. Pasvol G. & S. L. Hoffman. 2008 "Dengue: Overview and History." In *Dengue: Tropical Medicine: Science and Practice*, vol. 5, 1–28.
23. Sabin AB, Schlesinger RW. PRODUCTION OF IMMUNITY TO DENGUE WITH VIRUS MODIFIED BY PROPAGATION IN MICE. *Science*. 1945 Jun 22;101(2634):640-2. doi: 10.1126/science.101.2634.640. PMID: 17844088.
24. Waggoner, J.J., et al., Viremia and Clinical Presentation in Nicaraguan Patients Infected With Zika Virus, Chikungunya Virus, and Dengue Virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2016. 63(12): p. 1584-1590.
25. Were F. The dengue situation in Africa. *Paediatr Int Child Health*. 2012 May;32 Suppl 1(s1):18-21. doi: 10.1179/2046904712Z.00000000048. PMID: 22668445; PMCID: PMC3381440.

26. WHO, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

27. World Health Organization. *Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization and the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, 2009. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>



Други научни становища и актуална информация от областта на здравето, хуманното отношение и благосъстоянието на животните, антимикробната резистентност, африканка чума по свинете, както и оценка на риска по цялата хранителна верига може да намерите на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига:

<https://corhv.government.bg/>

Изготвил: доц. Габриела Гужгулова

25.11.2024г.