

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра інфекційних хвороб

ОСОБЛИВО НЕБЕЗПЕЧНІ ІНФЕКЦІЇ

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК

Для самостійної підготовки лікарів-інтернів

первинної та вторинної спеціалізації

Спеціальності «Медицина»

Спеціалізації «Інфекційні хвороби»

Запоріжжя

2024

УДК 616.91/.98(075.8)

О-75

*Затверджено на засіданні Центральної методичної ради ЗДМФУ та
рекомендовано для використання в освітньому процесі
(протокол № від 2024 р.)*

Колектив авторів:

О. В. Рябоконт – д-р мед. наук, професор, завідувач кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ;

Т. Є. Оніщенко – канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ;

О. О. Корнієнко - канд. мед. наук, доцент кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ;

К. В. Калашник – PhD, доцент кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ;

С. О. Білокобила – PhD, асистент кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ;

В. В. Черкаський - асистент кафедри інфекційних хвороб ЗДМФУ.

Рецензенти:

О. В. Усачова – д-р мед. наук, професор, завідувача кафедрою дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ;

Ю. Ю. Рябоконт – директор ННПО, д-р мед. наук, професор кафедри дитячих інфекційних хвороб ЗДМФУ.

Особливо небезпечні інфекції : навчальний
О-75 посібник для лікарів-інтернів первинної та вторинної спеціалізації, спеціальності «Інфекційні хвороби» / уклад. :
О. В. Рябоконт, Т. Є. Оніщенко, О. О. Корнієнко [та ін.]. –
Запоріжжя : ЗДМФУ, 2024. – 122 с.

Відповідно до навчальної програми з «Інфекційних хвороб» (2023 р.), рівня підготовки лікаря-інтерна первинної та вторинної спеціалізації, спеціальності «Інфекційні хвороби», ЗДМФУ, спеціальність «Медицина», спеціалізації «Інфекційні хвороби»

УДК 616.91/.98(075.8)

©Колектив авторів, 2024.

©Запорізький державний медико-фармацевтичний
університет, 2024

Зміст

Умовні скорочення.....	4
Вступ.....	5
Холера.....	6
Гарячка Ласа	31
Жовта гарячка.....	42
Гарячка Ебола.....	54
Гарячка Марбург	76
Сибірка	87
Чума	106
Задачі	119
Рекомендована література	129

Умовні скорочення

FDA - Управлінням з контролю за продуктами та ліками США

BE – Вірус Ебола

BM - Вірус Марбург

ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я

ГЛМ - Геморагічна лихоманка Марбург

ЗІЗ - Засоби індивідуального захисту

ФЗ - Філовірусні захворювання

ХВВЕ - Хвороба, викликана вірусом Ебола

ШДТ - Швидкі діагностичні тести

Вступ

В перелік особливо небезпечних інфекцій входять ті захворювання, які володіють особливою епідемічною небезпекою, тобто здатні до масового поширення серед населення.

У світовій медицині відсутні єдині стандарти щодо того, які інфекційні хвороби є особливо небезпечними. В різних регіонах світу переліки таких хвороб відрізняються між собою: вони можуть доповнюватися новими захворюваннями і, навпаки, виключатися. Але, до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб постійно відносяться чума, холера, жовта лихоманка, геморагічні лихоманки Ласа, Марбург, Ебола, сибірка. Це є так звані конвенційні, або карантинні хвороби, які регламентуються дією Міжнародних санітарних правил. Для цих хвороб характерним є набуття масового характеру внаслідок швидкого поширення за короткий час. Вони характеризуються тяжким перебігом, високим ризиком летальності і можуть становити основу біологічної зброї масового ураження.

Останнім часом відбувається погіршення епідеміологічної ситуації щодо особливо небезпечних інфекцій як в Україні, так і в усьому світі. Це обумовлено політичною й економічною нестабільністю, масовою міграцією населення, військовими конфліктами, зростаючою урбанізацією, стрімким розвитком туристичного бізнесу, змінами умов господарювання з порушенням систем епізоотично-епідеміологічного нагляду.

Підготовка посібника з особливо-небезпечних інфекцій обумовлена необхідністю поглиблення та систематизації знань з особливостей клінічного перебігу, сучасних методів діагностики, лікування та профілактики цих захворювань.

Холера

Холера - гостра кишкова інфекція, що характеризується швидким зневодненням організму внаслідок втрати води і електролітів з блювотними масами і рідкими випорожненнями, що виникає при вживанні харчових продуктів або води, заражених бактерією *Vibrio cholerae* O1 або O139.

За оцінками ВООЗ щорічно відбувається від 1,4 до 4,3 мільйона випадків захворювання на холеру та 28 000–142 000 випадків смерті від холери.

Холера відома з давніх часів. Індія та Бангладеш були і залишаються осередками холери, звідки вона поширилася на багато країн і континентів, забираючи мільйони життів. Починаючи з 1817 року, у світі було зареєстровано шість пандемій холери: перша пандемія 1817-1823 рр., друга - 1826-1837 рр., третя - 1846-1875 рр., п'ята - 1883-1896 рр. і шоста - 1902-1926 рр. Усі шість пандемій холери були викликані класичним холерним вібріоном, який вперше був виділений у 1854 році італійським патологоанатомом Ф. Пачіні з кишечника померлих від холери людей у Флоренції. У чистій культурі цей збудник був виділений у 1883 році німецьким вченим Робертом Кохом, який вивчив і описав його властивості.

Сьома пандемія холери була викликана холерним вібріоном Ель-Тор, який вперше був виділений Готшліхом у 1906 році з кишкового вмісту паломників у карантинному центрі Ель-Тор в Єгипті і довгий час вважався непатогенним. Перший епідемічний спалах холери Ель-Тор був зафіксований у 1937 році на острові Сулавесі, Індія. Другий спалах стався в 1957 році і став фактичним початком сьомої пандемії холери, яка з 1961 року поширилася на більш ніж 180 країн і триває донині. Минуло багато років, перш ніж вдалося довести, що вібріон Ель-Тор не є холероподібним вібріоном, а справжнім холерним вібріоном. З 1992 року триває восьма пандемія, і новий серотип *V. cholerae* O139 Bengal був виявлений в Індії,

Бангладеш і у деяких пацієнтів в Європі. У 1851 році представники 12 країн прийняли в Парижі Першу міжнародну санітарну конвенцію, яка мала на меті розробити заходи щодо захисту територій від холери.

Для України проблема стала актуальною після спалаху в 1994 році, коли було зафіксовано понад 1000 випадків (33 випадки в 2011 році); в період 2011-2017 років випадків захворювання на холеру не зареєстровано.

Етіологія. Вібріони – велика група бактерій, що належать до роду *Vibrio* родини *Vibrionaceae*.

Холерний вібріон (*Vibriocholerae*) являє собою коротку вигнуту паличку, що має полярно розташований джгут. Спор і капсул не утворює. Грамнегативний, добре забарвлюється аніліновими фарбами. Аероб, добре росте на поживних лужних середовищах при рН від 7,6 до 9,2. Наприклад, на 1% лужній пептонній воді через 6 годин спостерігається рясний ріст вібріонів, тоді як інші бактерії кишкової групи росту майже не дають.

Холера може бути викликана класичним біоваром *Vibrio cholerae classica* і біоваром *Vibrio cholerae El-Tor*. За антигенною структурою у холерних вібріонів виділяють термолабільний Н- (джгутиковий) і термостабільний О-антигени. Джгутиковий термолабільний Н-антиген однаковий для всіх представників холерних вібріонів. За структурою соматичних О-антигенів виділяють 139 серогруп. Збудники класичної холери і холери Ель-Тор входять до О1 серогрупи. Вони аглютинуються О-1 сироваткою. Соматичний антиген О1 групи холерних вібріонів неоднорідний і включає А, В, С компоненти, різні поєднання яких притаманні сероварам Огава (АВ), Інаба (АС), Гікошіма (АВС). Ці властивості використовують в якості епідеміологічного маркера для диференціювання вогнищ.

Холерні вібріони поділяються на 16 фаготипів залежно від фага. Вібріон Ель-Тор відрізняється від класичного вібріона своїми гемолітичними властивостями і стійкістю до поліміксину. Ідентифікація холерних вібріонів ґрунтується не тільки на наявності холероспецифічного

антигену О, чутливості до холерного фагу, поліміксину і здатності до гемаглютинації, але й на токсичності. Токсичність визначається наявністю гена холерного токсину (ген *vst+*). Токсигенні штами холерних вібріонів групи О1 викликають холеру, яка може поширюватися епідемічно. Нетоксигенні штами (які не містять ген холерного токсину) викликають лише поодинокі (спорадичні) або групові захворювання.

Холерні вібріони патогенні лише для людини. Ця патогенність є генетично обумовленою. До факторів патогенності холерних вібріонів відносяться: Екзотоксин, ендотоксин, «фактор проникності» (токсин ІІІ типу), вироблення ферментів (нейрамінідаза, гіалуронідаза, муциназа, протейназа та ін.) і здатність до адгезії. Найважливішим фактором вірулентності є екзотоксин (холероген), який складається з двох фрагментів - А і В. Фрагмент В відповідає за фіксацію. Фрагмент В забезпечує фіксацію токсину на ентероциті і проникнення фрагмента А. Екзотоксин стійкий до протеолітичних ферментів, активує циклічні нуклеотиди і викликає масивний вихід електролітів і рідини з клітин клубочкових залоз в просвіт кишечника. Токсин не здатний впливати на інші клітини.

Коли вібріон гине, вивільняється ендотоксин, який за структурою та активністю подібний до ендотоксинів інших грамнегативних бактерій. Ендотоксин має імуногенні властивості, тобто може стимулювати утворення вібріоцидних антитіл. Муциназа розріджує слиз і полегшує його потрапляння на поверхню епітелію, а гіалуронідаза руйнує гіалуронову кислоту в клітинах. Всі токсичні речовини холерних вібріонів не мають шкідливого впливу на морфологічні структури.

Холерні вібріони стійкі до вологого середовища і низьких температур. У воді, особливо морській, вони можуть зберігатися кілька місяців, на харчових продуктах при кімнатній температурі виживають до 5 днів, але при термічній обробці відразу гинуть. Холерні вібріони дуже чутливі до висушування, ультрафіолетового опромінення і хлорованих

препаратів. Вібріон Ель-Тор більш стійкий до умов навколишнього середовища, ніж класичний вібріон.

У 1993 році епідемії холери були зареєстровані в Бангладеш і Таїланді, де тільки за перші три місяці 1993 року було виявлено понад 100 000 випадків захворювання, викликаного вібріоном O-139 (бенгальським), зі смертністю до 5 %.

Крім холерних вібріонів, існують холероподібні вібріони, які відрізняються від холерних своїм соматичним O-антигеном. Вони не викликають холеру, але можуть викликати ентерит і гастроентерит. Вібріони, які не аглютинуються сироватковим O1, позначаються як O1 v.ch.non.

В останні роки було продемонстровано трансформацію холерних вібріонів у NAG-вібріони і навпаки. Про зв'язок між NAG-вібріонами та істинними холерними вібріонами свідчить той факт, що більше носіїв NAG-вібріонів виділяється до і після епідемії. Холерні вібріони серогрупи не-O1 поділяються на токсигенні та нетоксигенні так само, як і холерні вібріони серогрупи O1. При виявленні випадків гастроентериту, спричиненого токсигенними холерними вібріонами, що не належать до серогрупи O1, як і у випадку з холерою, вживають низку заходів для боротьби з епідемією [2].

Епідеміологія. Джерелом інфекції є тільки людина: хворий і бактеріоносій. Найбільшу кількість збудників виділяє хворий на важку форму холери в гостру стадію хвороби (106-109 високовірулентних вібріонів в 1 грамі фекалій). Однак, найбільшу епідемічну небезпеку становлять хворі зі стерними формами захворювання і вібріоносії. У разі класичної холери число здорових вібріоносіїв не більше 20% від загального числа хворих, при холері Ель-Тор воно дорівнює 50%. Хворі з легкими і стерними формами хвороби нерідко звертаються за медичною допомогою, продовжують працювати і контактувати зі здоровими людьми.

Особливо небезпечні дані хворі з декретованих осіб (працівники харчових підприємств, дитячих установ).

Після перенесення захворювання можливе формування вібріоносійства, за якого інтенсивність виділення вібріонів становить 10^2 - 10^3 вібріони в 1 грамі фекалій. Особливостями холери Ель-Тор у порівнянні з класичною холерою є велика частота легких і стертих форм хвороби, можливість тривалого (протягом декількох років) носійства збудника в жовчному міхурі, тоді як за класичної холери вібріоносійство після перенесеної хвороби не більше 2 місяців.

Механізм зараження холерою - фекально-оральний. Шляхи зараження: водний, харчовий, контактнo-побутовий. Факторами передачі можуть бути: інфікована вода, харчові продукти, мухи, мешканці водойм (риби, краби, устриці - є тимчасовим резервуаром вібріонів). Залежно від переважаючих шляхів передачі збудника холери розрізняють спалахи і епідемії холери як водні, харчові, контактнo-побутові, так і змішані.

Водний шлях поширення холери характеризується вибуховим характером, швидким підйомом захворюваності протягом декількох днів. Кількість хворих на холеру при водних спалахах визначається ступенем забруднення водойм і «широтою» використання сирової води. Особливо великі епідемії спостерігаються при подачі населенню незнезараженої води за допомогою водопроводу і у разі аварій в мережі. Випадки захворювання можуть виникнути і при вживанні в їжу овочів і фруктів, вимитих у воді, що містить холерні вібріони.

Харчові спалахи холери виникають у людей, які вживали інфіковані продукти (молоко, креветки, устриці тощо) без належної термічної обробки.

Побутові спалахи характеризуються повільним поширенням. Зараження може відбуватися через предмети побуту, забруднені виділеннями інфікованої людини.

В ендемічних регіонах холера виникає цілий рік, в інших - в літній та осінній сезони, що пов'язано з активізацією шляхів і факторів передачі.

Механізм розвитку епідемії холери Ель-Тор має свої особливості на відміну від класичної холери:

1. в епідемічних спалахах виявлено виняткову різноманітність холерних і холероподібних вібріонів
2. продемонстрована здатність холерних вібріонів вести сапрофітний спосіб життя.
3. продемонстрована здатність вібріонів Ель-Тор змінювати свої антигенні та біохімічні властивості в залежності від умов навколишнього середовища.

Сприйнятливість до холери у людей висока. Хворі на холеру мають нестійкий (до 12-36 місяців) видоспецифічний антибактеріальний та антитоксичний імунітет.

Важливе значення мають також холероподібні вібріони (v.ch.nonO1). В Україні вібріони, які не належать до групи O1, виявляються в 45% зразків, відібраних з прісних водойм влітку, і в 50-57% зразків, відібраних з прибережних морських вод. Факторами передачі можуть бути риба, креветки, молюски та інші. Також можливе зараження молочних і м'ясних продуктів вібріонами, які не належать до групи O1.

Патогенез. Шлунково-кишковий тракт - єдиний шлях зараження, при якому холерні вібріони потрапляють через рот з інфікованою водою або їжею, а також через інфіковані руки та предмети побуту. Інфікування не завжди призводить до захворювання. Хвороба розвивається лише тоді, коли холерні вібріони долають захисний бар'єр, утворений соляною кислотою шлункового соку, до якої холерні вібріони дуже чутливі. Інфекційна доза холери становить 10^6 - 10^9 вібріонів. Коли кислотність шлунка знижується, кількість вібріонів, здатних викликати захворювання, падає до 10 мікробних клітин.

Вібріони, що потрапили в шлунок, частково гинуть і виділяють ендотоксин, частково обходять кислотний бар'єр шлунка і потрапляють в просвіт тонкої кишки, де інтенсивно розмножуються завдяки лужній реакції середовища і високому вмісту пептону. Їх рухливість і адгезія створюють умови для колонізації тонкого кишечника вібріонами. Холера характеризується інтенсивним розмноженням вібріонів у тонкому кишечнику з утворенням імієксотоксину (холерогену)».

Загальновідомо, що половина людського тіла складається з рідини, 1/3 якої є позаклітинною рідиною. Позаклітинна рідина складається з внутрішньосудинної рідини (до 4% від маси тіла), інтерстиціальної рідини (14-15%) і міжклітинної рідини (1-2%). Внутрішньоклітинним регулятором (стимулятором) кишкової секреції є аденозинмонофосфат.

Під впливом екзотоксину холерного вібріона (холерогену) в ентероцитах активується ентероцитарна аденілатциклаза, що призводить до збільшення перетворення АТФ в 3-5 циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ) за участі та стимулюючої дії простагландинів. Після активації цього механізму ентероцити тонкого кишечника починають виділяти велику кількість натрію, калію, бікарбонату, хлору та ізотонічних іонів, які не встигають всмоктуватися. Крім того, токсин типу 3 погіршує реабсорбцію рідини та солей у нижньому відділі кишечника. При вживанні ізотонічної, низькобілкової електролітної рідини (1 г на 1 л) виникає сильна діарея. Втрата рідини досягає 1 літра на годину. В результаті відбувається зменшення об'єму плазми зі зменшенням кількості циркулюючої крові та її згущенням. Рідина переміщується з інтерстиціального простору у внутрішньосудинний, який не в змозі компенсувати безперервну втрату безбілкової рідкої частини крові. В результаті швидко виникають гемодинамічні та мікроциркуляторні порушення, що призводять до дегідратаційного шоку та гострої ниркової недостатності. Ацидоз, що виникає в результаті, постійно поглиблюється дефіцитом основ. Концентрація бікарбонатів у фекаліях удвічі перевищує

рівень у плазмі крові. Відбувається прогресуюча втрата калію, концентрація якого у фекаліях у 3-5 разів вища, ніж у плазмі крові.

Якщо «вводити достатню кількість ізотонічних полііонних розчинів, то всі порушення швидко зникають. Швидкий успіх регідратаційної терапії пояснюється тим, що внутрішнє середовище клітин за холери залишається стабільним. Неправильне лікування або відсутність його призводять до розвитку гострої ниркової недостатності і гіпокаліємії. Гіпокаліємія здатна викликати атонію кишківника, гіпотензію, аритмію, зміни в міокарді. Припинення видільної функції нирок спричинює азотемію. Порушення кровообігу в мозкових судинах, ацидоз та уремія зумовлюють розлад функцій центральної нервової системи і свідомості хворого (сонливість, сопор, кома).

Очищення кишківника від вібріонів відбувається головним чином завдяки дії секреторних імуноглобулінів (IgA). На 2-му тижні хвороби в крові з'являються типоспецифічні вібріоцидні та антитоксичні антитіла. Антитоксичний імунітет зберігається довше, ніж антибактеріальний.

Клінічний перебіг

Інкубаційний період коливається від декількох годин до 5 діб (частіше 2-3 дні). За виразністю клінічних проявів розрізняють стерту, легку, середньої тяжкості, важку і дуже важку форми, що визначаються ступенем зневоднення: I ступінь, коли хворі втрачають обсяг рідини, що дорівнює 1-3% маси тіла (стерті й легкі форми); II ступінь - втрати досягають 4-6% (форма середньої тяжкості); III ступінь - 7-9% (важка); IV ступінь зневоднення з втратою понад 9% відповідає дуже важкому перебігу холери. За холери Ель-Тор I ступінь зневоднення зустрічається у 50 -60% хворих, II - у 20-25%, III - у 8-10%, IV - у 8-10% (за В.І. Покровським).

При ліквідованих формах холери може бути лише один рідкий стілець, гарне самопочуття і відсутність зневоднення.

При легкій формі холери хвороба починається гостро, без лихоманки і продромальних симптомів, з не більше 3-5 випорожнень на добу, задовільним загальним самопочуттям, легкою слабкістю, спрагою і сухістю в роті. Тривалість хвороби обмежується 1-2 днями.

У випадках середньої тяжкості (зневоднення другого ступеня) першими клінічними ознаками є раптові позиви до дефекації та кашкоподібні або спочатку рідкі випорожнення. У подальшому ці прискорені позиви до дефекації повторюються і не супроводжуються болем. Кал відходить легко, інтервали між дефекаціями стають коротшими, а кількість випорожнень час від часу збільшується. Випорожнення схожі на «рисову воду»: напівпрозорі, каламутно-білі, іноді з плаваючими сірими пластівцями, без запаху або із запахом прісної води. Пацієнт відчуває бурчання та неприємні відчуття в пупковій ділянці. Блювотні маси мають специфічний вигляд «рисового відвару», як і кал. Як правило, блювота не супроводжується напругою або нудотою. З початком блювання швидко прогресує зневоднення організму. Спрага стає болісною, язик стає сухим, шкіра та слизові оболонки очей і ротоглотки бліднуть, тургор шкіри знижується, кількість сечі зменшується. Зрідка виникають судоми литкових м'язів, кистей, стоп і жувальних м'язів, нестійкий ціаноз губ і пальців, охриплість голосу. Спостерігається помірна тахікардія, гіпотензія, олігурія та гіпокаліємія. У цій формі хвороба триває 4-5 днів.

Важка форма холери (зневоднення III ступеня) характеризується вираженими ознаками ексикозу внаслідок дуже рясних випорожнень (до 1 - 1,5 л за одне випорожнення), які виникають у перші години хвороби, і не менш рясним і багаторазовим блюванням. Хворих турбують болісні судоми в кінцівках і м'язах живота, які в міру прогресування хвороби змінюються від рідкісних клонічних до частих і навіть тонічних судом. Голос слабкий, тонкий і часто ледь чутний. Зменшується одутлість шкіри, зібрана в складку шкіра довго не розправляється. Шкіра рук і ніг стає зморшкуватою - «руки прачки». Обличчя набуває характерного для холери

вигляду: різкі риси, запалі очі, синюшність губ, мочок вух і носа. При пальпації живота виявляється проходження рідини по кишечнику, посилене бурчання і звук вихлюпування рідини. Пальпація живота безболісна. Печінка і селезінка не збільшені. Виникає тахіпное, тахікардія збільшується до 110-120 уд/хв. Пульс слабкий («ниткоподібний»), тони серця приглушені, артеріальний тиск поступово падає нижче 90 мм рт.ст., спочатку систолічний, потім діастолічний і пульсовий.

Дуже важка форма холери характеризується раптовим і швидким розвитком хвороби, яка починається з масивної дефекації і блювоти. Через 3-12 годин у пацієнта розвивається важкий альгідний стан, що характеризується зниженням температури тіла до 34-35,5 °С, зневодненням (пацієнти втрачають до 12 % маси тіла - IV ступінь зневоднення), задишкою, анурією та гемодинамічними порушеннями, такими як гіповолемічний шок. У таких пацієнтів колір шкіри набуває попелястого відтінку (тотальний ціаноз), з'являються «темні окуляри навколо очей», очі запалі, склери непрозорі, очі не кліпають, голос відсутній. Шкіра холодна і волога, тіло напружене (поза «борця» або «гладіатора» внаслідок генералізованих тонічних спазмів). Живіт втягнутий, при пальпації виявляється судорожно скорочений прямий м'яз живота. Спазми болісно посилюються навіть при обережній пальпації живота і викликають занепокоєння у пацієнта. При надходженні в стаціонар у пацієнтів розвивається парез м'язів шлунка і кишечника, що призводить до блювання (змінюється спазматичною гикавкою) і діареї (з'являється ануса, вільне виділення «кишкових вод» з ануса при легкому натисканні на передню черевну стінку). Діарея та блювання повторюються під час або після регідратації. Виражена гемоконцентрація - спостерігається лейкоцитоз (до 20×10^9 /л), відносна щільність плазми крові досягає 1,050-1,060, показник гематокриту - 0,65-0,7 л/л. Рівень калію, натрію та хлору значно знижений (гіпокаліємія до 2,5 ммоль/л), метаболічний ацидоз декомпенсований.

При захворюваннях, викликаних холерними вібраціями НЕ О1 групи, інкубаційний період дорівнює від 3 годин до 5 днів, частіше 1-2 дні. У 90% хворих захворювання починається з підвищення температури до 38-39 °С, ознобу, головного болю. Одночасно з синдромом загальної інтоксикації у хворих розвиваються прояви гастроентериту та гастроентероколіту: біль в животі, особливо в епігастрії, нудота і блювання, пронос з частотою випорожнень від 3-5 разів на добу при легкому перебігу хвороби і до 7-15 раз і більше - при середньотяжкому і тяжкому перебігу. У більшості хворих фекалії рідкі, водянисті без патологічних домішок слизу і крові. Найчастіше пронос виникає раніше блювання. У 25% хворих виділення мають домішки слизу. Біль в животі помірний, у більшості хворих локалізується в епігастрії, рідше - одночасно в епігастрії та окологупковій області, іноді має розлитий характер. Хвороба у більшості пацієнтів має легкий (82%), рідше - середньотяжкий (13%) і важкий (3 - 5%) перебіг. Захворювання частіше протікає за типом гастроентериту (60%), рідше - ентериту (30%), гастриту (6%) або гастроентероколіту (4%).»

Рекомендації ВООЗ (за ступенем зневоднення)

РАННЯ дегідратація (без клінічних ознак)

ПОМІРНА дегідратація (2 та більше ознак):

- достатнє вживання рідини через спрагу
- неспокійна поведінка або дратівливість
- розправлення шкірної складки менш ніж за 2с
- відчуття м'якості при надавлюванні на очні яблука
- помірно сухий язик
- знижений діурез
- холодні кінцівки

ТЯЖКА дегідратація (більше 2 ознак):

недостатнє вживання рідини або відмова від неї
патологічна сонливість або сплутаність свідомості

період розправлення шкірної складки більше ніж за 2с
глибоко запалі очі
дуже сухий язик
відсутність сечовиділення
холодні вологі, ціанотичні кінцівки
різка блідість шкіри тулуба
частий слабкий пульс у поєднанні з низьким АТ

Методи лабораторної діагностики

Специфічна діагностика. Матеріалом для дослідження можуть бути випорожнення і блювотні маси хворих, жовч (беруть в період реконвалесценції у перехворілих при дуоденальному зондуванні), інфіковані харчові продукти, об'єкти навколишнього середовища; у осіб, які загинули від холери, досліджують відрізок тонкої кишки і жовчний міхур.

Відповідно до наказу МОЗ України №167 від 30.05.1997 (поправка МОЗ України №188 від 17.05.2001), усі пацієнти з підозрою на кишкову інфекцію в період з 1 червня до 1 жовтня мають бути протестовані на холерний вібріон.

При мікроскопії нативних мазків, забарвлених за Грамом або фуксином, можна виявити вібріони, але вирішити питання про те, холера чи ні, не надається можливим (морфологічно всі вібріони подібні).

Найважливішим методом діагностики холери є бактеріологічний. Досліджуваний матеріал висівають на рідкі та тверді поживні середовища (пептонна вода, лужний агар тощо) з метою виділення чистої культури. Досліджуваний матеріал збирають у чистий стерильний посуд (стерилізація кип'ятінням) або відразу пересівають на збагачувальні середовища (1 % пептонна вода і 1 % пептонна вода з телуритом калію). Для транспортування матеріал розливають у металеві контейнери і перевозять у спеціальних транспортних засобах з супроводжуючим персоналом. Кожен зразок маркується із зазначенням ПІБ пацієнта, назви

зразка, місця і часу забору, підозрюваного діагнозу та ПІБ особи, яка взяла зразок.

Дослідження наданого матеріалу починається негайно, але не пізніше, ніж через 3 години після збору. Бажано зібрати кал і блювотні маси для дослідження до призначення антибіотикотерапії, оскільки навіть один прийом антибіотика значно знижує ймовірність бактеріологічного підтвердження діагнозу. Якщо в досліджуваному матеріалі присутні холерні вібріони, на пептонній воді протягом 3-6 годин утворюється ніжна блакитнувата плівка. Плівку і характерні колонії аналізують (рухливість, біохімічна активність виділених збудників), проводять реакцію аглютинації з холерною сироваткою O1 і реакцію зі специфічним фагом. Крім того, культури холерних вібріонів серогруп O1 і O139 тестують на наявність гена холерного токсину (ген *vst*) за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і визначають продукцію холерного токсину у піддослідних тварин. Таким чином можна ідентифікувати справжній холерний вібріон. Позитивна відповідь може бути отримана протягом 18-24 годин; якщо потрібні повторні щеплення, то остаточна відповідь повинна бути отримана не пізніше ніж через 36 годин.

При тестуванні реконвалесцентів і здорових осіб, які були в контакті з джерелами інфекції, попередньо вводять сольове проносне (20-30 г сульфату магнію).

Прискорені методи лабораторної діагностики холери включають імунофлюоресценцію, іммобілізацію, фазово-контрастну мікроаглютинацію і тест РНКази I. Прискорені методи діагностики холери є лише доповненням до повного базового бактеріологічного дослідження.

Серологічні методи в основному використовуються для ретроспективної діагностики та визначення напруженості імунітету у хворих і вакцинованих осіб. РНГА з діагностикою холерної ентеротоксичності має на меті визначити наявність антитіл, які нейтралізують холерний токсин у сироватці крові. Токсинеутралізуючі

антитіла з'являються на другому тижні хвороби і досягають максимуму на 21-й день після початку захворювання. Діагностичний титр, який також забезпечує захист у вакцинованих осіб, становить 1:160.

Загальноклінічні методи. Загальний аналіз крові відображає згущення її: еритроцитоз, високий рівень гемоглобіну, лейкоцитоз. Високий лейкоцитоз за холери відображає не активність запального процесу, а свідчить про зменшення або навіть виснаження запасів позасудинної рідини. Це підтверджується високим гематокритом (норма 0,40-0,45), високою відносною щільністю плазми крові (норма 1,024-1,026). Ці показники обов'язково визначають при надходженні хворого до стаціонару і потім контролюють постійно в ході регідратаційної терапії, у разі тяжкого перебігу - щогодини.»

Зміни в сечі залежать від ступеня зневоднення, можливості пошкодження паренхіми нирок. Найбільш важкі порушення розвиваються за IV ступеня дегідратації - високий вміст білків, відносна щільність сечі досягає 1030 і більше.

Диференційний діагноз.

При клінічній діагностиці холери необхідно диференціювати від гастроінтестинальних форм сальмонельозу, гострої дизентерії, амебіазу, гострих гастроентеритів, викликаних протеем, ентеропатогенними кишковими паличками, стафілококових харчових отруєнь, ротавірусних гастроентеритів. Головна відмінність полягає в тому, що за наявності підозри на холеру немає підвищення температури тіла і відсутній біль у животі. Важливо уточнити порядок появи блювання і проносу. За всіх бактеріальних гострих гастроентеритів та токсичних гастритів спочатку з'являється блювання, а потім через кілька годин - пронос. За холери, навпаки, спочатку з'являється пронос, а потім блювання. Для холери характерна така втрата рідини з випорожненнями і блювотними масами, що в дуже короткий термін (години) досягає обсягу, який практично не зустрічається при діареях іншої етіології.

Лікування. Всі хворі на холеру і вібріононосії підлягають обов'язковій і негайній госпіталізації. Відповідно до наказу МОЗ №167 від 30.05.97, зі змінами №188 від 17.05.2001 . Основними принципами терапії хворих на холеру є: а) відновлення об'єму циркулюючої крові; б) відновлення електролітного складу тканин; в) вплив на збудника. Лікування треба починати в перші години від початку хвороби. При важкій гіповолемії необхідно негайно проводити регідrataцію шляхом внутрішньосудинного введення ізотонічних полііонних розчинів. Терапія хворих на холеру включає первинну регідrataцію (поповнення води і солей, втрачених до початку лікування) і коригувальну компенсаторну регідrataцію (корекція триваючих втрат води і електролітів). Для лікування використовують різні полііонні розчини. Найбільш апробованим є розчин «Трисоль» (розчин 5, 4, 1 або розчин №1). Для приготування розчину беруть апірогенну бідистильовану воду, на 1 л якої додають 5 г натрію хлориду, 4 г натрію гідрокарбонату і 1 г калію хлориду. Більш ефективним в даний час вважається розчин «Квартасоль», що містить на 1 л води 4,75 г натрію хлориду, 1,5 г калію хлориду, 2,6 г натрію ацетату і 1 г натрію гідрокарбонату. Можна використовувати розчин «ацесоль» - на 1 л апірогенної води 5 г натрію хлориду, 2 г натрію ацетату, 1 г калію хлориду. Розчин «Хлосоль» - на 1 л апірогенної води 4,75 г натрію хлориду, 3,6 г натрію ацетату і 1,5 г калію хлориду. Розчин «Лактосоль», що містить на 1 л апірогенної води 6,1 г натрію хлориду, 3,4 г натрію лактату, 0,3 г натрію гідрокарбонату, 0,3 г калію хлориду, 0,16 г кальцію хлориду і 0,1 г магнію хлориду. Всесвітньою організацією охорони здоров'я рекомендований «розчин ВООЗ» - на 1 л апірогенної води 4 г натрію хлориду, 1 г калію хлориду, 5,4 г натрію лактату і 8 г глюкози.

Полііонні розчини вводять внутрішньовенно, попередньо підігріваючи до 38-40 °С, зі швидкістю введення при II ступені зневоднення 40-48 мл/хв, при важких і дуже важких формах (зневоднення III-IV ступеня) починають введення розчинів зі швидкістю 80-120 мл/хв.

Обсяг регідrataції визначається вихідними втратами рідини, що обчислюють за ступенем зневоднення і масою тіла. У відділеннях, куди надходять хворі зі зневодненням II-IV ступенів, інформативна формула Філлїпса:

$$V = 4 \cdot 10^3 \cdot (D - 1,025) \cdot P,$$

де V — об'єм рідини, що вводять (в мілілітрах); P — маса тіла хворого (в кілограмах); D — відносна щільність плазми хворого; 1,025 — норма відносної щільності плазми крові.

Формула Коена:

$$V = 4(\text{або } 5) \cdot P \cdot (Ht_6 - Ht_n),$$

де: V- дефіцит рідини, що визначають, в мл; P — маса тіла хворого; Ht₆- гематокрит хворого; Ht_н — гематокрит в нормі; 4 — коефіцієнт при різниці гематокриту до 15, а 5 - при різниці більше, ніж 15.

Для того, щоб ввести необхідну кількість рідини, іноді необхідно використовувати дві або більше одноразових систем для переливання рідини одночасно і вводити розчини у вени рук і ніг. Введення розчинів має вирішальне значення при лікуванні пацієнтів у критичному стані. Серцеві препарати в цей час не показані, а введення пресорних амінів (адреналін, мезатон тощо) протипоказане. Як правило, через 15-25 хвилин після початку введення розчину у пацієнта визначається пульс і артеріальний тиск, через 30-45 хвилин зникає задишка, зменшується ціаноз, губи теплішають і нормалізується голос. Через 4-6 годин стан пацієнта значно покращується. Він починає пити самостійно.

Для підтримання такого стану необхідно компенсувати постійну втрату води та електролітів. Розчину потрібно вводити стільки, скільки пацієнт втрачає через дефекацію, блювоту і сечу; також враховується, що доросла людина втрачає 1-1,5 літра рідини на добу через дихання і шкіру. З цією метою організовується збір і вимірювання всіх виділень. У перший день необхідно ввести до 10-15 літрів розчину і більше, протягом 3-5 днів лікування - до 20-60 літрів. Для контролю за ходом лікування

систематично визначають відносну густину плазми, гематокрит, ацидоз тощо, які заносять до карти інтенсивної терапії.

Не слід проводити сольову терапію, оскільки вона не компенсує дефіцит калію та бікарбонату натрію і може призвести до гіперосмотичної плазми з вторинною дегідратацією клітин. Помилковим є введення великої кількості 5% розчину глюкози, який не тільки не усуває дефіцит електролітів, але, навпаки, знижує їх концентрацію в плазмі. Переливання крові та кровозамінників також не показане. Застосування колоїдних розчинів для регідраційної терапії неприпустимо. Регідrataцію проводять до тих пір, поки у пацієнта спостерігається діарея.

У разі виникнення пірогенних реакцій (озноб, лихоманка) введення розчину не можна припиняти. До розчину додають 1% розчин димедролу (1-2 мл) або піпольфену. У разі тяжких реакцій призначають преднізолон (30-60 мг/добу).

Важливо стежити за рівнем електролітів. При дефіциті калію його додають внутрішньовенно у вигляді 1% розчину, розрахувавши необхідну кількість за формулою:

$$V = P \cdot 1,44 \cdot (5 - K),$$

де V — необхідний об'єм 1 % розчину калію хлориду (в мілілітрах); P — маса тіла хворого (в кілограмах); 1,44 — коефіцієнт; K — вміст калію в плазмі крові пацієнта (ммоль/л); 5 — нормальний вміст калію в плазмі крові (ммоль/л).

Додаткову потребу в лужному буфері також можна розрахувати за формулою (для 5 % розчину NaHCO_3):

$$V = 0,3 \cdot P \cdot \text{BE},$$

де V — шуканий об'єм 5 % розчину NaHCO_3 (в мілілітрах); P — маса тіла хворого (в кілограмах); BE — дефіцит основ.

Перорально розчини вводять тільки при різко вираженій (I ступінь, рідше - II) дегідrataції, при відсутності блювання, а також після закінчення парентеральної водно-сольової терапії, якщо ще є необхідність її якийсь

час продовжувати.

Для пероральної регідrataції використовують: Глюкосолан, що містить 3,5 г натрію хлориду, 2,5 г натрію гідрокарбонату, 1,5 г калію хлориду, 20,0 г глюкози на 1000,0 мл кип'яченої охолодженої води до 39-40°C; цитраглюкосолан - 3,5 г натрію хлориду, 2,9 г натрію лимоннокислого, 1,5 г калію хлориду і 17,0 г глюкози; регідрон - 3,5 г натрію хлориду, 2,5 г калію хлориду, 2,5 г натрію лимоннокислого і 10,0 г глюкози зневодненої; розчин Мерсона - 5,0 г натрію хлориду, 4,0 г натрію гідрокарбонату, 1,0 г калію хлориду і 50,0 г глюкози; гастроліт - 1,0 г натрію хлориду, 1,5 г натрію гідрокарбонату, 1,5 г калію хлориду і 40,0 г глюкози; розчин, запропонований ВООЗ: 3,5 г натрію хлориду, 2,9 г натрію цитрату, 1,5 г калію хлориду і 20,0 г глюкози.

Доцільно заздалегідь заготовлювати солі і глюкозу; їх треба розчиняти у воді за температури 40-42°C безпосередньо перед вживанням хворими.

Критерії завершення першого етапу:

А. клінічні:

- потепління шкірних покривів, відновлення забарвлення шкіри;
- зниження частоти і поліпшення властивостей пульсу;
- нормалізація АТ з деяким збільшенням пульсового АТ;
- виведення хворого із шоку, встановлення діурезу до 40 мл/год.

Б. лабораторні:

- нормалізація ОЦК (норма – 60-75 мл/кг);
- нормалізація ЦВТ (норма – 80-100 мл.вод.ст.);
- відновлення нормальних значень відносної густини плазми (норма – 1,023-1,025).

Другий етап – компенсаторна регідrataція (поповнення поточних витрат), що має за мету компенсацію втрат води й електролітів, що продовжуються. Корекцію втрат рідини проводять з урахуванням показників гомеостазу, кількості випорожнень і блювотних мас. За

необхідності продовження парентерального поповнення, вищеназвані розчини вводять із середньою швидкістю 20-40 мл/кг за 1 год, змінюючи її відповідно до об'єму втрат рідини організмом хворого, що вимірюють кожні 2-3 год.

Критерії закінчення другого етапу:

- відновлення сечовиділення в достатньому обсязі (діурез має перевищувати об'єм випорожнень)
- поява калових випорожнень

Етіотропна терапія. Антибактеріальна терапія не відіграє вирішальної ролі в лікуванні хворих на холеру, але антибіотики підвищують ефективність патогенетичної терапії, скорочують тривалість діареї і вібріоновиділення. Антибактеріальні препарати призначають за легкого перебігу холери і відсутності блювання з першого дня хвороби, а за важкого - після зникнення блювання і стихання діарейного синдрому. Міністерство охорони здоров'я України рекомендує (1995):

- При легкому перебігу холери призначати тетрациклін (по 0,5 г 4 рази на добу) або доксициклін (300 мг 1 раз на добу) протягом 5 днів;
- При важкому і середньотяжкому перебігу азитроміцин 1000 мг одноразово; норфлуксацин по 400 мг 2 рази на добу протягом 3 днів.

За рекомендаціями CDC призначають ДОКСИЦИКЛІН у дорослих, у тому числі вагітних !!!, та дітей віком ≥ 12 років разова доза становить 300 мг; у дітей віком < 12 років разова доза становить 2–4 мг/кг

АЗИТРОМІЦИН у дорослих, у тому числі вагітних !!!, та дітей віком ≥ 12 років разова доза становить 1 г; у дітей віком < 12 років разова доза становить 20 мг/кг (максимум 1 г)

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

у дорослих, у тому числі вагітних !!!, та дітей віком ≥ 12 років разова доза становить 1 г;

у дітей віком < 12 років разова доза становить 20 мг/кг (максимум 1 г)

Вагітні жінки, які хворіють на холеру: мають значно вищий ризик втрати плоду порівняно із загальною популяцією вагітних жінок; немає доказів того, що ризик інфікування або тяжкість епізоду холери є вищим серед вагітних жінок; ризик втрати плоду залежить від ступеня зневоднення та блювання; лікування антибіотиками необхідно проводити всім вагітним, хворим на холеру, незалежно від ступеня зневоднення; зневоднення важко оцінити на пізніх стадіях вагітності, що призводить до недооцінки тяжкості зневоднення. Необхідно ретельно контролювати ступінь дегідратації та лікування вагітних жінок, щоб підтримувати дегідратацію та АДЕКВАТНИЙ СИСТОЛІЧНИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ДЛЯ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАЛЕЖНОГО МАТКОВОГО КРОВОТОКУ (<https://choleraoutbreak.org/book-page/section-7-case-management-treatment-facilities>)

Хворі на холеру не потребують спеціальної дієти. Після припинення блювання і нормалізації випорожнень вони можуть приймати звичайну їжу (загальний стіл). Для поповнення запасів калію рекомендують включати до раціону на найближчий час продукти, багаті калієм, - курагу, банани, апельсини та ін.

Прогноз при своєчасному і адекватному лікуванні, як правило, сприятливий.

Порядок виписки зі стаціонару. Підставою для виписки реконвалесцентів є зникнення діарейного синдрому, нормалізація біохімічних показників і негативні результати бактеріологічних досліджень випорожнень, проведених через 48 годин після закінчення антибактеріального лікування протягом 3 днів поспіль. Працівникам підприємств харчування та іншим особам, які до них прирівнюються, проводять, крім цього, одноразове контрольне бакдослідження порцій В і С жовчі.

При позитивних результатах бактеріологічних досліджень призначають повторний курс етіотропного лікування альтернативною лінією.

Всі реконвалесценти холери, які виписані з негативними результатами бактеріологічних досліджень, відразу можуть бути допущені до роботи.

Реконвалесценти холери підлягають диспансерному спостереженню протягом 3 місяців. Протягом першого місяця їм проводять бактеріологічне обстеження випорожнень і один раз жовчі. Перше бакдослідження проводять після прийому хворим 30,0 г сульфату магнію. У наступні 2 місяці досліджують кал 1 раз на місяць.

Профілактичні та протиепідемічні заходи.

Комплекс профілактичних заходів проводять відповідно до офіційних документів. В організації профілактичних заходів передбачені виокремлення приміщень та схеми їх розгортання, створення для них матеріально-технічної бази, проведення спеціальної підготовки медичних працівників. Проводять комплекс санітарно-гігієнічних заходів щодо охорони джерел водопостачання, видалення і знезараження нечистот, санітарно-гігієнічний контроль за харчуванням і водопостачанням.

У разі виявлення хворих на холеру або вібріононосіїв місто, район, селище оголошується осередком холери за рішенням місцевої надзвичайної протиепідемічної комісії (НПК). НПК розробляє і затверджує оперативний план локалізації і ліквідації вогнища холери, контролює його виконання. Організацією протихолерних заходів безпосередньо займається медичний штаб. Начальник штабу призначається рішенням НПК. При загрозі поширення холери активно виявляють хворих на гострі шлунково-кишкові захворювання з обов'язковою їх госпіталізацією в провізорні відділення і одноразовим дослідженням на холеру. Особи, які прибули з вогнищ холери без посвідчення про проходження обсервації у вогнищі, піддаються п'ятиденній обсервації з одноразовим дослідженням на холеру. Посилюється контроль за охороною водних джерел і знезараженням води. Проводять боротьбу з мухами.

Основні протиепідемічні заходи щодо локалізації та ліквідації вогнища холери: а) обмежувальні заходи і карантин; б) виявлення та ізоляція осіб, що контактують з хворими, вібріононосіями, а також із зараженими об'єктами зовнішнього середовища; г) лікування хворих на холеру і вібріононосіїв; д) профілактичне лікування; е) поточна і заключна дезінфекції.

Заходи в епідемічному осередку

I. Заходи щодо хворого.

Хворих на холеру госпіталізують в інфекційний стаціонар, людей з сигнальною симптоматикою (блюванням, проносом) - в провізорний шпиталь.

II. Заходи щодо контактних:

Особи, які контактували з хворим на холеру, направляються в ізолятор, де їм проводять протягом 5 днів медичне спостереження, під час надходження - одноразове бактеріологічне дослідження випорожнень і призначення екстреної антибіотикопрофілактики (тетрациклін (300 тов од 3 рази на добу); доксициклін (I - 0,2 г 1 раз, II - IV-0,1г на добу); ципрофлоксацин (0,5 г 2 рази на добу); еритроміцин (0,5 г 4 рази); фуразолідон (0,1г 4 рази) протягом 4 днів. Масова хіміопрфілактика себе не виправдала через збільшення резистентності вібріонов до антибіотиків, зростання числа носіїв.

III. Заходи щодо обстановки.

В осередку холери після госпіталізації хворого з місця перебування проводять заключну дезінфекцію. Речі хворого підлягають обробці в пароповітряній або пароформаліновій камері. При виявленні хворого на холеру в лікувально-профілактичному закладі дезінфекцію проводять силами співробітників даної установи: приміщення обробляють 0,5% розчином хлораміну або 0,1% розчином дезактину з експозицією 1 годину, білизна - 0,2% розчином хлораміну з експозицією 1 годину або 0,1% розчином дезактину з експозицією 30 хвилин (не забруднена) і 3% розчином

хлораміну протягом 30 хвилин або 0,2% розчином дезактину з експозицією 1 годину (забруднена), посуд без залишків їжі - 1% розчином хлораміну з експозицією 1 годину або 0,1% розчином дезактину протягом 30 хвилин.

Для специфічної профілактики застосовують холерну вакцину. Три оральні вакцини проти холери, що пройшли прекваліфікацію ВООЗ, для формування оптимального захисту їх вводяться двічі із захистом від холери протягом двох років.

Міжнародне свідоцтво про вакцинацію проти холери дійсно протягом 6 міс. після вакцинації або ревакцинації.

Гарячка Ласса

Гарячка Ласса – гостра природно-осередкова вірусна хвороба, яка характеризується тяжким перебігом, тромбогеморагічним синдромом, виразковим стоматитом і фарингітом, ураженням органів дихання, нирок, центральної нервової системи, міокардитом.

Хвороба вперше описана у 1969 році в м. Ласса у медсестри місіонерського шпиталю як внутрішньогоспітальне зараження, а потім і в м. Джосе (Нігерія), хоча і до цього в Західній Африці була описана хвороба з подібними проявами під назвою "тропічний висипний тиф". Надалі спалахи цієї хвороби спостерігалися в С'єрра-Леоне і Ліберії. Існування вогнищ інфекції серологічно доведено й в інших країнах Африки. Летальність досягала 36-67 %. У 1970 році виділено вірус гарячки Ласса (Bucrley, Casals). В наступні роки гарячка Ласса неодноразово описана в ряді країн Європи і Америки у медичного персоналу внаслідок зараження від хворих, які прибули із Західної Африки. Належить до групи високо контагіозних геморагічних гарячок, які включені в Міжнародні санітарні правила.

Спалахи в наш час. 27 січня 2016 року влада Нігерії повідомила, що з серпня 2015 року по 23 січня 2016 року в країні був спалах лихоманки Ласса. У 19 штатах країни було зареєстровано 159 підозрілих випадків, у тому числі 82 летальних. З цих випадків 54 (у тому числі 34 летальних), чотири з яких сталися серед медичних працівників, були лабораторно підтверджені як викликані вірусом Ласса. 25 січня 2016 року влада Беніну повідомила ВООЗ про спалах лихоманки Ласса на своїй території, де було зареєстровано 71 випадок захворювання. 9 березня 2016 року влада Того повідомила про перші два випадки лихоманки Ласса на своїй території. Захворів медичний працівник, якого відвезли на лікування до Німеччини, де він помер, діагноз був поставлений посмертно. 8 квітня 2016 року Швеція повідомила про перший випадок лихоманки Ласса на своїй

території у 73-річної жінки, яка подорожувала до Ліберії протягом шести тижнів.

1 березня 2018 року ВООЗ повідомила, що в період з 1 січня по 25 лютого 2018 року в Нігерії стався спалах лихоманки Ласса, на яку захворіли 1082 пацієнти у 18 штатах країни, 90 з яких померли.

14 лютого 2022 року влада Нігерії поінформувала ВООЗ про спалах у 14 штатах країни, де в січні було виявлено 211 підтверджених випадків, у тому числі п'ять випадків серед медичного персоналу. Сорок людей померли, смертність склала 19%.

18 лютого 2022 року британські органи охорони здоров'я повідомили ВООЗ про три підтверджені випадки лихоманки Ласса. Один пацієнт помер.

Етіологія. Збудник вірусу Ласса належить до родини *Arenaviridae*, роду *Arenavirus*. Він являє собою сферичний віріон діаметром 70-150 нм, має ліпідну оболонку і містить РНК. Вірус добре реплікується в культурі клітин нирки зеленої мавпи, де цитопатичний ефект спостерігається протягом 4-5 днів. Патогенний для білих мишей, морських свинок і деяких видів мавп (при внутрішньомозковому зараженні). Вірус Ласса є одним з найнебезпечніших вірусів для людини і робота з ним вимагає суворого дотримання профілактичних заходів. Вірус стійкий у зовнішньому середовищі, але чутливий до ефіру і хлороформу.

Епідеміологія. Лихоманка Ласса - природно-вогнищева хвороба. Резервуаром інфекції є гризун *Mastomys natalensis* (багато зубий щур), який широко поширений у Західній Африці. Вірус характеризується тривалою персистенцією в організмі інфікованих тварин, виділяється з сечею і слиною, виявляється у виділеннях дихальних шляхів. Тривалий час зберігається у висушених виділеннях. Гризун часто потрапляє в людські оселі і забруднює своїми виділеннями їжу та інші предмети. Людина може заразитися через їжу та повітря. Хвора людина також стає джерелом збудників інфекції і становить велику небезпеку для оточуючих. Вірус

виявляється в крові, виділеннях (фекаліях, блювоті, сечі) і краплях слини, причому виділення вірусу хворими може тривати до місяця і довше. Інфікування може відбуватися через краплі в повітрі, а також через контакт шкіри (через мікротравми) з кров'ю або виділеннями пацієнта. Так інфікуються медичні працівники, які допомагають пацієнтам, і співробітники лабораторій, які аналізують матеріал пацієнта. Не виключена можливість трансмісивної передачі. Сезонність відсутня. Лихоманка Ласса може бути завезена в інші країни (під час подорожей далеко від джерела інфекції в інкубаційний період), і в цих країнах може виникнути спалах через контактну передачу інфекції. Думка про те, що ЛСВГ була ендемічною на значній території Західної Африки, підтверджується результатами розслідування випадку завезення лихоманки Ласса в Німеччину в 2000 році. Під час інкубаційного періоду пацієнт подорожував до кількох країн, зокрема Гани, Кот-д'Івуару та Буркіна-Фасо, які на той час не вважалися ендемічними. Згодом випадки лихоманки Ласса були зареєстровані в Буркіна-Фасо, Кот-д'Івуарі, Гані, Сенегалі, Гамбії та Малі.

Патогенез. Аренавіруси гарячки Ласса можуть проникати в організм різними шляхами: через слизові оболонки респіраторного тракту й органів травлення, через мікротравми шкіри при контакті з інфікованим матеріалом. Виразних змін у ділянці входних воріт не відзначається. Однак наявність виражених уражень органів травлення (нудота, блювота, пронос) у одних хворих і органів дихання (пневмонії, набряк легені) в інших, можливо, зв'язані з місцем проникнення збудника. Характерна риса гарячки Ласса – генералізація інфекції з гематогенною дисемінацією вірусу та ураженням багатьох органів і систем. Насамперед страждає судинна стінка, підвищується ламкість судин, виникають глибокі розлади гемостазу і розвивається синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання, як найбільш яскравий прояв тромбогеморагічного синдрому. Перевага його в клінічній картині і послужила підставою для віднесення гарячки

Ласса до групи геморагічних гарячок. Крововиливи (частіше дифузного характеру) найбільш виражені в кишечнику, печінці, міокарді, легенях і головному мозку. В результаті рясної блювоти і діареї може розвинути дегідратація зі зменшенням об'єму циркулюючої крові, падінням артеріального тиску, порушенням функції нирок і інших симптомів гіповолемічного шоку. Можлива гостра печінкова недостатність. Іноді розвивається картина інфекційно-токсичного шоку. У перехворілих на гарячку Ласса в сироватці крові визначаються специфічні антитіла. В ендемічних місцевостях антитіла виявляються у 5-10% населення, тоді як клінічні ознаки хвороби відзначалися тільки в 0,2% населення. Це свідчить про можливість безсимптомного або легкого перебігу хвороби, що залишається нез'ясованим. Повторних захворювань на гарячку Ласса не спостерігається. Даних про тривалість імунітету немає.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду 7-10 з коливаннями від 3 до 17 днів. Захворювання починається відносно поступово, але можливий і гострий початок. З кожним днем наростає виразність гарячки і симптомів загальної інтоксикації. У перші дні хворі відзначають загальну слабкість, розбитість, загальне нездужання, помірний біль м'язів і голови, часто – запаморочення, блювота. Температура тіла наростає і через 3-5 днів досягає 39-40°C з коливаннями між ранковою і вечірньою більше одного градусу, а поява гарячки постійного типу прогностично несприятлива. Лихоманка може продовжуватися 2-3 тижні.

Одночасно з підвищенням температури наростають і симптоми інтоксикації (розбитість, астенизація, міалгії, розлади свідомості). Обличчя і шия гіперемійовані, іноді відзначається одутлість обличчя, ін'єкція судин склер. В початковий період у більшості хворих (80%) з'являється біль у горлі з характерним ураженням зіву: на 3-й день хвороби на піднебінних дужках і м'якому піднебінні відзначаються некротично-виразкові ділянки жовтувато-сіруватого кольору, оточені зоною яскравої гіперемії. Надалі число цих некротично-виразкових елементів збільшується, вони можуть

зливатися, нальоти на виразках іноді нагадують фібринозні (дифтеритичні) плівки, наростають симптоми тонзиліту, задня стінка глотки змінена менше, язик сухий, обкладений. На 5-й день хвороби може з'явитися біль в епігастральній ділянці, нудота, блювота, рясні рідкі, водянисті випорожнення. Іноді розвивається дегідратація (сухість шкіри і слизових оболонок, зниження тургору шкіри, ціаноз, зниження АТ, олігурія, судоми). Рано виявляється генералізована лімфаденопатія, особливо збільшені шийні лімфатичні вузли.

Наприкінці 1-го тижня з'являється екзантема: поряд із крововиливами в шкіру різних розмірів відзначаються й інші елементи (розеоли, папули, плями), іноді висип нагадує коровий. Відзначається відносна брадикардія, а іноді і дикротія пульсу. Надалі, при розвитку міокардиту, брадикардія змінюється тахікардією. Межі серця розширені, відмічаються ослаблення гучності тонів серця, зниження АТ. З'являються задишка, кашель, вкорочення перкуторного звуку, сухі і вологі хрипи, іноді шум тертя плеври. Сильний біль за грудиною або в епігастральній ділянці у багатьох пацієнтів це може бути наслідком ураження плеври або перикарда. Рентгенологічно – інфільтративні зміни, нерідко плевральний випіт. Характерні біль у епігастрії, часом з напруженням м'язів передньої стінки, збільшення і болючість печінки, іноді розвивається асцит. З боку нервової системи – сильний головний біль, менінгеальні симптоми (при нормальному складі цереброспинальної рідини), розлади свідомості, запаморочення, шум у вухах; може наступити повна втрата слуху.

При тяжких формах хвороби, особливо у європейців, вагітних, на другому тижні значно наростають симптоми інтоксикації, приєднуються пневмонія, набряк легень, міокардит, розлади кровообігу, набряк обличчя і шиї, різко виражений геморагічний синдром, розвиток гострої печінково-ниркової недостатності, що нерідко призводить до смерті.

Летальність коливається від 40-50% у жителів ендемічних зон до 65% у європейців, особливо у вагітних (до 70%!) та медичних працівників при внутрішньогоспітальному зараженні.

Ускладнення: кровотечі, гостра печінково-ниркова недостатність, набряк легень, пневмонії, міокардити, психози, загострення хронічних інфекцій тощо.

Діагностика. Точна та швидка діагностика лихоманки Ласса є особливо складною через неспецифічну клінічну картину, високий ступінь генетичного різноманіття вірусу Ласса, що спостерігається в Західній Африці, та занепокоєння біобезпекою щодо лабораторних тестів на серйозні патогени. Незважаючи на те, що існує багато діагностичних тестів на вірус Ласса, наразі немає своєчасного перевіреного тесту на вірус Ласса, який би фіксував різноманіття вірусних штамів і надавав діагноз у будь-який момент протягом клінічного перебігу захворювання.

При діагностиці гарячки Ласса слід враховувати тяжкий перебіг хвороби, поступовий початок, підвищення температури, нерідко з ознобом, головний біль, біль у м'язах, у горлі при ковтанні, у животі, нерідко нудоту і блювання, діарею, виражені явища загальної інтоксикації, гіперемію і одутлість обличчя, виразково-некротичний фарингіт з проявами тонзиліту, генералізовану лімфаденопатію, екзантему, нерідко поліморфного характеру, геморагічний синдром, прояви міокардиту, ураження органів дихання, нервової системи, гепатоспленомегалію, ниркову або печінково-ниркову недостатність, відсутність ефекту від призначення антибіотиків та інших хіміопрепаратів, а також перебування в сільських районах ендемічних зон не більш як за 17 днів до розвитку хвороби або контакт з хворими, які прибули з вказаних зон за той же період, негативні результати традиційних бактеріологічних і паразитологічних досліджень.

При дослідженні периферичної крові: лейкоцитоз зі зсувом лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитопенія, зниження вмісту протромбіну, підвищення активності амінотрансфераз та показника

тимолової проби. При нирковій недостатності підвищується вміст сечовини в крові. Дослідження сечі виявляє характерні протеїнурію (часто понад 2 г/л), циліндрурію.

Специфічна діагностика включає виділення вірусів з крові, змивів з носоглотки у хворого протягом перших двох тижнів хвороби, з сечі (впродовж місяця). Вірусна культура залишається «золотим стандартом» для діагностики лихоманки Ласса серед різноманіття штамів Ласса, але вимагає клінічно невиправданого періоду часу та запобіжних заходів для виконання. Однак усі лабораторні дослідження можуть проводитися тільки в лабораторіях для особливо небезпечних інфекцій з дотриманням суворих заходів по запобіганню можливого зараження, а забір матеріалу у хворого може проводити тільки працівник названих лабораторій. Серологічна діагностика проводиться з використанням реакції зв'язування комплементу (РЗК) та непрямой реакції флуоресціюючих антитіл (НРІФ). За допомогою останньої антитіла можна виявити уже на 7-10-й день хвороби. Може бути використана і реакція пасивної гемаглютинації (РПГА). Однак групова спільність антитіл проти аренавірусів зменшує діагностичне значення серологічних досліджень.

В ендемічних країнах лабораторна діагностика інфекцій, викликаних вірусом Ласса, базується на виділенні вірусу із сироватки, демонстрація чотирикратного підвищення титру антитіл IgG або вірус-специфічний IgG та/або IgM.

Загалом, відповідна діагностика лихоманки Ласса, ймовірно, вимагатиме поєднання клінічно сумісних проявів разом із серологічними та молекулярними діагностичними аналізами.

Диференціальний діагноз. У початковому періоді хвороби гарячку Ласса необхідно диференціювати від багатьох інфекційних хвороб – пневмоній, викликаних пневмококами, легіонельозу, геморагічної Крим-Конго гарячки, кору, герпангіни.

Легіонельозу властиві літньо-осіння сезонність, переважний розвиток у осіб з обтяженим преморбідним фоном, симптомокомплекс запалення легень являється провідним, з швидким розвитком дихальної недостатності, відсутність виразково-некротичного стоматиту і фарингіту, екзантеми. Геморагічний синдром, інфекційно-токсичний шок, набряк легень та інші тяжкі ускладнення можливі, як правило, тільки при особливо тяжкому перебігу хвороби.

Геморагічна Крим-Конго гарячка відрізняється трансмісивним механізмом передачі, раптовим початком з виражених явищ загальної інтоксикації, нерідко відмічається двоххвильова гарячка, збудження, гіперемія обличчя, шиї, верхньої частини тіла, різка гіперемія слизової оболонки ротової порожнини при відсутності везикулярно-ерозивного стоматиту і фарингіту, Геморагічний Крим-Конго гарячці не властиві ураження органів дихання, шлунково-кишкового тракту, ниркова недостатність.

Кору властиві чітка циклічність перебігу з наявністю катарального періоду тривалістю 3-4 дні (поява та швидке прогресування риніту зі значними виділеннями з носа, спочатку слизистого, потім слизистогнійного характеру, ларинготрахеобронхіту з інтенсивним, часто малопродуктивним кашлем, охриплістю голосу, сухими хрипами над легеньми, двостороннім кон'юнктивітом, склеритом, плямами Бельського-Філатова-Копліка – сірувато-білих крапчастих утворень на слизових оболонках щік на рівні корінних зубів, оточених червоним вінчиком, плямистої енантеми на слизовій м'якого і твердого піднебіння без явищ везикулярно-ерозивного стоматиту), наступною появою плямисто-папульозного висипу на шкірі, його чіткою етапністю, наростанням явищ інтоксикації, відсутність геморагічного синдрому та ураження шлунково-кишкового тракту, епідеміологічні дані (спілкування з хворими на кір за 10-17 днів до захворювання).

Герпетична ангіна, на відміну від гарячки Ласса, зустрічається переважно серед маленьких дітей, у вигляді обмежених спалахів і проявляється явищами загальної інтоксикації, ранньою появою на гіперемійованій слизовій оболонці ротоглотки дрібних папул, які швидко перетворюються в міхурці з серозною рідиною з наступним розвитком поверхневих ерозій. При цьому на мигдаликах міхурців завжди менше, ніж на піднебінних дужках і задній стінці глотки (патогномонічний симптом), а також іншими явищами ентеровірусної інфекції (міальгіями, менінгеальним синдромом, коро- або скарлатиноподібною екзантемою). Герпетичній ангіні не властивий геморагічний синдром, генералізована лімфаденопатія, тяжкий перебіг тощо

Лікування. Хворі підлягають обов'язковій госпіталізації строком не менше 3-х тижнів у бокс Мельцера з виділенням окремого персоналу, використання ним захисного одягу, окремого інструментарію. Специфічна терапія не розроблена. ВООЗ вважає ефективним призначення хворим на гарячку Ласса рибавіріну з початком в ранню фазу захворювання — в/в 2 г (30 мг/кг) перша доза, потім 1 г (15 мг/кг) кожні 6 годин 4 дні, потім 0,5 г (7,5 мг/кг) кожні 8 годин ще 6 днів, який загалом знижує тяжкість перебігу і летальність. За даними літератури, певний терапевтичний ефект дає використання плазми або сироватки реконвалесцентів, реаферону, віразолу при їх призначенні в перші 6 днів хвороби, а також застосування великих доз інтерференону аерозольним методом 2 рази на день впродовж 10-14 днів.

Патогенетична терапія, як і при інших геморагічних гарячках, включає засоби дезінтоксикації (внутрішньовенне крапельне вливання розчинів глюкози 5% по 500-1000 мл, хлориду натрію 0,9% по 500 мл, альбуміну 10% по 80-100 мл, неогемодезу по 100-200мл на день, реополіглюкіну тощо), ангіопротектори (розчини аскорбінової кислоти 5% по 10 мл, глюконату кальція 10% по 10 мл внутрішньовенно, рутину), судинні аналептики, а при кровотечах – кровозупинні засоби (розчини

етамзилату 12,5% по 2-4 мл внутрішньовенно або внутрішньом'язово з можливим повтореннями при необхідності 2-3 рази на день по 2 мл внутрішньовенно, внутрішньом'язово або всередину по 0,5 г на прийом, вікасолу 1% по 1 мл внутрішньом'язово, хлористого кальцію 10% по 10 мл внутрішньовенно повільно; кріопреципітат, переливання тромбомаси, а за життєвими показаннями – і однокрупної крові по 100-150 мл). При введенні різних розчинів необхідно слідкувати за співвідношенням об'ємів рідини, що вводиться і виводиться з-за небезпеки виникнення набряку легень, особливо при ураженні органів дихання. При дегідратації використовуються, як і при холері, сольові розчини, в першу чергу квартасіль, ацесіль та інші з урахуванням ступеня зневоднення, ступеня ацидозу тощо. При виникненні пневмонії, гнійно-септичних ускладнень лікування доповнюється призначенням антибіотиків. У випадках тяжкого перебігу хвороби призначають глюкокортикостероїди на тлі антибіотикотерапії. При розвитку гострої ниркової недостатності – застосування плазмаферезу, гемодіалізу та інших методів еферентної детоксикації.

За показаннями проводиться і симптоматична терапія (анальгетики, заспокійливі, при стоматитах місцево протизапальні засоби тощо).

Профілактика та протиепідемічні заходи. Гарячка Ласса відноситься до групи захворювань, які вимагають проведення протиепідемічних заходів, передбачених Міжнародними санітарними правилами. При виникненні випадку захворювання обов'язковим є негайна (протягом 24 годин) інформація штаб-квартири ВООЗ та сусідніх країн. Для транспортування хворих, по можливості, повинні використовуватися індивідуальні ізолятори. Хворий підлягає обов'язковій індивідуальній ізоляції в герметичний бокс типу Мельцера з відключеною витяжною вентиляцією. Медперсонал, який виділяється для надання допомоги хворому, повинен використовувати в роботі захисний одяг, респіратори,

гумові рукавички та інші засоби. Обов'язкова ретельна поточна і заключна дезінфекція.

В ендемічних зонах проводяться дератизаційні заходи (особливо в ареалах розселення багатососкових пацюків).

Специфічна профілактика не розроблена. Екстрена профілактика не проводиться. Контактних осіб госпіталізують в ізолятори. Переконливих даних на користь застосування рибавіріну для постекспозиційної профілактики гарячки Ласса згідно ВООЗ немає. За людьми, які контактували з хворими на гарячку Ласса, проводять спостереження впродовж 17 днів (максимальний термін інкубації).

Жовта гарячка

Історичні відомості про жовту гарячку. Жовта гарячка (ЖГ) відома в Африці з 18 століття. Звідти, очевидно, вона була завезена в країни Європи та Америки внаслідок рабовласницької торгівлі між цими континентами.

У Західній півкулі перша зареєстрована епідемія захворювання відбулася на півострові Юкатан (Мексика) в 1648 р. Протягом 18 та 19 ст. спалахи жовтої гарячки реєструвались в Південній та Центральній Америці, а також портових містах. На той час джерелом інфекції помилково вважали хвороботворні «міазми». Вперше вчений К. Фінлей запідозрив, що захворювання поширюють комарі (наприкінці 1800-х).

Військовий лікар У.Рід підтвердив, що збудника жовтої гарячки людині передають комарі. У 1927 р. англійський професор А. Стокс в Гані (Африка), вперше виділив вірус з крові 27-річного хворого, при цьому слід зазначити, що вчений заразився через укуси комара й помер від жовтої гарячки.

У 1930-х роках М. Тейлер з колегами отримав штам вірусу, названий 17D, який не спричиняв хворобу у мавп і людей, але залишався високо імуногенним. В подальшому це допомогло створити вакцину для профілактики жовтої гарячки. У 1951 р. М. Тейлер за ці дослідження отримав Нобелівську премію.

На жаль, ліквідація жовтої гарячки виявилася неможливою, оскільки ця гарячка є зоонозним захворюванням, що підтримується комарами та приматами в джунглях, тому єдиним захистом є проведення щеплення в ендемічних регіонах.

Згідно з даними Центру з контролю і профілактики захворювань (СДДС), з 1970 по 2016 роки зареєстровано 7 завезених випадків у країни Європейського регіону (Франція, Нідерланди, Іспанія, Швейцарія, Німеччина, Бельгія), переважно із країн Західної Африки.

У 2017–2018 рр. реєструвалися завезені випадки жовтої гарячки із Бразилії у нещеплених міжнародних подорожуючих у Франції, Нідерландах, Румунії, Швейцарії, Німеччині, Аргентині.

На сьогодні найбільш незадовільна епідемічна ситуація (продовжують реєструвати епідемічні спалахи) у Бразилії, Нігерії, Анголі.

За останні два десятиріччя у світі спостерігається збільшення випадків захворювань на жовту гарячку. Експерти пов'язують цей факт зі зниженням імунітету до цієї хвороби, вирубкою лісів, урбанізацією, міграцією населення та зміною клімату.

Етіологія. Збудник – арбовірус антигенної групи В *Viscerophylus tropicus*, відноситься до родини *Togaviridae*, роду *Flavivirus* (лат. *flavus* – жовтий). Окрім жовтої гарячки віруси з цього роду спричиняють інші хвороби людей та тварин, зокрема гарячку Денге, японський кліщовий енцефаліт, гарячку Західного Нілу. Він РНК-вмісний, діаметром 17-25 нм, культивується на курячих ембріонах і культурах тканин. Патогенний для мавп, білих мишей. Розрізняють кілька анатропних або нейротропних штамів вірусу. Збудник стійкий до висушування і заморожування (зберігається більше року), дії 50% розчину гліцерину, але швидко інактивується при високій температурі, під дією звичайних концентрацій хлорвмісних дезінфектантів, ефіру, формаліну. Встановлено, що тривале культивування вірусу в лабораторних умовах призводить до виникнення авірулентних, але імуногенних штамів (17-Д). Це створило базу для отримання вакцини (Teilor, 1930).

Епідеміологія. Розрізняють два епідеміологічних типи жовтої гарячки – сільський або джунглевий, ендемічний (первинний, зоонозний) і міський або епідемічний (вторинний, антропонозний).

Резервуаром збудників у природних вогнищах (джунглях) є мавпи, можливо їжаки, сумчасті, гризуни, у яких інфекція може мати латентний перебіг.

Переносниками збудників у таких вогнищах є комарі *Aedes symptoni*, *Aedes africanus*, які нападають на людей, як правило, при проникненні їх у джунглі, роботах на плантаціях тощо. Захворюваність носить переважно спорадичний характер.

Найбільш сприйнятливі діти і особи молодого віку. Дорослі після багаторазового зараження стають, як правило, резистентними до розвитку захворювання.

Джерелом збудників у міських вогнищах є хворі на жовту гарячку люди (в останній день інкубації і перші три дні хвороби). Незважаючи на наявність вірусу в крові та тілесних секретах під час гострої інфекції, флавівірусні інфекції не є контагіозними (тобто не передаються безпосередньо від людини до людини). Тому наявність резервуарів збудника та високий рівень популяцій вектора є необхідними передумовами для спалахів та епідемій. Передача вірусів від хворої до здорової людини відбувається переважно при укусах комарами *Aedes aegypti* (Африка) і *Haemagogus* (Америка). Тривалість заразності інфікованого комара від 3 до 30 днів.

Захворюваність у антропонозних вогнищах набуває переважно епідемічного характеру з високою летальністю.

Після перенесеної хвороби залишається стійкий життєвий імунітет.

Підвищення рівня захворюваності на жовту гарячку спостерігається після сезону тропічних злив, коли відмічається надзвичайно активне розмноження комарів навіть у найменших водоймах і резервуарах.

В Україні комарів роду *Aedes aegypti* немає, що робить неможливим природне поширення жовтої гарячки, однак сучасним авіаційним транспортом можливе завезення з тропічних зон не тільки хворих на жовту гарячку, але і заражених вірусом переносників, що вимагає дотримання в аеропортах суворих протиепідемічних заходів.

У минулому спустошливі епідемії міської жовтої гарячки відбувалися в Європі, Африці, Південній, Центральній та навіть Північній Америці. За відсутності лісового циклу передачі, вдосконалення та реалізації санітарногігієнічних норм і програм боротьби з комарами, міські епідемії жовтої гарячки припинилися.

Жовта гарячка у мандрівників.

Вірус жовтої гарячки становить значну загрозу для невакцинованих мандрівників в ендемічних зонах.

Ризик інфікування залежить від стану вакцинації, місця призначення туру, сезону, тривалості візиту та активності подорожуючого, дотримання профілактики.

На сьогодні міжнародні подорожі підвищують можливість ввезення та поширення жовтої гарячки у нові райони, в яких є *Ae. aegypti*, які становлять потенційну небезпеку для частин Азії, Австралії, Європи та Північної Америки.

Патогенез і патологічна анатомія.

Вхідні ворота для збудників – шкіра в місці укусу комара, рідко – слизові оболонки (при аерогенному зараженні). Вірус швидко заноситься лімфогенним шляхом в клітини системи моноклеарних фагоцитів, де відбувається його репродукція (фаза інкубації). Через кілька днів вірус проникає в кров, настає фаза вірусемії тривалістю 3-5 днів. Гематогенним шляхом збудник заноситься в різні органи, перш за все в печінку, нирки, селезінку, кістковий мозок, лімфатичні вузли, викликаючи їх ураження (фаза поліорганної патології).

Ураження судин призводить до виникнення тромбогеморагічного синдрому, що проявляється численними крововиливами в різні органи. Найбільші зміни виникають у паренхіматозних органах. Печінка збільшена, відмічаються невеликі вогнища некрозу в перисинусоїдних просторах – вогнищеві гомогенні еозинофільні тільця Каунсільмена,

жирова дегенерація гепатоцитів у центральних зонах печінкових дольок. Все це призводить до появи жовтяниці, звідки і назва хвороби.

При ураженні нейротропними штамами вірусу в мозку знаходять навколосудинні інфільтрати і крововиливи та інші прояви енцефаліту. В нирках відмічають набряк, крововиливи, некроз каналців.

Аналогічні зміни знаходять і в селезінці, міокарді, лімфатичних вузлах.

Клініка. Тривалість інкубаційного періоду 3-6 днів. Виділяють три стадії хвороби:

- початкова або гарячкова (стадія гіперемії);
- стадія ремісії (нерідко відсутня при тяжкому перебігу);
- реактивна стадія (стадія венозного стазу).

Розрізняють легкі (як правило, серед жителів ендемічних регіонів), середньої тяжкості, тяжкі та блискавичні форми хвороби.

Хвороба починається гостро, нерідко раптово з появи сильного ознобу, інтенсивного головного болю, більше в потиличній ділянці, болю в попереку, спині, кінцівках, швидкого підвищення температури до 39-40 С і вище. Різко погіршується апетит. Виникають гіперемія та одутлість обличчя, набряк повік, ін'єкція судин склер і кон'юнктив ("амарильна маска"), виражена тахікардія (до 100-130 скорочень на хвилину) при нормальному або дещо підвищеному артеріальному тиску, нерідко збудження, марення. На другий день стан хворого погіршується ще більше, приєднуються сильна спрага, нудота, багаторазове блювання спочатку слизом, потім жовчу. Язик стає сухим, краї його і слизова порожнини рота гіперемійовані, з рота відчувається характерний запах м'ясної крамниці (симптом Феррарі). На 3-4-й день може з'являтися ціаноз, іноді жовтяниця, домішки крові в блювотинні. У деяких випадках хворий може померти уже на 2-3-й день хвороби, до розвитку жовтяниці.

На 4-5-й день настає вдаване благополуччя тривалістю від кількох годин до 2 діб: самопочуття хворого покращується, температура тіла

знижується до субфебрильної, зникають головний біль і міалгії, покращуються сон і апетит. При легкому перебігу ця стадія ремісії може переходити в період реконвалесценції, однак часто після неї наступає стадія венозного стазу: знову підвищується температура, прогресивно погіршується загальний стан, наростають загальна слабкість, прояви геморагічного синдрому (багаторазове блювання кривавими масами, дьогтьоподібні випорожнення, носові, маткові кровотечі, численні, різні за розмірами геморагії на шкірі і слизових оболонках). Гіперемія обличчя змінюється його блідістю з ціанозом, виникає або посилюється жовтяничність склер та шкіри. Тахікардія, як правило, змінюється на брадикардію (симптом Фаже), характерна різка гіпотонія (колапс, інфекційно-токсичний шок). Значно збільшується в розмірах і стає болючою печінка, збільшується і селезінка. Виділення сечі різко зменшується, виникають олігурія або анурія, протеїнурія, гематурія, циліндрурія.

В тяжких випадках виникають прояви токсичного енцефаліту: психомоторне збудження, марення, порушення свідомості, нерідко з підвищенням внутрішньочерепного тиску, білково-клітинною дисоціацією, позитивними глобуліновими реакціями в лікворі.

Смерть настає найчастіше в цій стадії на 6-9-й день хвороби внаслідок розвитку інфекційно-токсичного шоку, гострої ниркової або нирково-печінкової недостатності. Летальність коливається від 5 до 25%, але може досягати навіть 60% при тяжких епідеміях.

Ускладнення. Можливі масивні кровотечі, уремія, пневмонія, міокардит, тромбофлебіти, гангрена кінцівок, гнійний паротит та ін.

Діагностика. Діагноз ставиться з врахуванням характерних клінічних і епідеміологічних даних: гострого початку хвороби, двохвильової гарячки, характерного вигляду хворого ("амарильної маски"), своєрідного запаху з рота, поєднання жовтяниці і вираженого геморагічного синдрому, тахікардії з наступним виникненням різкої брадикардії і гіпотонії,

збільшення і болючості печінки, збільшення селезінки, ознак ураження нирок, змін з боку крові і сечі, перебування в ендемічних зонах за останні 10 днів до захворювання при відсутності вакцинації.

В крові – лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, відносний лімфоцитоз, підвищення ШОЕ, гіпербілірубінемія, гіперазотемія, підвищення активності АлАТ.

У сечі – білірубін, уробілін, багато альбуміну, еритроцити, лейкоцити, циліндри.

У випадку розвитку ДВЗ-синдрому – відповідні зміни системи згортання крові (низький рівень фібриногену, інших факторів згортання крові, поява продуктів розпаду фібриногену, позитивні етаноловий та β -нафтоловий тести).

Специфічна діагностика. Для верифікації діагнозу впродовж 5 днів з моменту появи симптомів (фаза вірусемії) використовують полімеразну ланцюгову реакцію зі зворотною транскрипцією (ЗТ-ПЛР). Якщо результат аналізу негативний, необхідно взяти зразок крові після фази вірусемії для проведення серологічного аналізу. Зразки крові, взяті між 5-м і 7-м днем (виявлення вірусної РНК можливе до 7 днів з моменту появи симптомів) доцільно досліджувати за допомогою ЗТ-ПЛР і серологічного методу. Після 5-го дня хвороби (фаза після вірусемії) рекомендовано проведення серологічних досліджень (ELISA) на Ig M. Негативний результат виключає діагноз жовта гарячка. Позитивний результат вказує лише на ймовірність діагнозу, оскільки можлива перехресна реакція з іншими флавівірусами. Тому необхідно паралельно робити серологічні аналізи на інші збудники (наприклад, віруси Зіка, денге або Західного Нілу) залежно від епідеміологічної ситуації у відповідній країні. Якщо результат негативний, підтверджують діагноз жовта гарячка.

Досліджують також зразки парних сироваток, взятих від хворих з інтервалом в один тиждень, на наявність Ig G та проводять реакцію нейтралізації бляшкоутворення вірусів (РНБВ, у зразках парних сироваток

або в одиничному зразку, якщо шукають декілька флавівірусів). РНБВ має вищу специфічність, порівняно з виявленням специфічних Ig M і Ig G, але проводиться лише у спеціалізованих лабораторіях.

Для підтвердження діагнозу жовта гарячка Всесвітня організація охорони здоров'я (2015) рекомендує брати до уваги відсутність даних про щеплення від жовтої гарячки впродовж 30 днів до маніфестації захворювання, а також враховувати один з наведених критеріїв:

- виявлення антитіл Ig M до жовтої гарячки;
- чотирикратне підвищення титрів антитіл Ig M чи Ig G до жовтої гарячки під час порівняння результатів у зразках сироваток у гострій фазі й фазі одужання;
- виявлення специфічних нейтралізуючих антитіл до жовтої гарячки.

Якщо щеплення від жовтої гарячки впродовж 14 днів до маніфестації не проводилося, слід враховувати один з нижче вказаних критеріїв:

- виявлення геному вірусу жовтої гарячки у зразках крові або інших органів методом ПЛР;
- виявлення антигена жовтої гарячки у зразках крові, печінки або інших органів методом імуноферментного аналізу,
- виділення вірусу жовтої гарячки.

Лікування. Обов'язкова госпіталізація хворих в ізольовані палати (бокси), захищені від проникнення комарів, з виділенням окремого інструментарію. Призначається суворий ліжковий режим, вітамінізована, висококалорійна щадна дієта з урахуванням органної патології. Специфічна терапія не розроблена.

У разі підозри на вірусну геморагічну гарячку, поки не буде підтверджено діагноз жовта гарячка, можна застосовувати рибавірин, оскільки препарат помірно ефективний проти інших вірусних геморагічних гарячок – 33 мг/кг внутрішньовенно, доза насичення, далі 16 мг/кг через кожні 6 годин протягом 4 днів, далі 8 мг/кг через кожні 8 годин

протягом 6 днів. Як тільки буде підтверджено діагноз жовта гарячка, його застосування припиняють.

Проводиться патогенетична і симптоматична терапія, яка включає дезінтоксикаційні, протишокові та гемостатичні засоби з урахуванням вираженості того чи іншого синдрому: введення розчинів глюкози 5%, сироваткового альбуміну 10%, неокомпенсану, реополіглюкіну, кортикостероїдів (до 90 мг преднізолону на добу), аскорбінової кислоти, переливання однокрупної плазми або крові (при масивних крововтратах), діуретиків, корекція кислотно-лужної рівноваги. При розвитку гострої ниркової недостатності показано проведення гемодіалізу. Для запобігання виникненню бактеріальних ускладнень рекомендовано призначення антибіотиків широкого спектру дії (за виключенням гепато- і нефротоксичних).

Пацієнтів з поліорганною недостатністю, тяжкими геморагічними ускладненнями і/або резистентною до терапії гіпотензією госпіталізують у відділення інтенсивної терапії. Оскільки чинником термінальних клінічних проявів і смерті є «цитокінова буря», можливе гіпотетичне застосування глюкокортикоїдів і антагоністів цитокінів.

Виписка хворих із стаціонару проводиться за клінічними показаннями.

Профілактика та протиепідемічні заходи. Жовта гарячка включена в групу захворювань, заходи проти яких передбачені Міжнародними санітарними правилами. Про епідемічну ситуацію з жовтої гарячки в різних регіонах ВООЗ щотижня сповіщає всі країни.

Профілактичні заходи включають захист від укусів комарів в ендемічних регіонах (використання репелентів, захист житла відповідними сітками тощо), дезінсекцію, а також проведення специфічної поголовної імунізації населення, яке проживає в ендемічних регіонах або осіб з неендемічних територій за 10 днів до їх виїзду в указані зони. Активна профілактика проводиться живою атенуйованою вакциною 17 Д (рідше

вакциною "Дакар") шляхом одноразового підшкірного її введення по 0,5 мл в розведенні 1:10, про що робиться відповідний запис у міжнародному сертифікаті щеплень. Тривалість імунітету 6 (до 10) років. При необхідності ревакцинація проводиться через 10 років. Не імунізовані особи, що прибули з ендемічних зон, підлягають карантину протягом 9 днів. Міжнародними санітарними правилами передбачена також профілактична дезінсекція транспорту, що прибуває з ендемічних регіонів.

ВООЗ рекомендує щеплення живою атенуйованою вакциною 17D особам (віком ≥ 9 міс.), які подорожують або проживають у регіонах з ризиком зараження жовтою гарячкою. Щеплення необхідно зробити принаймні за 10 днів до подорожі. Обов'язково проводиться вакцинація працівникам профільних лабораторій з групи ризику зараження.

Щеплення проводять підшкірно, однією дозою одноразово, оскільки це забезпечує позитивний імунітет. З 11 липня 2016 року ВООЗ прийняла рішення про виключення повторної вакцинації.

Кому не рекомендовано щеплення від жовтої гарячки:

- діти молодше 9 місяців;
- вагітні жінки (крім випадків спалаху жовтої гарячки й високого ризику інфекції);
- особи з важкими формами алергії на яєчний білок;
- особи з важким імунodefіцитом, пов'язаним з симптоматичним ВІЛ/СНІДом або іншими факторами, а також особи з порушеннями роботи вилочної залози.

У випадку спалаху жовтої гарячки, якщо кількості вакцин недостатньо, ВООЗ рекомендує застосовувати одну п'яту стандартної дози (дробне дозування).

Ряд країн вимагають підтвердження вакцинації для дозволу на в'їзд.

Міжнародне свідоцтво про вакцинацію та профілактику щодо жовтої гарячки вважається дійсним впродовж життя щепленого.

Однак лікарі і мандрівники повинні ознайомлюватися з вимогами до в'їзду у відповідні країни.

Перелік країн — це компіляція ключової інформації для полегшення міжнародних подорожей. Інформація, надана для кожної країни, включає вимоги до вакцинації для міжнародних мандрівників, як це передбачено державами-учасниками Міжнародних медико-санітарних правил (2005) (ММСП), а також рекомендації ВООЗ щодо вакцинації проти жовтої лихоманки, поліомієліту та профілактики малярії. Зі списком країн, де необхідне щеплення проти жовтої лихоманки ви можете ознайомитись на сайті ВООЗ.

Протиепідемічні заходи включають обов'язкову госпіталізацію з індивідуальною ізоляцією хворих у приміщення, захищені від доступу комарів. Медичний персонал під час роботи повинен бути захищений від попадання крові на шкіру і слизові оболонки. Обов'язкове повідомлення ВООЗ (протягом 24 годин) про виникнення випадку захворювання і заходи, які проводяться по ліквідації вогнища і недопущенню виникнення нових випадків. У вогнищі проводять дезінсекцію. При виникненні спалаху жовтої гарячки негайно проводять масову вакцинацію населення.

Геморагічна лихоманка Ебола, або хвороба викликана вірусом Ебола (ХВВЕ)

Хвороба, викликана вірусом Ебола (ХВВЕ), - це важке і часто смертельне захворювання, що спричиняється вірусом Ебола (ВЕ). Спалахи ХВВЕ зазвичай починаються з одного випадку ймовірної зоонозної передачі, за яким слідує передача від людини до людини через прямий контакт або контакт з інфікованими біологічними рідинами чи забрудненими фекаліями. ХВВЕ має високий рівень смертності; вона характеризується лихоманкою, шлунково-кишковими симптомами та синдромом поліорганної дисфункції. Діагностика вимагає поєднання визначення випадку та лабораторних тестів, як правило, ПЛР зі зворотною транскрипцією в реальному часі для виявлення вірусної РНК або швидких діагностичних тестів на основі імуноферментного аналізу для виявлення антигенів вірусу ВЕ. Нещодавні досягнення в дослідженнях медичних контрзаходів призвели до нещодавнього схвалення європейськими та американськими регуляторними органами вакцини, націленої на ХВВЕ. Нові спостереження, отримані під час безпрецедентного спалаху ХВВЕ у Західній Африці у 2013-2016 роках (найбільшого в історії) та спалаху ХВВЕ у Демократичній Республіці Конго, значно покращили розуміння хвороби та вірусної персистенції у тих, хто перехворів. Це дозволило розробити нові стратегії профілактики інфекції та оптимізації клінічного ведення хворих, наслідків гострого перебігу хвороби та задоволення потреб пацієнтів у медичній допомозі.

На сьогоднішній день описано 12 різних філовірусів. Сім філовірусів, які були виявлені у людини, належать або до роду *Ebolavirus* (вірус Бундібугіо, вірус Ебола, вірус Рестон, вірус Судану і вірус Таї Форест) або до роду *Marburgvirus* (вірус Марбург і вірус Равн). Міжнародна класифікація хвороб ВООЗ 10-го перегляду (МКХ-10) визнає дві основні підкатегорії філовірусних захворювань (ФЗ): Хвороба Ебола, спричинена вірусами Бундібугіо, Ебола, Судан або Таї Форест, та хвороба

Марбург, спричинена вірусом Марбург або вірусом Равн. Хвороба, викликана вірусом Ебола (ХВВЕ), визначається як хвороба, викликана тільки вірусом Ебола (ВЕ). Ця підкатегорія філовірусних інфекцій значною мірою ґрунтується на зростаючій кількості доказів молекулярних відмінностей між еболавірусами та марбургвірусами, які можуть впливати на тропність резервуара вірусу-хазяїна, патогенез і фенотип хвороби у випадкових хазяїв-приматів.

З моменту відкриття філовірусів у 1967 році в Африці було зафіксовано 43 спалахи ФЗ (за винятком щонайменше п'яти лабораторно-заражених інфекцій), які були експортовані з Африки. Епідеміологічне визначення спалаху - це один або більше випадків, що перевищують відомий рівень ендемічної поширеності. Наприклад, єдиний випадок інфікування вірусом Таї Форест, зареєстрований у регіоні, де раніше ніколи не повідомлялося про ФЗ (Кот-д'Івуар), все ще вважається спалахом. Усі спалахи ФЗ, за винятком того, що був викликаний вірусом Таї Форест, характеризувалися надзвичайно високими показниками смертності. До 2013 року наймасштабніший спалах, спричинений вірусом Судан, включав 425 випадків і 224 смерті. Таким чином, загальновживаний опис ФЗ був отриманий або в результаті спостереження за невеликими групами пацієнтів у медичних установах, які не були добре обладнані для діагностики, лікування та опису захворювання, або в результаті спостережень за ще меншими вибірками, такими як особи, які були перевезені з Екваторіальної Африки до Європи та США, або які захворіли в Європі чи США після зараження вірусом в іншому місці. За відсутності великої кількості клінічних даних про людей, FVD можна було визначити лише за допомогою експериментальних інфекцій на тваринах.

До 2013 року більшість спалахів ХВВЕ походила з Центральної Африки: Демократичної Республіки Конго, Габону та Республіки Конго. З кінця 2013 до початку 2016 року ВЕ спричинив найбільший на сьогоднішній день спалах, який поширився з Гвінеї в інші країни Західної

Африки, що призвело до 28 652 випадків інфікування людей та 11 325 смертей (Рисунок 1). Місце і масштаби спалаху 2013-2016 років були абсолютно неочікуваними. Як наслідок, місцеві, національні та міжнародні організації виявилися невідповідними до спалаху, спричиненого тим, що до того часу вважалося екзотичним патогеном, який мав незначні наслідки для глобальної системи охорони здоров'я. Після того, як ВООЗ оголосила спалах надзвичайною ситуацією у сфері громадського здоров'я міжнародного рівня, глобальні та місцеві заходи реагування на нього посилювалися. Зрештою, спалах вдалося локалізувати, але він завдав шкоди окремим людям, сім'ям, громадам, системам охорони здоров'я та економіці. У більшості постраждалих країн заходи реагування включали створення відділень для лікування лихоманки Ебола (вірусної хвороби), в яких медичні працівники та вчені-біомедики в контрольованих умовах надавали допомогу великим групам пацієнтів з підозрою на гарячку Ебола або з підтвердженою лихоманкою. Завдяки цьому досвіду вчені змогли краще зрозуміти вірус, який раніше був відомий як потенційний агент біологічної зброї.

Завдяки спостереженням під час спалаху в Західній Африці у 2013-2016 роках і, в обмеженій мірі, під час наступних спалахів у Демократичній Республіці Конго, клініцисти тепер можуть краще описати передбачувані фази розвитку ХВВЕ у людей.

Епідеміологія. З моменту відкриття ХВВЕ в 1976 році в Демократичній Республіці Конго (тоді - Заїр), щонайменше 17 спалахів ГЛВЕ виникли в Габоні, Гвінеї, Республіці Конго або Заїрі/Демократичній Республіці Конго. На 2020 рік було зареєстровано близько 33 604 випадків зараження людей вірусом ХВВЕ, в тому числі 14 742 летальних випадки, хоча цифри дещо відрізняються в різних джерелах.

Більшість спалахів можна простежити до єдиного випадкового потрапляння вірусу ХВВЕ в людську популяцію з невідомого резервуара невідомим шляхом. Згодом вірус передається шляхом прямого, зазвичай

неаерозольного, контакту від людини до людини або контакту з інфікованими тканинами, біологічними рідинами чи зараженими фекаліями.

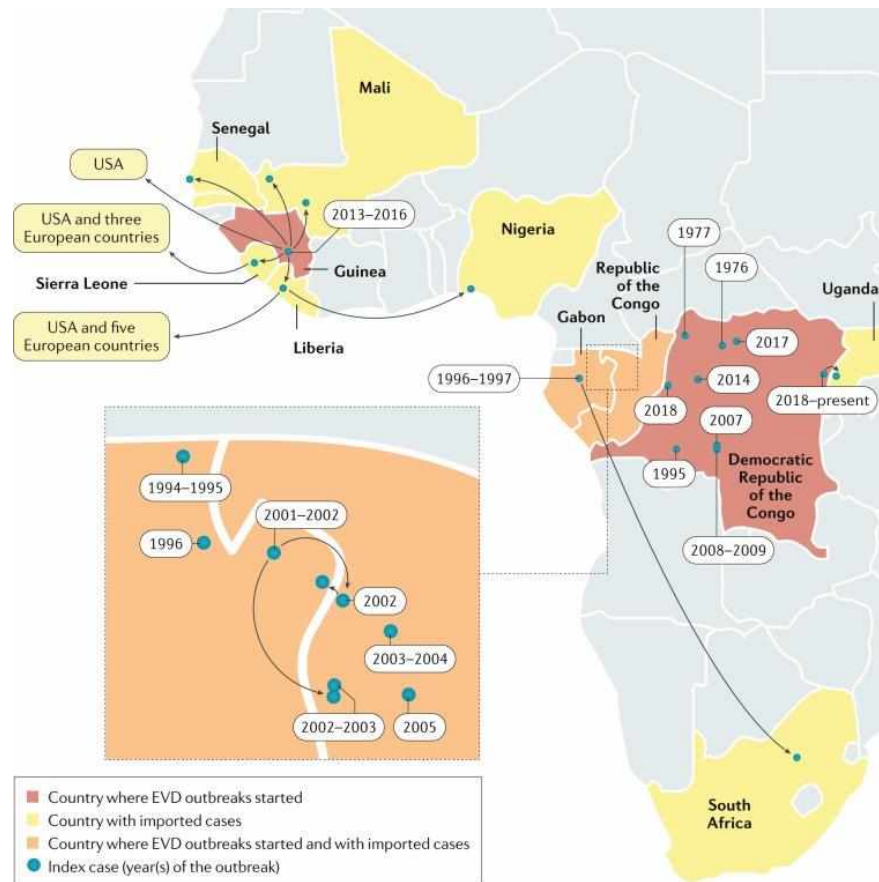


Рисунок 1. Хронологія спалахів ХВВЕ в країнах Африки

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=7223853_41572_2020_147_Fig2_HTML.jpg)

Згідно з історичними даними, вірус, можливо, передавався від свого природного резервуарного хазяїна до людини, спричиняючи захворювання, лише близько 20-30 разів, хоча цілком імовірно, що обмежені спалахи ХВВЕ могли бути проігноровані або про них не повідомлялося. Потенціал зараження індексного випадку і подальшого поширення - на місцевому та глобальному рівнях - оцінювався з урахуванням розподілу видів резервуарів, а також управління, комунікацій, ізоляції, інфраструктури, охорони здоров'я та міжнародних

зв'язків. Ці прогнози мають вирішальне значення для визначення регіонів, які потребують посиленого нагляду. Відстежувати поширення ХВВЕ серед населення після випадку передачі зоонозу може бути складно, особливо якщо не визначено єдиного природного резервуару.

Сильним фактором ризику, пов'язаним з поширенням ВЕ від людини до людини, є контакт з інфікованими біологічними рідинами. Вірус Ебола був виділений з грудного молока, слини, сечі, сперми, спинномозкової рідини та крові та її похідних, а також виявлений в амніотичній рідині, слюзах, мазках зі шкіри та випорожненнях за допомогою методу ПЛР. Хоча РНК ВЕ було виявлено в біологічних рідинах, пов'язаних з хворобою (таких як діарея і блювота), інфекційна небезпека на сьогодні не з'ясована. Догляд за хворим на ХВВЕ вдома або в медичному закладі, а також дотримання традиційних похоронних практик, які передбачають контакт з тілом померлого, суттєво підвищує ризик інфікування. Цей контакт є однією з причин, чому жінки, які традиційно доглядають за хворими в деяких африканських регіонах, можуть мати вищий ризик інфікування ХВВЕ, ніж чоловіки. Під час спалаху ХВВЕ в Західній Африці статевий шлях передачі вірусу був доведений або сильно підозрювався, хоча і рідко зустрічався. Ризик широкомасштабних спалахів у країнах з середнім і високим рівнем доходу залишається відносно низьким.

Демографічні фактори ризику інфікування ВЕ та подальшого розвитку ХВВЕ, такі як вік, стать та етнічна приналежність, недостатньо чітко визначені. На сьогоднішній день не виявлено відмінностей у сприйнятливості зі статтю, але жінки, які доглядають за хворими, можуть мати вищий ризик зараження ВЕ, а захворюваність на ХВВЕ майже лінійно зростає з віком, досягаючи піку у віці 35-44 років. Хоча діти зазвичай становлять непропорційно малу кількість хворих на ХВВЕ, у них коротший інкубаційний період і швидший перебіг хвороби. Діти мають вищий ризик смерті, ніж старші групи населення, причому найвищому

ризик у піддаються діти віком до 5 років. Можливі пояснення низького рівня захворюваності на ХВВЕ серед дітей включають поведінкові фактори, такі як свідоме запобігання контакту з інфікованими особами, а також відмінності у сприйнятливості між віковими групами.

Інфіковані вагітні жінки мають високий ризик викиднів або мертвонароджень, а новонароджені діти інфікованих матерів рідко виживають. Крім того, ВЕ може передаватися трансплацентарно і призводити до загибелі плода через плацентарну недостатність. Передача ВЕ від інфікованих вагітних жінок до їхніх ембріонів чи плодів або від інфікованих матерів до їхніх дітей відбувається часто і асоціюється з підвищеною внутрішньоутробною та неонатальною летальністю. Ризик втрати плоду у жінок, які перехворіли на ХВВЕ і завагітніли після одужання, залишається нез'ясованим; деякі дані свідчать про підвищений ризик порівняно з вихідним рівнем, особливо на ранніх стадіях після одужання. РНК вірусу Ебола було виявлено у високих концентраціях в амніотичній рідині, плаценті, тканинах плода та грудному молоці. Молекулярні дослідження специфічних факторів хазяїна, що впливають на результат інфікування ВЕ в окремих популяціях людей, відсутні.

У відповідь на великі спалахи інфекційних захворювань, таких як менінгіт і жовта лихоманка, у 1998 році Африканське регіональне бюро ВООЗ разом з державами-членами розробило стратегію інтегрованого епіднагляду за хворобами з метою поліпшення епіднагляду за новими і повторно виникаючими хворобами, в тому числі тими, що можуть призвести до виникнення епідемії. Переглянуті керівні принципи організації від 2010 року включають вказівки щодо розробки визначень випадків для рутинного та громадського епіднагляду за такими хворобами. Для ХВВЕ ВООЗ розробила стандартні визначення для насторожених, підозрілих, ймовірних і підтверджених випадків в контексті рутинного і громадського епіднагляду.

1. Випадки, що вважаються насторожливими (спостереження на рівні громади):

- Захворювання з початком лихоманки та відсутністю відповіді на лікування звичайних причин лихоманки в даній місцевості; АБО
- Принаймні одна з наступних ознак: кровотеча, кривава діарея, кров у сечі; АБО
- Будь-яка раптова смерть

2. Випадки, що вважаються підозрілими та підтвердженими (рутинний епіднагляд):

- Підозрілий випадок – захворювання з підвищенням температури і відсутністю відповіді на лікування звичайних причин підвищення температури в даній місцевості, а також принаймні з однією з наступних ознак: кривава діарея, кровотеча з ясен, кровотеча в шкіру (пурпура), а також кровотеча в очі і сечу.
- Підтверджений випадок – підозрілий випадок з лабораторним підтвердженням (позитивний результат на антитіла IgM, позитивний результат ПЛР або виділення вірусу).

3. Випадок, що вважається підозрілим на ХВВЕ (для використання мобільними бригадами допомоги, медичними пунктами та центрами охорони здоров'я):

- Будь-яка особа, жива чи мертва, яка страждає або перенесла раптовий приступ високої температури і контактувала з особою з підозрою, ймовірним або підтвердженим діагнозом ВЕ або з мертвою чи хворою твариною; АБО
- Будь-яка особа з раптовим підвищенням температури та принаймні трьома з наступних симптомів: головний біль, млявість, анорексія або втрата апетиту, біль у м'язах або суглобах, біль у шлунку, утруднене ковтання, блювота, утруднене дихання, діарея, гикавка; АБО

- Будь-яка людина з незрозумілою кровотечею; АБО
- Будь-яка раптова, незрозуміла смерть

4. Випадок, що вважається ймовірним (виключно для використання лікарнями та групами епіднагляду):

- Будь-який пацієнт з підозрою на ХВВЕ, оглянутий лікарем; АБО
- Будь-який померлий пацієнт з підозрою на ХВВЕ (у якого не вдалося зібрати зразки для лабораторного підтвердження), який має епідеміологічний зв'язок з пацієнтом з підтвердженим діагнозом ХВВЕ

5. Випадок, що вважається лабораторно підтвердженим (виключно для використання лікарнями та групами епіднагляду):

- Будь-який пацієнт з підозрою або ймовірним діагнозом ХВВЕ з позитивним лабораторним результатом. Для лабораторного підтвердження у пацієнта має бути позитивний результат на антиген вірусу або шляхом виявлення РНК вірусу за допомогою ПЛР зі зворотною транскрипцією, або шляхом виявлення антитіл класу IgM, спрямованих проти ВЕ.

Ці стандартні визначення випадків використовуються органами охорони здоров'я для оптимізації епіднагляду та оповіщення про ХВВЕ, особливо до виявлення спалаху.

Оскільки на початку спалаху до закладів охорони здоров'я звертається все більша кількість пацієнтів з підозрою на ХВВЕ, визначення випадків уточнюються зі стандартних визначень випадків у сфері громадського здоров'я, щоб відобразити клінічні та епідеміологічні особливості, пов'язані з конкретним контекстом спалаху. Надійне визначення випадку та точне підтверджувальне тестування є ключовими для забезпечення ефективної ідентифікації осіб з підозрою на інфекцію, спричинену ХВВЕ, та їхньої ізоляції після госпіталізації до інфекційного стаціонару для підтвердження діагнозу та лікування. Важливо, щоб час скринінгу пацієнтів був мінімальним, щоб обмежити контакт

неінфікованих осіб, включаючи персонал інфекційної лікарні, з потенційно інфікованими особами. У межах групи швидкої медичної допомоги пацієнти з підозрою на інфекцію, спричинену ХВВЕ, можуть бути додатково відокремлені, виходячи з ймовірності інфікування ХВВЕ або ризику інфікування, щоб уникнути внутрішньолікарняного інфікування в межах групи швидкої медичної допомоги.

Незважаючи на вдосконалення, визначення випадків рідко бувають на 100% чутливими або специфічними, а спроби оптимізувати одне з них відбуваються за рахунок іншого. Визначення випадку з низькою чутливістю буде помилково позначати справжніх ВЕ-позитивних осіб як ВЕ-негативних, що призводить до підвищеного ризику виписки ВЕ-інфікованих осіб назад у громаду, де передача ВЕ може бути відновлена. Особливо в умовах низького рівня захворюваності на ХВВЕ в громаді, чутливість визначення випадку повинна бути максимальною. І навпаки, визначення випадку з низькою специфічністю може призвести до помилкової класифікації справжніх ВЕ-негативних осіб як ВЕ-позитивних. Такі особи можуть бути госпіталізовані до інфекційної лікарні з підозрою на ХВВЕ, що наражає їх на підвищений ризик контакту з ВЕ та внутрішньолікарняного інфікування, особливо коли ймовірність того, що інші пацієнти з підозрою на ХВВЕ можуть бути ВЕ-позитивними, є високою. Таким чином, у громаді з високим рівнем захворюваності на ХВВЕ підвищена специфічність у визначенні випадків ХВВЕ може мати вирішальне значення.

Патогенез. З'ясування механізмів, що визначають результат взаємодії хазяїна та філовірусу, завжди було складним завданням. У людей результат можна було співвіднести лише з дуже обмеженою кількістю клінічних даних, що надавали обмежену кількість інформації. Поточні аналізи зразків, отриманих під час спалаху в Західній Африці в 2013-2016 роках, використовують системний підхід для розуміння наслідків для організму хазяїна, хоча ці дослідження перебувають ще на ранній стадії.

Дослідження *in vitro* надали цінну інформацію щодо молекулярного патогенезу. В них використовувалися складні різноманітні віруси, клітини хазяїна та експериментальні умови. Відповідно, єдиної, уніфікованої картини взаємодії хазяїна і філовірусу не існує. Замість цього, з «клаптикової» компіляції різних і складних спостережень, ключові аспекти захворювання у людини залишаються невідомими.

Клінічні прояви. Загально прийнятою тривалістю інкубаційного періоду ХВВЕ є 14-21 день. З огляду на труднощі з визначенням джерела контакту та шляху інфікування у більшості пацієнтів, даних, які б достовірно визначали час від моменту контакту до появи симптомів, небагато. Найбільш переконливі дані отримані в ситуаціях, що характеризуються єдиною подією контакту. Аналіз усіх опублікованих даних щодо впливу вірусу на людину показав, що середній інкубаційний період ХВВЕ становить $6,22 \pm 1,57$ дня для всіх шляхів зараження, $5,85 \pm 1,42$ дня для перкутанного контакту і $7,34 \pm 1,35$ дня для контакту між людьми або контакту з інфікованими тваринами. Рідко описані випадки безсимптомного або малосимптомного інфікування осіб без відомих клінічних проявів ХВВЕ. Дослідження побутових контактів осіб, виписаних з інфекційних лікарень у Сьєрра-Леоне, показало, що хоча 47,6% контактів мали високоризикований рівень контакту (прямий контакт з трупом, біологічними рідинами або пацієнтом з кровотечею, діареєю або блювотою), тест на виявлення анти-Ebola virus IgG у зразках ротової рідини виявився позитивним лише у 12,0% контактів. Загалом пацієнти з ХВВЕ мають передбачуваний клінічний перебіг.

На ранній стадії інфікування (1-3-й день після початку захворювання) у пацієнтів спостерігається неспецифічний гарячковий стан (симптоми можуть включати анорексію, артралгію, головний біль, нездужання, міалгію та висип), який прогресує протягом першого тижня до тяжких шлунково-кишкових симптомів та ознак (нудота, блювота та діарея з великим об'ємом випорожнень). Під час спалаху

західноафриканської гарячки 2013-2016 років серед найпоширеніших клінічних проявів були втома, анорексія, біль у животі, діарея, блювота, лихоманка та міалгія.

Зі збільшенням вірусного навантаження, як правило, зростає і тяжкість клінічних проявів ХВВЕ. Початок вираженої віремії та прояву клінічних ознак і симптомів у більшості пацієнтів відбувається через 6-10 днів після контакту. Пізніше, протягом першого тижня хвороби після початку захворювання, у пацієнтів може спостерігатися стійка лихоманка, підвищена втрата рідини через шлунково-кишковий тракт і гіпотензія внаслідок зневоднення і, в незначній мірі, ураження кровоносних судин. Також спостерігається рабдоміоліз (розпад м'язів, що призводить до вивільнення вмісту мертвих міофібрил у кровообіг). Хоча ХВВЕ досі часто називають «вірусною геморагічною лихоманкою», цей термін не рекомендується, оскільки не всі пацієнти мають явні прояви кровотечі, а лихоманка не завжди присутня. Однак, як свідчать спостереження ранньої дисемінованої коагулопатії з подальшою гіперкоагуляцією у відновлювальному періоді, гематологічні порушення можуть бути більш поширеними і складними, ніж вважалося раніше. Під час термінальної фази (7-12-й день після початку захворювання) гіпоперфузія тканин і ураження судин, часто в поєднанні з нерегульованим запаленням, призводять до синдрому поліорганної дисфункції та/або ушкодження, включаючи гостре пошкодження нирок. Про ураження нирок свідчать олігурія або анурія та порушення рівня електролітів, зокрема калію та натрію. У частини пацієнтів розвиваються прояви з боку центральної нервової системи та енцефалопатія. Хоча може бути задіяно кілька основних причин, РНК вірусу Ебола була виявлена в спинномозковій рідині пацієнтів з ХВВЕ, що дозволяє припустити, що менінгоенцефаліт може бути безпосередньо викликаний ураженням вірусом.

У людей жоден спалах ХВВЕ, включаючи більше ніж один випадок, ніколи не призводив до 100% летальності. Дані, отримані під час спалаху

ХВВЕ в Західній Африці в 2013-2016 роках, показують, що вірусне навантаження або порогове значення циклів зворотньої кількісної ПЛР, вік і ознаки органної дисфункції, найбільш надійно прогнозують результат. Порогове значення циклу - це кількість циклів ампліфікації ПЛР, необхідних для виявлення вірусної РНК вище фонового порогу. Поріг циклу не може бути універсально пов'язаний з відповідною кількістю копій вірусного геному на мілілітр крові, оскільки він залежить від конкретних умов експерименту. Однак низьке значення означає, що вірусна РНК може бути виявлена за короткий проміжок часу, що свідчить про високе вірусне навантаження, тоді як високе значення асоціюється з низьким вірусним навантаженням. Наприклад, дані, отримані під час дослідження в Сьєрра-Леоне, свідчать про несприятливий прогноз для пацієнтів з вірусним навантаженням >10 мільйонів геномних копій на мілілітр крові. Середнє початкове вірусне навантаження в цій інфекційній лікарні знизилося протягом спалаху, як і показник летальності, хоча таке зниження відбувалося в умовах дії численних факторів.

Інші фактори ризику, які спорадично були пов'язані з летальним результатом, включають вік ≥ 45 років, лихоманку $>38^{\circ}\text{C}$, слабкість, запаморочення, діарею, кон'юнктивіт, утруднене дихання або ковтання, сплутаність свідомості або дезорієнтацію, кому, геморагічні ознаки та лабораторні ознаки пошкодження гепатоцелюлярної системи (наприклад, підвищена концентрація АЛТ та АСТ у крові) та порушення функції нирок (наприклад, підвищена концентрація сечовини крові та креатиніну). Ці фактори ризику є сукупним переліком з декількох окремих когорт під час одного спалаху; однак у різних когортах були виявлені різні асоціації, частково через те, що одні й ті самі фактори не вимірювалися в усіх когортах. Підвищення загальної летальності також спостерігалось у пацієнтів, коінфікованих *Plasmodium falciparum* (збудником тропічної малярії) і, можливо, плазмодіями інших видів.

Діагностика. У тропічних регіонах, де численні гарячкові захворювання можуть імітувати перебіг ХВВЕ, важливим питанням є тестування на паразитарні (наприклад, *Plasmodium* spp.), вірусні (наприклад, вірус Ласса) та бактеріальні (наприклад, *Salmonella Typhi*) захворювання або емпіричне лікування. Враховуючи частоту ко-інфекції з *Plasmodium* spp., етіологічними збудниками малярії, всі пацієнти повинні проходити швидкі тести на малярію або отримувати емпіричне лікування неускладненої або тяжкої форми малярії.

Належна ізоляція пацієнтів з лабораторно підтвердженим діагнозом ХВВЕ вимагає не тільки оптимізації здатності лікаря швидкої допомоги швидко ідентифікувати пацієнта із захворюванням, яке відповідає визначенню випадку ХВВЕ, але також вимагає точного підтвердження діагнозу ХВВЕ за допомогою легкодоступних лабораторних тестів. До недавнього часу польова діагностика ХВВЕ під час спалаху покладалася в основному на аналізи ПЛР в режимі реального часу. Хоча ПЛР-тести є точними, такі фактори, як вартість, час на обробку (включаючи час транспортування зразків), доступність та необхідний рівень кваліфікації оператора, сприяли затримкам у наданні швидких результатів під час спалаху ХВВЕ у Західній Африці у 2013-2016 роках. Скорочення часу на встановлення діагнозу, що включає заходи з виявлення пацієнтів до появи симптомів, може мати значний вплив на динаміку передачі під час спалаху. За оцінками одного з моделювань, при скороченні середнього часу до встановлення діагнозу за допомогою ПЛР з 5 днів до 1 дня з подальшою їх ізоляцією, у 60% пацієнтів інфікованих ХВВЕ, рівень вірусної атаки (частка людей з групи ризику інфікування, які заразилися) знизиться з 80% до майже 0%. Як наслідок, у листопаді 2014 року ВООЗ закликала до «швидких, чутливих, безпечних і простих діагностичних тестів на ХВВЕ».

З того часу було розроблено кілька діагностичних тестів, які варіюються від ручних аналізаторів бокового потоку до лабораторних

технологій на основі ПЛР, деякі з яких були оцінені та використані в польових умовах. Для оцінки впливу на динаміку передачі ВЕ і ХВВЕ різних діагностичних стратегій, які включали або не включали впровадження нових швидких діагностичних тестів (ШДТ) у різних сценаріях, було використано математичну модель. Стратегія, яка поєднувала нові ШДТ з підтверджувальним ПЛР-тестуванням, була визнана кращою, ніж використання лише ПЛР-аналізів або ШДТ, і призвела б до скорочення масштабів спалаху на третину. Чи впливає поєднання ШДТ з ПЛР на кількість хибнопозитивних і хибнонегативних результатів, ще належить з'ясувати. Слід зазначити, що в цій моделі передбачалося, що характеристики продуктивності ШДТ поступаються у точності ПЛР-тестів для діагностики ХВВЕ. Однак, з вдосконаленням ШДТ, вони можуть замінити ПЛР-тести і змінити динаміку передачі під час майбутніх спалахів. Відповідно, медичні працівники потребують навчання щодо використання ШДТ та точного зчитування результатів у засобах індивідуального захисту (ЗІЗ). До тих пір, поки ШДТ для виявлення інфекції, спричиненої ВЕ, не будуть вдосконалені і не пройдуть відповідну валідацію в передбачуваних умовах застосування, їх не слід використовувати за межами відомих спалахів з низькою вірогідністю попереднього тестування через підвищений ризик хибнопозитивних результатів.

Важливо, що перед вибором конкретного діагностичного тесту необхідно враховувати тяжкість захворювання, гостроту перебігу хвороби та матеріал для дослідження. Загалом, кров є найкращим матеріалом для дослідження у живих пацієнтів, тоді як мазки з ротоглотки корисні для посмертної діагностики. Діагностичним тестом вибору у гостро хворої людини з підозрою на ХВВЕ є ПЛР-аналіз зразка крові, спрямований на виявлення одного або декількох генів ВЕ. У контексті спалаху, що триває в Демократичній Республіці Конго, діагностика покладається на метод *Serheid Gene Xpert*, яка націлена на гліко- та нуклеопротейни ВЕ. Завдяки

широкому використанню однієї і тієї ж платформи в декількох польових лабораторіях в Демократичній Республіці Конго полегшується порівняння між пацієнтами і зразками. Незалежно від методу, загальний принцип полягає в тому, що діагностична стратегія спрямована лише на один ген ВЕ, потребує повторення для підтвердження, тоді як стратегії, що використовують дві мішені, не потребують повторення. У безсимптомних або малосимптомних ВЕ-інфікованих людей титри вірусемії можуть не визначатися за допомогою ПЛР-аналізу, але, як правило, через 3 тижні після інфікування у них виявляються IgG та IgM. У цьому випадку показано проведення відповідного серологічного тестування для підтвердження наявності антитіл класу IgG до ХВВЕ.

Лікування та ведення хворих на ХВВЕ

Хоча жоден національний чи регіональний регуляторний орган ще не схвалив використання жодного лікарського засобу для лікування ХВВЕ, багато експериментальних терапевтичних агентів були оцінені на тваринних моделях. Одночасно з цим, під час спалаху ХВВЕ у Західній Африці у 2013-2016 роках ці препарати вводилися окремим пацієнтам (наприклад, FX06, пептид на основі фібрину для лікування судинних уражень) в рамках дозволу на екстрене використання за життєвими показниками (тимчасовий дозвіл на використання незатверджених лікарських засобів у надзвичайних ситуаціях у сфері охорони здоров'я), а отже, жодних науково обґрунтованих висновків щодо їхньої ефективності не було зроблено. На додаток до цих нескоординованих зусиль, під час того ж спалаху було проведено кілька нерандомізованих клінічних досліджень і одне рандомізоване контрольоване дослідження.

Результати проведеного в Гвінеї одномоментного дослідження з оцінки інгібітору вірусної РНК-полімерази фавіпіравіру не дозволили зробити висновки про його ефективність. Однак у пацієнтів з низьким вірусним навантаженням (порогові значення півню ВЕ РНК за допомогою ПЛР ≥ 20 циклів), які отримували фавіпіравір, спостерігалася незначна

тенденція до покращення показників летальності порівняно з історичними даними.

Наразі існує два препарати, схвалені FDA для лікування гарячки Ебола, спричиненої вірусом Ебола (штам Заїр), у дорослих та дітей. Перший препарат, схвалений у жовтні 2020 року, Inmazeb, являє собою комбінацію трьох моноклональних антитіл. Другий препарат, Ebanga, являє собою одне моноклональне антитіло і був схвалений у грудні 2020 року. Моноклональні антитіла - це білки, вироблені в лабораторії або іншому виробничому приміщенні, які діють як природні антитіла, зупиняючи реплікацію мікробів, таких як вірус, після того, як вони інфікували людину. Ці специфічні моноклональні антитіла зв'язуються з частиною поверхні вірусу Ебола, яка називається глікопротеїном, що запобігає проникненню вірусу в клітини людини.

Обидва ці методи лікування, разом з двома іншими, були оцінені в рандомізованому контрольованому дослідженні під час спалаху лихоманки Ебола в Демократичній Республіці Конго у 2018-2020 роках. Загальна виживаність була значно вищою у пацієнтів, які отримували будь-який з двох методів лікування, схвалених FDA. Ані Інмазеб, ані Ебанга не оцінювалися на предмет ефективності проти інших видів вірусів, окрім заїрського штаму.

Агресивна підтримуюча терапія включає відповідне внутрішньовенне введення кристалоїдних розчинів (за необхідності, з вазопресорами) щоб запобігти розвитку у пацієнтів з ХВБЕ гіповолемічного шоку внаслідок ДВЗ-синдрому та/або септичного шоку. На ранніх стадіях захворювання, коли пацієнт перебуває на амбулаторному лікуванні і може їсти і пити без нудоти і надмірного блювання, можна призначати пероральні регідратаційні розчини для поповнення втрат рідини. Раннє встановлення внутрішньовенного доступу має вирішальне значення для введення збалансованих кристалоїдних розчинів (наприклад, Рінгера лактату), оскільки стан пацієнта може різко погіршитися, а

наявність нудоти, блювання, астенії (слабкості) унеможливлюють адекватне пероральне вживання рідини. Під час спалаху ХВВЕ в Західній Африці у 2013-2016 роках центральні венозні катетери забезпечили кращу оптимізацію рідини, ніж периферичні катетери. Однак в умовах обмежених ресурсів встановлення периферійного внутрішньовенного доступу часто є більш обґрунтованим, ніж встановлення центрального доступу.

Коли хвороба прогресує до більш тяжких стадій (пікова фаза), переважають підвищені втрати рідини з шлунково-кишкового тракту (секреторна фаза). Пацієнти з ХВВЕ можуть виділяти велику кількість блювотних мас і випорожнень. Повідомлялося про об'єми випорожнень 5-10 л на добу, що призводить до значних втрат рідини та електролітів. Контроль за балансом рідини є важливим аспектом допомоги і може здійснюватися з використанням фізичних та фармакологічних методів. Протиблювотні препарати (наприклад, метоклопрамід і ондансетрон) використовуються для контролю нудоти і блювання. Також для зменшення частоти діареї застосовували протидіарейні засоби (наприклад, лоперамід). З огляду на потенційні небажані явища, такі як кишковий ілеус (тобто параліч кишечника, який може призвести до непрохідності), співвідношення ризику та користі від застосування лоперамиду при запальній діареї, пов'язаній з ХВВЕ, є невизначеним. Прикладами фізичних засобів контролю, що використовуються в лікарні, є клізموприймачі, приліжкові туалети та системи управління фекаліями (тимчасові пристрої для утримання, що складаються з ректального катетера та пакета для збору) для пацієнтів, які не перебувають на стаціонарному лікуванні.

Хоча первинні респіраторні ураження, пов'язані з ХВВЕ, зустрічається рідко, пацієнти з респіраторними ознаками (наприклад, задишкою) та гіпоксією можуть потребувати консервативного лікування додатковим киснем, особливо пацієнти з набряком легенів як ятрогенним наслідком агресивного введення рідини. Геморагічні ускладнення можна

лікувати препаратами крові, якщо вони доступні, але лікарі повинні пам'ятати про потенційні гіпо- та гіперкоагуляційні стани. Повідомлялося про тяжкі неврологічні прояви, включаючи менінгіт, енцефаліт, судоми та кому у пацієнтів з гострим перебігом ХВВЕ. Причини енцефалопатії включають зміни життєво важливих показників (гіпоксемія та гіпотензія), метаболічну дисфункцію (гіпоглікемія та порушення електролітного балансу), дисфункцію органів (уремія та печінкова енцефалопатія), а також дисфункцію центральної нервової системи, пов'язану безпосередньо з менінгоенцефалітом, спричиненим ХВВЕ, або з опосередкованим мікро- чи макросудинним інфарктом. У Гвінеї РНК вірусу Ебола було виявлено в спинномозковій рідині чотирьох пацієнтів з клінічними ознаками менінгоенцефаліту під час гострого періоду захворювання. Делірій або ажитация можуть бути ознакою ускладненого перебігу ХВВЕ. Бензодіазепіни або інші доступні седативні препарати можуть знадобитися, щоб пацієнти не завдали шкоди собі, іншим пацієнтам або медичним працівникам. Лихоманку та біль можна лікувати ацетамінофеном.

Профілактика. Загальна стратегія пом'якшення наслідків спалаху ХВВЕ полягає в тому, щоб перервати передачу вірусу від хворих до сприйнятливих осіб у громаді та на внутрішньолікарняному рівні. Ефективне досягнення цього результату залежить від якості вжитих заходів. В ідеалі переривання ланцюга передачі інфекції в громаді можна досягти за допомогою антропологічних і соціологічних заходів; ізоляції осіб з підозрілим, ймовірним або підтвердженим діагнозом ХВВЕ (що включає відстеження контактів і подальше спостереження протягом 21 дня); лікування в умовах інфекційного стаціонару або ізоляторі. Надзвичайну важливість відстеження контактів можна проілюструвати на прикладі спалаху ХВВЕ в Демократичній Республіці Конго. Згідно з математичною моделлю, що оцінює зміни в передачі геморагічної лихоманки, викликаній вірусом Ебола у 12 районах Сьєрра-Леоне з червня

2014 року по лютий 2015 року, введення додаткових ліжко-місць для ізоляції пацієнтів з підозрілими або підтвердженими випадками геморагічної лихоманки теоретично дозволило б запобігти приблизно 56 000 нових випадків захворювання на ХВВЕ. Ризик внутрішньолікарняної передачі можна зменшити шляхом ізоляції пацієнтів з підозрілим, ймовірним або підтвердженим випадком. Ризик внутрішньолікарняної передачі можна зменшити шляхом ізоляції пацієнтів з підозрою, ймовірною або підтвердженою ХВВЕ; використання відповідних ЗІЗ, дотримання правил надягання та зняття ЗІЗ і практик профілактики та контролю інфекцій. Такі практики включають: надання окремого або одноразового обладнання для догляду за пацієнтами, використання безпечних методик ін'єкцій; гігієну рук і увагу до контролю за інфекцією в навколишньому середовищі.

Надання рекомендацій щодо критеріїв виписки є важливим аспектом клінічної допомоги для уникнення подальших випадків передачі інфекції в громаді. Під час спалаху ХВВЕ в Західній Африці у 2013-2016 роках ВООЗ рекомендувала, що пацієнти з діагнозом ХВВЕ можуть бути виписані із закладів охорони здоров'я, якщо з моменту зникнення клінічних симптомів пройшло ≥ 3 днів, якщо вони демонструють помітне поліпшення клінічного стану, якщо вони здатні виконувати повсякденні справи і якщо зразок крові є негативним на РНК вірусу Ебола (виявлений за допомогою ПЛР). Пацієнтів з ознаками та симптомами, що не зникли, слід виписувати після двох негативних результатів ПЛР зразків крові (з інтервалом у 48 годин). У таких пацієнтів слід шукати альтернативний діагноз, який може пояснити відсутність клінічного покращення. Інші органи охорони здоров'я (наприклад, Центри з контролю і профілактики захворювань США) розробили рекомендації щодо виписки пацієнтів, які перебувають під наглядом. У більшості пацієнтів з ХВВЕ, яких лікували в США і Європі під час спалаху в Західній Африці в 2013-2016 роках, основним критерієм для виписки, поряд з поліпшенням симптомів, були

повторні негативні результати ПЛР-тестів зразків крові. Однак у кількох центрах у США та Європі використовували й інші критерії, в тому числі ПЛР-тести зразків інших біологічних рідин і культури клітин ВЕ в умовах лабораторій 4-го рівня біобезпеки.

Під час спалаху ХВВЕ в Західній Африці у 2013-2016 роках також були зафіксовані факти транзитного та довготривалого виділення РНК вірусу Ебола (за допомогою ПЛР і вірусної культури) у спермі чоловіків, що вижили. Також були задокументовані рідкісні, але послідовні випадки передачі вірусу статевим шляхом. Відповідно, рекомендації ВООЗ №167 (яка наразі оновлюється) щодо профілактики передачі вірусу статевим шляхом від осіб, які перехворіли, включають рутинне ПЛР-тестування сперми, починаючи з 3-ого місяці після виписки з медичного закладу (оскільки сперму слід вважати інфекційно небезпечною протягом перших 3 місяців) і до тих пір, поки два послідовні зразки сперми, взяті з інтервалом не менше 1 тижня, не будуть негативними. Утримання або безпечні сексуальні контакти повинні застосовуватися протягом того ж періоду або принаймні протягом 1 року.

Згідно даних CDC, Управління з контролю за продуктами і ліками США (FDA) схвалило вакцину проти лихоманки Ебола rVSV-ZEBOV (під назвою Ervebo®) 19 грудня 2019 року. Ця вакцина вводиться одноразово і є безпечною та захищає лише проти вірусу Ебола (штам Заїр), який спричинив найбільші та найсмертоносніші спалахи лихоманки Ебола на сьогоднішній день. Це перша вакцина проти еболавірусу, схвалена Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США.

26 лютого 2020 року Консультативний комітет з практики імунізації рекомендував вакцинацію для доконтактної профілактики rVSV-ZEBOV дорослим віком ≥ 18 років серед населення США, які мають потенційний професійний ризик контакту з заїрським штамом еболавірусу. Ця рекомендація включає дорослих, які:

- які працюють або планують працювати у місцях спалаху, спричиненим вірусом Ебола
- лаборанти або інший персонал, який працює на об'єктах 4-го рівня біобезпеки, що працюють з живим вірусом Ебола в США
- медичний персонал, який працює у визначених на федеральному рівні центрах лікування Еболи у США.

Рівень антитіл часто використовується як сурогатний тест для прогнозування того, коли можна очікувати захисту від вакцини. Клінічні випробування показали, що захисний титр антитіл після проведеної вакцинації з'являється вже через 14 днів. Клінічна ефективність вакцини була підтверджена рандомізованим дослідженням кластерної вакцинації під час спалаху в Гвінеї у 2014-2016 роках. У цьому дослідженні з 775 осіб, які перебували в тісному контакті з підтвердженими випадками ХВВЕ (безпосередній контакт із хворим), та їхні близькі контакти (контакти контактів) отримали негайну вакцинацію. Жоден з вакцинованих не захворів на ХВВЕ через 10 або більше днів після вакцинації.

Специфічна імунна відповідь на вакцину Ervebo, яка тісно пов'язана із захистом від інфікування ВЕ, невідома і все ще вивчається. Також невідомо, чи є вона ефективною при одночасному застосуванні з противірусними препаратами, імуноглобуліном та/або переливанням крові чи плазми. Тривалість захисту, що забезпечується початковою дозою препарату Ervebo, також невідома. Бустерна доза для людей, які були раніше вакциновані, може продовжити тривалість захисту від ERVEBO. Вчені продовжують спостерігати за людьми, які отримали вакцину, щоб дізнатися більше.

ГЕМОРАГІЧНА ЛИХОМАНКА МАРБУРГ (ГЛМ)

Геморагічна лихоманка Марбург (ГЛМ) - це рідкісна, але важка геморагічна лихоманка, яка вражає людей і нелюдиноподібних приматів. Вона викликається інфікуванням вірусом Марбург, що належать до роду *Marburgvirus*. Марбургвіруси є зоонозними (або такими, що переносяться тваринами) РНК-вірусами з родини філовірусів (*Filoviridae*). Еболавіруси, також філовіруси, генетично відрізняються, але тісно пов'язані з марбургвірусами.

Вірус Марбург (ВМ) став значною глобальною загрозою, спровокувавши численні спалахи зі значним рівнем смертності з моменту свого відкриття та опису в 1967 році. Його початкова поява охопила такі регіони, як Марбург, Франкфурт (Німеччина), Югославія (нині Сербія) та Белград, причому основний удар припав на Африку. Номенклатура вірусу походить від назви міста, де його руйнівні наслідки були найбільш вираженими, що призвело до семи смертей серед 31 перших пацієнтів. Згодом розслідування показало, що вірус походить від завезених з Уганди зелених африканських мавп. Всупереч думці про те, що МВ становить меншу загрозу, значні спалахи в Демократичній Республіці Конго з 1998 по 2000 рік і в Анголі з 2004 по 2005 рік продемонстрували рівень смертності 83% і 90% відповідно, розвіявши це уявлення (Рисунок 2).

Незважаючи на меншу увагу ЗМІ, ніж у випадку з філовірусами, високий рівень смертності від ВМ підкреслює його важливість. Нещодавні випадки в Гвінеї, Гані та поточний спалах в Екваторіальній Гвінеї підкреслюють необхідність постійного нагляду та стримування. В останній країні повідомлялося про швидку послідовність смертей, що підкреслює постійну загрозу. Вплив ГЛМ охоплює геморагічну лихоманку і дисфункцію органів як у людей, так і у нелюдиноподібних приматів, вражаючи печінку, селезінку, мозок, нирки і викликаючи аномалії коагуляції. Як представник роду вірусу Марбург родини *Filoviridae* та порядку *Mononegavirales*, ВМ є окремим видом (Рисунок 3). Його

зоонозний зв'язок з єгипетським фруктовим кажаном (*Rousettus aegyptiacus*) та передача від людини до людини є паралельною до інших вірусів Ебола (штам Заїр, Бундібугіо та інших).

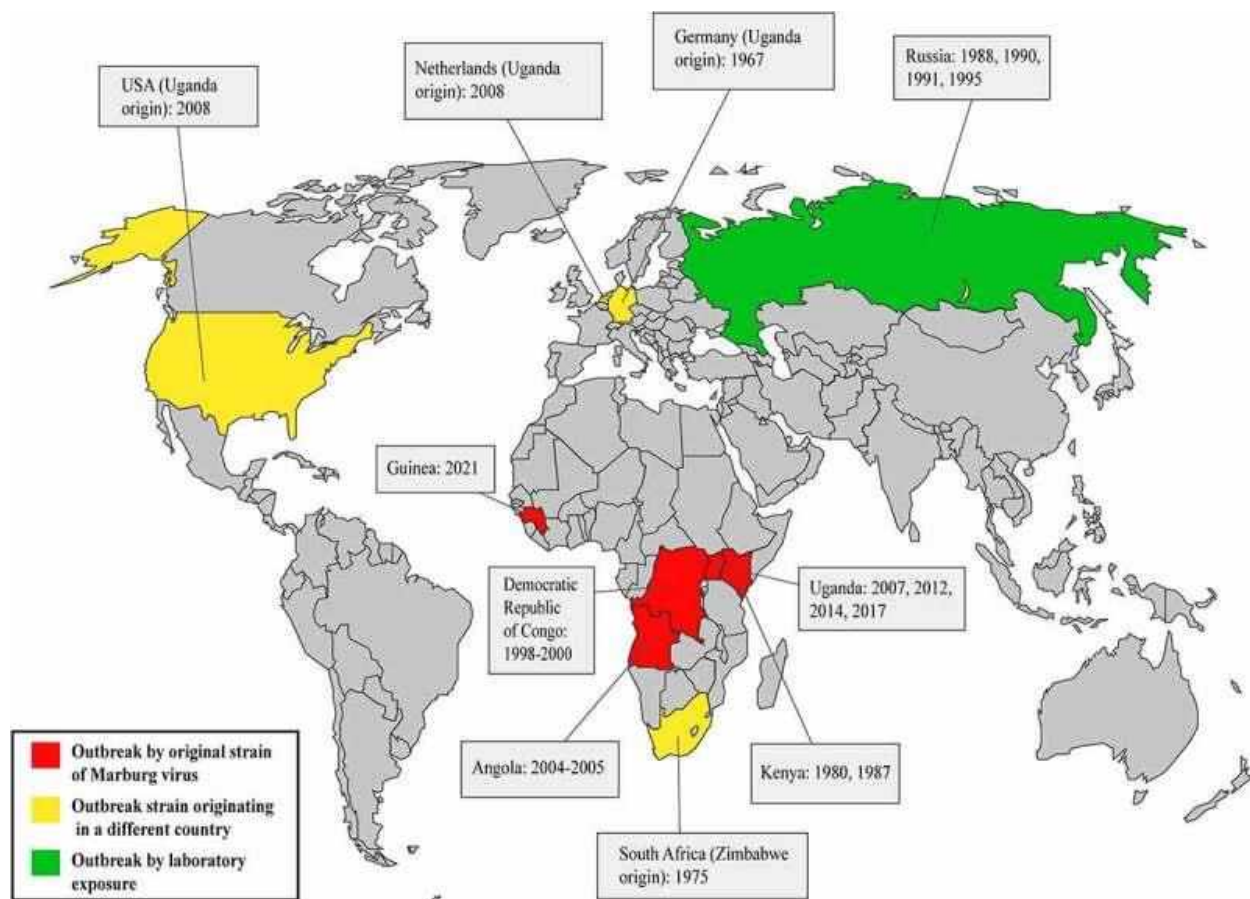


Рисунок 2. Карта спалахів геморагічної лихоманки Марбург у світі (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8986239/figure/f0002/>)

Поточні дослідження з'ясували природні джерела ВМ, включаючи *Hipposideros caffer* у тандемі з *Rousettus aegyptiacus*. З середнім інкубаційним періодом від 5 до 10 днів, що коливається від 3 до 21 дня, вірус проникає в імунні клітини, такі як моноцити, макрофаги та дендритні клітини, через пошкоджену шкіру або слизові оболонки. Вірус ініціює реплікацію в селезінці, печінці та вторинних лімфоїдних органах, а потім поширюється на гепатоцити, ендотеліальні клітини, фібробласти та епітеліальні клітини. Крім того, він пригнічує вироблення інтерферону типу I.

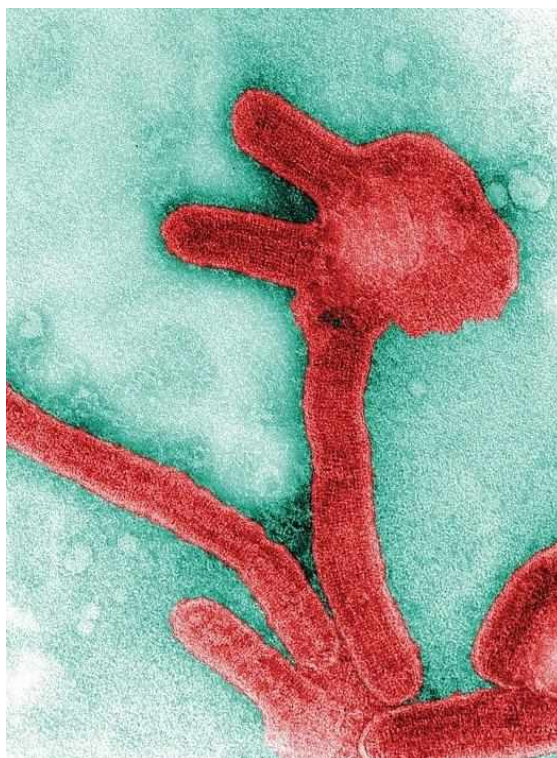


Рисунок 3. Електронна мікрофотографія вірусу Марбург
(https://www.cdc.gov/vhf/marburg/images/Marburg.jpg?_=27228)

Епідеміологія

Найважливішим природним джерелом інфекції є фруктові кажани виду *Rousettus aegyptiacus*. Крім того, деякі кажани інших видів (*Chiroptera* та *Hipposideros caffer*) можуть виступати в ролі резервуарів інфекції. Існує кілька способів, якими штами ВМ можуть передаватися від кажана до кажана. Нещодавні дослідження виявили ВМ у ректальних, оральних зразках та сечі інфікованих кажанів, а також у пробах крові та оральних зразках кажанів, які контактували з людьми. Результати попереднього дослідження показали, що ВМ був присутній у тканинах легень, кишечника, нирок, сечового міхура, слинних залоз і у органах репродуктивного тракту самок імунізованих кажанів, що підтверджує гіпотезу про те, що передача ВМ може відбуватися як вертикально, так і горизонтально у вогнищах. Також припускають, що кажани можуть передавати хворобу один одному через укуси, статеві контакти або через кровосисних членистоногих.

Прямий контакт (через пошкоджену шкіру або слизові оболонки) з кров'ю та іншими біологічними рідинами інфікованих людей (сечею, слиною, калом, блювотою, грудним молоком, амніотичною рідиною та спермою) або непрямий контакт із забрудненими поверхнями та матеріалами, такими як забруднений одяг, постільна білизна та медичне обладнання, є двома основними способами передачі інфекції між людьми. Зараження може статися при похованні людей, що померли від ГЛМ. Інфіковані тварини, особливо м'ясо диких тварин (наприклад, мавп, шимпанзе, лісових антилоп і кажанів), може стати фактором розповсюдження інфекції серед людей. Споживання м'яса диких тварин також пов'язане зі спалахами захворюваності вірусами Ебола. Під час спалаху ВМ у 1967 році було виявлено перший можливий випадок передачі вірусу статевим шляхом між людьми. Через два місяці після одужання пацієнта-чоловіка у його дружини з'явилися симптоми, які були підтверджені виявленням антигену ВМ у спермі. Одночасне тестування дев'яти інших одужалих на ГЛМ не виявило вірусу або вірусного антигену.

У вагітних жінок філовірусна інфекція зазвичай перебігає важче, ніж у невагітних, що може бути пов'язано зі зниженням імунної функції або залученням плаценти. На основі звітів про випадки, титри вірусу були виявлені в плацентарній тканині, що свідчить про те, що гематогенна трансплацентарна передача є найбільш типовим шляхом інфікування плода. Вагітні жінки з ГЛМ мають підвищений ризик мертвонародження та спонтанних абортів. Існує мало інформації про вплив ГЛМ на немовлят.

Вірус Марбург може бути присутнім у крові, органах і тканинах хворих або людей, які одужують, що дозволяє припустити можливість передачі вірусу при переливанні крові та трансплантації. Філовіруси можуть дуже довго виживати в рідких або висушених матеріалах. Вони інактивуються гамма-опроміненням, нагріванням до 60°C протягом 60-75 хвилин або кип'ятінням протягом 5 хвилин і чутливі до жирних розчинників, гіпохлориту натрію та інших дезінфікуючих засобів.

Патогенез. Розповсюдження та реплікація ВМ в організмі хазяїна сприяє проникненню та переміщенню вірусних частинок у декілька класів клітин. ВМ потрапляє в організм хазяїна через поверхні слизових оболонок, розриви та подряпини шкіри або шляхом інокуляції, і вірус отримує доступ до тканин, віддалених від місця інфікування, шляхом пошкодження субклітинних механізмів. Потрапляння ВМ в клітину-хазяїна включає три різні фази: 1) прикріплення до клітини, 2) ендоцитоз і 3) злиття. Було запропоновано кілька потенційних механізмів проникнення вірусу в клітину, які включають клатрин-опосередкований ендоцитоз, макропіноцитоз і зв'язування з глікопротеїновими рецепторами. Однак ці механізми не є взаємовиключними і застосовуються до різних частин шляху проникнення. Різні фактори прикріплення, такі як рецептори тирозинкінази та С-подібні лектини, а також клітинні рецептори, такі як NPC1, були ідентифіковані як можливі медіатори вірусного проникнення.

На процес вивільнення у внутрішньоклітинний простір рекомбінантного вірусного протеїну 40 (VP40) та його вихід у формі вірусоподібної частинки, значною мірою впливає надмірна експресія або інгібування білків міозину-10 та Cdc42, які також відіграють вирішальну роль у формуванні та функціонуванні філоподій. Крім того, VP40 вірусу Марбург може взаємодіяти з вірусним нуклеокапсидом і забезпечувати взаємодію між субвірусними частинками ВМ та філоподіями. Філоподії тісно контактують з сусідніми клітинами, тому захоплення цих структур може сприяти поширенню ВМ в сусідні клітини. Ось чому високі титри вірусу в крові спостерігаються як у тварин, так і у людей, інфікованих вірусом ВМ. Коли віруси вивільняються з базолатеральних мембран, вони забезпечують доступ до глибше розташованих тканин і судин, що призводить до тяжких інфекцій. Крім того, було виявлено, що базолатеральна частина гепатоцитів, а також епітеліальні клітини жовчовивідних шляхів відповідальні за вивільнення ВМ. Ця активність

пов'язана з білком VP40, який є життєво важливим для виходу інфекційних частинок всередині інфікованої клітини, що сприяє прогресуванню хвороби.

ГЛМ може вражати різні органи людини, що може призвести до органної недостатності та смерті. Печінка та надниркові залози є основними мішенями вірусу. Поряд з виснаженням лімфоцитів, ГЛМ також може завдати шкоди лімфоїдній тканині, викликаючи некроз фолікулів, мозкового шару лімфатичних вузлів і червоної пульпи селезінки. Слід відзначити, що лімфоцити не інфікуються вірусом. Моноцити та макрофаги є двома прикладами моноклеарних фагоцитуючих клітин, на які спрямована дія ВМ. Активуючи ці клітини, ВМ сприяє пошкодженню вторинних мішеней, таких як ендотеліальні клітини. Розвиток шоку, який є основною причиною смерті при ГЛМ, спричинений виробленням цитокінів та прозапальних медіаторів активованими макрофагами та моноцитами. Вірус також може викликати геморагічний синдром, підвищену проникність судин та аберантну коагуляцію, які взаємопов'язані і призводять до появи класичних симптомів вірусної геморагічної лихоманки.

Клініка. Геморагічна лихоманка Марбург (ГЛМ) має інкубаційний період від 2 до 21 дня. За даними ВООЗ, висока температура, сильне нездужання і головний біль є одними з раптових симптомів, пов'язаних з інфекцією вірусу Марбург. Пацієнти часто скаржаться на біль у м'язах і ломоту. На третій день у пацієнтів може спостерігатися сильна водяниста діарея, спазми в шлунку, нудота і блювання. Фаза діареї може тривати до тижня. На цій стадії пацієнти часто мають характерний зовнішній вигляд, який характеризується запалими очима, байдужим виразом обличчя та надзвичайною млявістю. Протягом 2-7 днів від початку симптомів зазвичай з'являється не сверблячий висип.

Геморагічні ознаки часто з'являються через 5-7 днів після перших симптомів продромального періоду. Кровотеча з ясен, носових ходів і

пiхви зазвичай супроводжується появою свiжої кровi в блювотних масах i калi. Особливо складною є проблема спонтанної кровотечi в мiсцях iн'єкцiй. Висока температура характеризує важкий перебiг хвороби. Ураження центральної нервової системи може призвести до сплутаностi свiдомостi. На пiзніх стадiях хвороби зрiдка спостерiгається орхiт, який визначається запаленням одного або обох яєчок (приблизно на 15-й день). Найчастiше смерть настає через 8-9 днiв пiсля початку хвороби, як правило, пiсля серйозної крововтрати i подальшого шоку. Прямий контакт з кров'ю, видiленнями, органами або iншими бiологiчними рiдинами iнфікованих людей, а також з поверхнями i предметами, забрудненими цими рiдинами, може призвести до передачі ВМ від людини до людини. Цей контакт може вiдбутися через порiзи, подряпини або iншi пошкодження шкiри чи слизових оболонок.

iснує також бiльш чiткий розподiл перебiгу ГЛМ на фази, згiдно нещодавним публiкацiям.

Фаза 1 – генералiзацiя (першi 4 днi хвороби). У фазi генералiзацiї з'являються грипоподiбнi симптоми, такi як висока температура ($>40^{\circ}\text{C}$), сильний головний бiль, озноб, мiалгiї та нездужання. Ця фаза може тривати до п'ятого дня вiд початку захворювання, пiсля чого вiдбувається швидке згасання. Повiдомлялося про виснаження, загальне нездужання, втрату апетиту, нудоту, блювання, бiль у животi та надмiрно водянисту диарею. Додатковими частими проблемами є фарингiт, кон'юнктивiт, енантема та дисфагiя. Також може з'явитися висип на обличчi, стопах i кiнцiвках на середнiх i пiзніх стадiях фази генералiзацiї. Iншi симптоми включають лiмфаденопатiю, лейкопенiю та тромбоцитопенiю.

Фаза 2 – рання органна фаза (приблизно з 5 до 13 дня хвороби). Тривала висока температура та iншi неспецифiчнi симптоми визначають ранню органну фазу. У пацiєнтiв також можуть спостерiгатися кон'юнктивiти, набряки, втома, задишка, екзантеми та порушення проникностi судин. Неврологiчнi симптоми також призводять до

дезорієнтації, дратівливості, психозів та агресивності. Близько 75% пацієнтів страждають від геморагічного синдрому, включаючи гематемезис, геморагічні висипання, мелену, вісцеральні геморагічні випоти, кровотечі з місць ін'єкцій. Крім того, можуть спостерігатися кровотечі з носа, ясен та піхви. Нирки, печінка та підшлункова залоза - це лише деякі з органів, які уражаються на цій стадії хвороби. Крім того, у більшості інфікованих людей спостерігається підвищена активність АЛТ у сироватці крові.

Фаза 3 – пізня органна фаза (приблизно з 14 дня хвороби). На пізніх стадіях вірусної інфекції існує два різних можливих результати: або пацієнт вступає в затяжний період одужання, або хвороба призводить до летального результату. Часто смерть настає через 8-16 днів після появи перших симптомів. Як правило, поліорганна недостатність і шок є двома основними причинами смерті (Martini et al., 1968). Пізня органна фаза починається у не смертельних випадках на 13-й день і триває до 20-го дня і далі в міру розвитку хвороби. Гострі метаболічні аномалії, включаючи судому і сильне зневоднення, можуть викликати анурію і поліорганну недостатність, а також завдати шкоди загальному стану здоров'я пацієнта. У цей час зрідка виявляють орхіт.

Діагностика. Через те, що симптоми та ознаки ГЛМ перетинаються з симптомами та ознаками ендемічних хвороб, таких як лихоманка Ебола та Ласса, а також інших інфекційних захворювань, таких як малярія, лихоманка Денге та черевний тиф, діагностика може бути ускладненою. Той факт, що симптоми ГЛМ можуть не проявлятися при першому зверненні, а лихоманка може навіть повністю зникнути під час хвороби, також додає складності для встановлення своєчасного діагнозу. Це робить ГЛМ схильною до помилкового діагнозу, особливо поза ситуаціями спалаху.

Для належного лікування хвороби важливе значення має швидка і правильна лабораторна діагностика. Використання методів ПЛР та ІФА (з

виявленням IgM) є важливими підтверджуючими методами для діагностики ГЛМ. У той час як ІФА з виявленням IgG використовується для пізнього підтвердження або виявлення випадків одужання, ІФА з підтвердженням наявності IgM особливо корисний для раннього виявлення захворювання. Для діагностики ГЛМ необхідне тестування в лабораторіях з IV рівнем біобезпеки, оскільки робота з вірусом має високий рівень ризику.

Лікування. Наразі не існує стандартного методу лікування ГЛМ. Тим не менш, популярним підходом до лікування є використання паліативних засобів для полегшення болю. Крім того, часто пропонується підтримуюче лікування, включаючи введення об'єму крові та електролітний баланс. Хоча наразі не існує клінічно затверджених вакцин або терапевтичних засобів для профілактики або лікування ГЛМ, безумовно, існують відпрацьовані та ефективні підходи, які можна використовувати для управління спалахами та випадками захворювання.

Сучасні дослідження вивчають різні препарати для лікування MARV-інфекції. Нещодавнє дослідження ремдесивіру проти вірусу Марбург показало, що він має терапевтичну ефективність на моделях макак циномольтус, що робить його важливим препаратом для подальшого вивчення. Дослідження показало, що він має терапевтичну ефективність при введенні на 4 або 5 день після інокуляції один раз на день протягом 12 днів у дозі 5 мг/кг або у вигляді навантажувальної дози 10 мг/кг з наступною дозою 5 мг/кг. Інше дослідження показало, що кон'юговані з холестерином інгібітори злиття активні *in vitro* проти вірусу Марбург. Деякі малі молекули, такі як BCX4430, фавіпіравір, алоперин тощо, також виявилися ефективними.

Численні експерименти були проведені на моделях гризунів та нелюдиноподібних мавпах для перевірки ефективності вакцин проти ГЛМ. На сьогоднішній день деякі вакцини були випробувані для застосування у людей. Серед них вакцина cAd3, також відома як векторна аденовірусна

вакцина шимпанзе серотипу 3, знаходиться у фазі 1 клінічних випробувань для застосування у людей. ДНК-плазмідна вакцина ВМ, яка являє собою ДНК-плазмиду ВМ, що експресує глікопротеїн від вірусу Марбург штаму Ангола, а також від вірусу Марбург штаму Судану. Обидві вакцини завершили фазу 1 клінічних випробувань. Вакцина rVSV-MARV-GP є рекомбінантним вектором вірусу везикулярного стоматиту для ВМ, який вивчався на моделях нелюдиноподібних мавп, але випробування на людях ще не проводились. Таким чином, платформа рекомбінантних субодиничних вакцин повинна бути використана для розробки більш безпечних та ефективних багатовалентних вакцин-кандидатів для захисту від ГЛМ, проте на сьогоднішній день поки не існує прекваліфікованої вакцини. Всі вони знаходяться на різних стадіях клінічних випробувань.

Нещодавнє дослідження обґрунтувало, що комбінована терапія, особливо використання моноклонального антитіла (MR186-YTE) з ремдесивіром, може значно захистити макака від інфекції, спричиненої вірусом Марбург. Дослідження показало, що моноклональні антитіла самі по собі можуть забезпечити 100% захист, а при застосуванні разом з ремдесивіром у нелюдиноподібних мавп через 5 днів після інфікування - 80% захисту. Таким чином, подальше дослідження моноклональних антитіл і комбінованих препаратів, а також їхнє застосування у людей може стати ще одним можливим напрямком у боротьбі з ГЛМ.

Сибірка

Сибірка — гостре незаразне інфекційне зоонозне захворювання яке підлягає регіонарному та національному нагляду. Збудником захворювання є ґрунтовий мікроорганізм - *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*), який можна знайти в навколишньому середовищі по всьому світу. Життєвий цикл збудника проходить за умов утворення спорових форм, які можуть бути використаними у якості біологічної зброї. Спори легко поширюються, стійкі до високих температур, світла та іонізуючого випромінювання. Збудник сибірки класифікований як біологічний агент категорії «А», що означає, що у разі використання його в якості біологічної зброї він створюватиме загрозу національній безпеці. В природніх умовах захворювання вражає переважно випасну травоядну худобу та диких тварин. У разі недотримання умов випасу тварин в місцях могильників загиблої худоби і біотермальних ям та при недотриманні чіткості ветеринарно-санітарних заходів створюються умови для появи нових осередків інфекції. На ранній стадії захворювання симптоми сибірської виразки імітують багато нозологій. Проте, в клінічній картині спостерігаються її три класичних форми: шкірна, шлунково-кишкова та інгаляційна, кожна з яких потенційно може призвести до сепсису або менінгіту. Також, останнім часом, була описана нова клінічна форма цієї хвороби, яка поширена серед ін'єкційних наркоманів та отримала назву «ін'єкційна сибірська виразка». Розвиток цієї форми хвороби супроводжується надзвичайно високою летальністю, яка сягає >33%.

Історичні відомості. У 1979-1985 роках у Зімбабве було зареєстровано близько 10000 випадків шкірної форми сибірки, що є досі найбільшим відомим спалахом цього захворювання. У 1979 року, стався випадковий викид спор

B. anthracis на підприємстві з виробництва біологічної зброї у місті Свердловськ колишнього Радянського Союзу, що призвело до 66 смертей. Із 79 захворілих загинуло 86% пацієнтів з інгаляційною сибіркою та всі -

21 пацієнт, із документально підтвердженим сибірковим менінгітом. У період з 1900 по 2000 роки в США зафіксовано лише 18 випадків легеневої форми сибірки.

Потенціал застосування збудника сибірки як біологічної зброї було продемонстровано 2001 року. Біотерористична атака у Сполучених Штатах спричинила розвиток 11 випадків інгаляційного зараження антраксом, 5 із яких виявилися фатальними, та 11 випадків шкірної форми сибірки. У 2017 році відбулося випробування Північною Кореєю міжконтинентальних балістичних ракет із спорами сибірки. Водночас, рівень захворюваності на сибірську виразку в Європі низький. Випадки трапляються лише зрідка і локально. На Україні з 1999 по 2020 рік було зареєстровано 35 випадків сибірської виразки серед людей. Повідомлялось про спалахи сибірки серед ін'єкційних наркоманів у Шотландії, що призвели до декількох смертей. Інфекційне ураження виникало внаслідок ін'єкції, проковтування чи вдихання (втягування носом) героїну. Такі спалахи захворювання реєструвалися в Англії, Німеччині та Норвегії. З неофіційних даних відомо, що спалахи захворювання були зареєстровані у 1970-х роках та пізніше у країнах Середнього Сходу. У 2010 році у Великій Британії на шкірну та підшкірну форми сибірки захворіло 47 ін'єкційних наркоманів, що завершилося 13 летальними випадками, пов'язаними з інфекцією.

Етіологія. Збудник сибірської виразки - велика грампозитивна нерухома аеробна паличка розміром 3-10 мкм завдовжки і 1-1,5 мкм завширшки. Збудник сибірки виділяє екзотоксин, що має 3 компоненти — набряковий(ЕТ), протективний (РА) і летальний(LТ). За несприятливих умов бактерії перетворюються на стійкі до впливу факторів зовнішнього середовища спори розміром до 1-2 мікрометрів. У воді спори можуть виживати декілька років, у ґрунті зберігаються десятиліттями, а при автоклавуванні(+ 110°C) гинуть лише через 40 хвилин. Факультативний анаероб. Бактерії швидко ростуть на агарі з овечою кров'ю, утворюють колонії білого кольору та мають конусоподібний периферійний ріст, що

нагадує голову Горгони Медузи. Під час мікроскопічного дослідження бацили сибірки розташовуються довгими ланцюжками, схожими на критий вагон або бамбукову тростину.

Епідеміологія. *B. Головним чинником зараження є спори *B anthracis*. Їх знаходять у ґрунті по всьому світу. Основним джерелом інфекції є переважно хворі на сибірку травоядні тварини. Зазвичай, травоядні при своєму харчуванні випадково ковтають спори сибірки, що є в ґрунті, на поверхні трави на контамінованих пасовищах, в сіні та соломі. В кишківнику спори проростають у вегетативні форми, що в подальшому призводить до смерті тварини внаслідок сепсису, або кишкової форми захворювання яка, зазвичай супроводжується кривавою діареєю. З кров'ю, що міститься у випорожненнях захворілої тварини, до навколишнього середовища надходить велика кількість збудників, які швидко перетворюються на спори.*

Передача інфекції здоровій людині здійснюється різними шляхами: контактним, аліментарним, трансмісивним та повітряно-пиловим. Основний механізм зараження - контактний. В природніх умовах людина заражається при контакті з хворими або мертвими тваринами та зараженими продуктами тваринництва (зокрема шкірою, вовною, іклами).

Патогенез: найчастіше спори *B. anthracis* потрапляють в організм людини через уражені порізом чи подряпиною шкіряний покрив або, інгаляційним чи пероральним шляхами. Спори поглинаються макрофагами де починають перетворюватися на вегетативну форму. Вегетативна форма бактерії виділяє екзотоксин, який з однієї сторони пригнічує функцію мієлоїдних клітин (макрофагів, моноцитів, нейтрофілів), а з іншої - використовує їх як транспортні засоби для доставки збудника до регіонарних лімфатичних вузлів. Протягом усієї цієї ранньої фази зараження сибіркою клінічна картина захворювання малосимптомна, або ж взагалі, безсимптомна. Екзотоксин, який виділяє вегетативна форма

збудника, складається із трьох компонентів: набрякового (ЕТ), летального (LT) та захисного (протективного – РТ). Протективний компонент створює умови для сумісного проникнення летального та набрякового компонентів екзотоксину до клітини-мішені хазяїна, яке окрім того є ще й плазмідопосередкованим. Набряковий компонент відповідає за пригнічення функції нейтрофілів та зумовлює розвиток функціональних змін в циклі аденозинтрифосфат - аденозинмонофосфат (АТФ-АМФ) з внутрішньоклітинним накопиченням 3'5 циклічного АМФ (3'5 цАМФ). Таке внутрішньоклітинне накопичення 3'5 цАМФ спричиняє дифузцію великої кількості рідини в клітини з розвитком значного підшкірного набряку, який є характерною ознакою шкірної форми інфекції. Летальний компонент токсину призводить до ураження ендотелію, порушенню цілості судин та масивних судинних витоків.

Поширені набряки, накопичення рідини в порожнинах тіла, крововиливи та васкуліт є основними патологічними ознаками системного перебігу сибірки. З урахуванням деякої подібності симптомів генералізованого перебігу сибірської виразки до ускладнень, що виникають при інших захворюваннях внаслідок цитокінового шторму, патогенез генералізованої форми сибірки деякий час пов'язували саме з дією прозапальних цитокінів. Але, за останнє десятиліття з'явився інший погляд на ці механізми. Нові докази свідчать про те, що токсини сибірської виразки призводять до розвитку летального наслідку шляхом прямої токсичної дії на серцево-судинну систему. З'ясувалося, що: 1) LT і ЕТ загалом знижують секрецію цитокінів і, отже, протидіють, а не індукують цитокіновий шторм, 2) нокаут TNF-рецепторів, каспази-1 та рецепторів IL-1, веде до пригнічення ключових шляхів запалення і розвитку захворювання, 3) традиційні основні засоби лікування септичного шоку, такі як: замісна інфузійна терапія, вазопресорні препарати та кортикостероїди виявилися неефективним при лікуванні сибіркової

токсемії, 4) LT та ET безпосередньо знижують бар'єрну цілісність судинних ендотеліальних клітин. Відомо, що LT індукуює апоптоз клітин ендотелію, а ET головним чином індукуює вазодилатацію, підвищення проникності судин та спричиняє гіпотензію. 5) Окрім того, летальний та набряковий компоненти токсину безпосередньо спричиняють розвиток дисфункції кардіоміоцитів, їх дегенерацію та некроз, що і призводить до смерті. 6) нарешті, селективне усунення проникнення токсину в міелоїдні клітини не захищає від розвитку летальних ефектів.

Шкірна форма сибірки є наслідком неглибокого локального проростання спор, що призводить до розвитку серозно-геморагічного запалення з некрозом певних ділянок шкіри, значним набряком навколишніх тканин і регіонарним лімфаденітом. Первинне ураження розвивається протягом 1-7 днів після інфікування, надалі протягом 48 годин утворюється сибірковий карбункул з некрозом в центрі. Розвиток системних уражень, у разі розвитку шкіряної форми інфекції, трапляється рідко.

В результаті аліментарного зараження антраксом можливий розвиток двох клінічних форм хвороби - гастроінтестинальної та орофарінгеальної. Інкубаційний період при аліментарному шляху зараження людини триває, як правило - 42 години. Локалізована інфекція ротоглотки характеризується розвитком некротичної виразки ротової порожнини або стравоходу, набряком ший в зоні ураження, та локальним лімфаденітом.

Гастроінтестинальні ураження найчастіше виникають на стінці термінального відділу клубової або сліпої кишки та характеризуються розвитком типового для сибірки виразково-некротичного ураження її слизової оболонки, кривавої діареї, паретичної кишкової непрохідності та асцити. При цьому варіанті розвитку хвороби досить часто виникають ускладнення у вигляді сепсису та септичного шоку. При надходженні спор до організму людини через верхні дихальні шляхи вони поглинаються альвеолярними макрофагами та транспортуються до середостінних і

перібронхіальних лімфатичних вузлів де можуть перебувати у стані спокою від 2 до 43 днів. Чинники, що зумовлюють проростання спор, залишаються не з'ясованими. В регіонарних лімфатичних вузлах *B. anthracis* перетворюється на вегетативну форму, розмножується, виділяє екзотоксин та викликає геморагічний медіастиніт. У разі прогресування захворювання токсемія, призводить до розвитку геморагічного менінгіту, ураження шлунково-кишкового тракту, ГРДС та рефрактерного шоку.

Антракс-менінгіт зазвичай характеризується вираженим набряком головного мозку, запальною та геморагічною інфільтрацією його тканин та швидкою нейродегенерацією.

Клінічний перебіг. Відповідно до МКХ -10 вирізняють наступні форми клінічного перебігу сибірки:

«Шкірна форма антраксу» (A22.0);

«Легеневий антракс» (A22.1);

«Гастро-інтестинальний антракс» (A22.2);

«Антракс-септицемія» (A22.7);

«Інші форми антраксу (в тому числі специфічний менінгіт +G01)» (A22.8);

«Антракс неуточнений» (A22.9).

Шкіряна форма сибірки. На неї припадає до 95 % всіх випадків. Зазвичай розвиток шкіряної форми сибірки проходить через ряд послідовних змін, який включає в себе: пляму, папулу, везикулу, пустулу, карбункул та утворення виразки на етапі завершення. На початкових етапах захворювання утворюється безболісна червона пляма, яка нагадує укус комах. Протягом 2-3 годин вона перетворюється на папулу мідно - червоного забарвлення, інколи з багровим відливом. В зоні ураження з'являється шкірне свербіння. Через 12-24 години в центрі папули з'являється везикула діаметром 2-3 мм. Її вміст спочатку має серозний характер, який з часом прогресує до геморагічного та інколи, у разі приєднання вторинної бактеріальної флори, до гнійно – некротичного. Утворюється пустула. При її розчухуванні або самотійному розкритті

з'являється виразка яка швидко покривається кіркою, що чорніє та збільшується в розмірі. Дно виразки темно-коричневого відтінку з підведеними краями і серозно-геморагічними виділеннями, оточене зоною гіперемії. По краях виразки виникають вторинні везикули і пустули які оточують її кільцем і за рахунок яких, і відбувається збільшення виразки в розмірах («симптом намиста»). Центральна частина виразки шляхом некрозу перетворюється на чорний безболісний струп, який отримав назву «сибірковий карбункул». Навколо струпу розташований запальний валик червоного кольору («вуглинка на червоному фоні»). Процес утворення струпу займає 1-2 тижні, а його відшарування -2-3 тижні. Розмір струпу може бути від декількох міліметрів до 10 см. Струп твердий, нагадує обгорілу горбисту кірку. У багатьох випадках струп може супроводжуватися лімфаденопатією. У хворих часто спостерігається гарячка. Захворювання може бути у легкій формі (без генералізації патологічного процесу, ураження голови або шиї чи набряку) або тяжкій формі (з ураженням ділянок голови та шиї, генералізацією патологічного процесу, та/або сильним набряком). Шкіряна сибірська виразка часто проходить спонтанно, причому рівень смертності від нелікованих випадків інфекції оцінюється в межах від 5 до 20%. При належному лікуванні антибіотиками рівень смертності становить менше 1%. У разі ураження обличчя або шиї набряк може привести до порушення прохідності дихальних шляхів.

Легенева (інгаляційна) форма сибірки У 19 столітті інгаляційна форма сибірки траплялася серед робітників, які обробляли та виготовляли вироби зі шкіри тварин. Згодом, вакцинація тварин та поліпшення умов виробництва сприяла створенню ситуації за якої промислові спалахи цієї хвороби тепер рідкісні. Тим не менш, інколи трапляються поодинокі випадки легеневої форми сибірки, особливо серед ремісників, які працюють з продуктами тваринного походження з ендемічних районів. Інгаляційна сибірська виразка має двофазний клінічний перебіг. Після

інкубаційного періоду, у пацієнтів розвиваються грипоподібні неспецифічні симптоми захворювання, такі як: лихоманка, слабкість, непродуктивний кашель та міалгії, які тривають приблизно 4 дні. Без коректного лікування настає друга фульмінантна фаза, яка характеризується появою болю в грудній клітині, задишки та артеріальної гіпотензії. При аускультатії легень вислуховують патологічні легеневі шуми. Також можуть спостерігатися нудота, блювання, біль у животі, головний біль, підвищене потовиділення та порушення психічного стану. На рентгенограмі органів грудної клітки у 100% пацієнтів постійно виявляється плевральний випіт або розширення середостіння. При цьому також спостерігається суттєве зростання гематокриту. Діагностичний алгоритм, заснований на оцінці трьох змінних: розширення середостіння на рентгенограмі, зміни психічного стану та зростання гематокриту допомагає диференціювати легеневу сибірку від позалікарняної пневмонії. Розвиток летального наслідку може трапитись протягом 24 годин від початку другої фази.

Аліментарна форма сибірки зустрічається в поодиноких випадках, проте рівень летальності при ній може сягати 25 - 60%. Її розвиток зазвичай пов'язаний з вживанням в їжу м'яса, зараженого спорами. Існує дві форми шлунково-кишкової сибірської виразки: орофарінгеальна та гастроінтестинальна. У разі осідання спор збудника в тканинах ротоглотки можуть спостерігатися ураження слизової оболонки ротової порожнини чи ротоглотки. На етапові початкових клінічних проявів ураження ротоглотки виникають зони з застійними явищами де згодом утворюється центральний некроз з подальшим формуванням псевдомембранозних нашарувань. Також спостерігаються такі симптоми як біль у горлі, утруднене ковтання та набряки шиї і обличчя. Менш специфічними клінічними проявами є гарячка, загальна слабкість, утруднене дихання, біль у животі, а також нудота/блювота. За клінічними ознаками хвороба може нагадувати гостру респіраторну вірусну інфекцію. Може спостерігатися

збільшення шийних лімфатичних вузлів, асцит і порушення психічного стану. При гастроінтестинальній формі сибірки спори осідають і викликають виразкові ураження будь-де від порожньої до сліпої кишки. Але, найчастіше ураження виникають на стінці термінального відділу клубової або сліпої кишки.

Початкові симптоми цієї форми захворювання включають лихоманку, гострий біль у животі, анорексію, відчуття здуття живота, нудоту, блювоту, анорексію та діарею (блювотні маси та випорожнення можуть містити домішки крові). Прогресуюче ураження тонкої кишки супроводжується розвитком мезентеріальної лімфаденопатії, паретичної кишкової непрохідності, кровотечі, перфорації та асцити. Клінічний перебіг цієї форми захворювання часто ускладнюється розвитком шоку.

Ін'єкційна сибірка. Вважається, що при ін'єкційній сибірській виразці спори проростають у місці ін'єкції. Зазвичай це тяжке інфекційне ураження м'яких тканин, що проявляється значними набряками та утворенням синців. Шкірні струпи не спостерігаються, у багатьох випадках немає болю. В окремих випадках першими проявами хвороби є неспецифічні симптоми, зокрема гарячка, утруднене дихання чи нудота. Під час хірургічного обстеження ран, які виникають внаслідок розвитку ін'єкційної форми сибірської виразки виявляється помітний набряк тканин, дифузна капілярна кровотеча та некроз підшкірної жирової тканини в місці ін'єкції. Це ураження відрізняється від абсцесів, вмістом яких є гній, і від некротичного фасциту, який залучає до патологічного процесу не лише підшкірну жирову тканину, а й поверхневу та глибоку фасції та характеризується мікросудинним тромбозом. Важливою відмінністю клінічного перебігу ін'єкційної форми сибірської виразки є підвищений ризик розвитку шоку та суттєво вищий рівень смертності, в порівнянні зі шкіряною формою, навіть незважаючи на терапію антибіотиками (< 1% проти 34% відповідно). У важких випадках ін'єкційної сибірки виникає тромбгеморагічний синдром, який проявляє

себе тромбоцитопенією та коагулопатією. Розглядається два ймовірних шляхи генералізації процесу у разі проникнення інфекції до організму ін'єкційним шляхом. З однієї сторони не виключена ймовірність того, що дисемінована хвороба є результатом внутрішньосудинної ін'єкції спор, а з іншої, вона може бути результатом генералізації локального ураження. У пацієнтів можливе запалення мозкових оболонок та органів черевної порожнини.

Антракс-менінгіт. Може бути ускладненням будь-якої форми сибірки, а також первинним проявом захворювання. Початковими симптомами є гарячка, головний біль (у багатьох випадках досить сильний), нудота, блювання та загальна слабкість. Менінгеальні симптоми (наприклад, менінгізм), порушення психічного стану та інші неврологічні прояви, зокрема судоми та фокальні порушення, наявні у більшості випадків.

Ураження сибіркою мозкових оболонок призводить до розвитку гнійного менінгіту який супроводжується набряком та некротичними змінами тканин головного мозку і — часто, але не завжди — субарахноїдальним крововиливом, мультифокальним інтрапаренхімальним крововиливом або крововиливом в шлуночки мозку. Точний механізм внутрішньочерепних геморагічних ускладнень невідомий. Тому у пацієнтів з антракс-менінгітом зміни складу ліквору є характерними для бактеріального менінгіту, при цьому у лікворі часто спостерігаються домішки крові.

Генералізований перебіг сибірки, ускладнений шоком. Незважаючи на те, що шок рідко зустрічається при шкіряній формі сибірської виразки, він зазвичай виникає та ускладнює клінічний перебіг при інгаляційній, абдомінальній та ін'єкційній формі захворювання. Існує ряд унікальних клінічних особливостей які йому притаманні у разі розвитку сибірки. Перш за все, у разі розвитку сепсису та шоку, зумовленого *B. Anthracis*, у хворих спостерігаються ознаки дегідратації, які проявляються суттєвим

зростанням рівню гематокриту. Зазвичай гемоконцентрація рідко зустрічається при інших формах бактеріального сепсису. Поява клінічних ознак дегідратації пояснюється ураженням ендотелію судин яке призводить до патологічного перерозподілу рідини між компартментами та її надходженням за межі судин. Клінічно, такий патологічний перерозподіл рідини проявляє себе поширеними набряками м'яких тканин та масивними випотами у грудній або черевній порожнинах. У більшості випадків дегідратація носить гіпотонічний характер і в аналізах крові виявляється гіпонатріємія. Потрібно пам'ятати, що як тільки інфекція сибірської виразки прогресує до септичного шоку, вона виявляється дуже стійкою до звичайних терапевтичних засобів лікування та супроводжується високою летальністю.

Диференційний діагноз. При проведенні клінічної діагностики шкіряну форму сибірку необхідно диференціювати від різноманітних бактеріальних уражень шкіри, таких як фурункульоз, контагіозна та гангренозна ектима, та ушкоджень, що виникають внаслідок укусу коричневого павука відлюдника. Для шкіряної форми сибірки характерна послідовність змін проявів ураження шкіри від сверблячої плями, до безболісних везикул та пустул, які з'являються у місці ураження протягом 24 – 36 годин до утворення карбункулу та виразки на етапі завершення. Слід пам'ятати, що виразка, яка утворюється при цьому, не болюча, покрита чорним струпом, та оточена ореолом гіперемії та суттєвим регіонарним набряком м'яких тканин. При проведенні бактеріоскопічного дослідження мазків з уражених ділянок шкіри, у разі сибірки, виявляють короткі ланцюжки грампозитивних бацил на кшталт «критого вагону» чи «бамбукової тростини» на відміну від тих захворювань, для яких характерними знахідками будуть інші патогенні мікроорганізми, зокрема, стафілококи чи стрептококи. Проте, чутливість бактеріоскопічного обстеження у разі сибірки обмежена та становить лише 60– 65%. Бактеріологічне дослідження крові необхідне лише пацієнтам з ознаками

генералізації інфекції (наприклад, гарячкою, тахікардією, тахіпоноем та гіпотензією). Легеневу форму сибірки слід диференціювати з ураженням легень, яке виникає внаслідок грипу чи інших вірусних пневмоній. Такі симптоми як загальне нездужання, слабкість, субфебрильна температура тіла та задишка, пов'язані з ранньою стадією легеневої форми антраксу, за перебігом можуть нагадувати усі вище перераховані захворювання. Проте, поява симптомів пов'язаних зі зміною психічного стану хворого, втратою свідомості та епізодами запаморочення, а також нудота та блювота є характерними додатковими ознаками легеневої форми сибірки. А виявлена під час клініко – інструментального обстеження тріада ознак, яка полягає в розширенні середостіння та появи плеврального випоту водночас з високим гематокритом є безапеляційними ознаками легеневої форми сибірки.

Гатроінтестинальну форму сибірки слід диференціювати з гастроентеритом. У пацієнтів з'являються гарячка, біль у животі, нудота і блювання. Але, у разі розвитку сибірки ураження тонкої кишки призводить до розвитку мезентеріальної лімфаденопатії, паретичної кишкової непрохідності, кровотечі, перфорації та асцити.

Діагностика. Усім пацієнтам з підозрою на сибірку слід призначати бактеріологічне дослідження біологічних матеріалів та фарбування мазків за Грамом, що є "Золотим" стандартом діагностики цього захворювання. Під час забору зразків біологічного матеріалу слід керуватися клінічними проявами захворювання. У разі підозри на розвиток будь-якої, окрім шкіряної, форми антраксу, усім пацієнтам слід проводити бактеріологічне дослідження крові. У разі розвитку шкіряної форми, центрами з контролю та профілактики захворювань (СДС) рекомендовано проводити забір мазків з уражених ділянок шкіри. Чутливість такого обстеження обмежена (60– 65%). Бактеріологічне дослідження крові необхідне лише пацієнтам з ознаками генералізації інфекції (наприклад, гарячкою, тахікардією, тахіпоноем та гіпотензією). У разі підозри на розвиток легеневої форми

антраксу додатково рекомендовано проводити бактеріологічне обстеження зразків плевральної рідини. При гастроінтестинальній формі сибірки - проводити бактеріологічне обстеження асцитної рідини. Також можливий забір ректальних мазків, а у разі орофарингеального інфекційного ураження – мазків із порожнини ротоглотки. Пацієнти з ознаками сибіркового менінгіту потребують бактеріологічного обстеження цереброспінальної рідини. Полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (ЗТ ПЛР) проводиться з таким – же біологічним матеріалом, як і при звичайному бактеріологічному дослідженні. Серологічне дослідження зразків сироватки крові має бути проведене у всіх пацієнтів, незалежно від підтипу захворювання. Воно проводиться у строки до 7 днів від появи симптомів або як найшвидше після вірогідного контакту з джерелом інфекції та у фазі одужання (через 14–35 днів після появи клінічних ознак). У разі розвитку сибірки має місце чотирикратне зростання титру антитіл до протективного антигену в сироватці крові за період між гострим перебігом хвороби та одужанням. Можливе проведення гістопатологічного та імуногістохімічного обстеження зразків біоптатів взятих на дослідження як з ран на шкірі, так і із легеневої тканини та бронхів.

Усі випадки захворювань, пов'язаних з розвитком сибірки розподіляють на наступні категорії: Підозра: випадок, який відповідає клінічним критеріям і для якого показане дослідження на збудник сибірки, проте жодних епідеміологічних даних, котрі б стверджували, що це сибірка, немає. Ймовірний: випадок, що відповідає клінічним критеріям та має попередні результати лабораторних досліджень; чи випадок, який відповідає клінічним критеріям та є епідеміологічний анамнез, що стверджує що це сибірка. Підтверджений: випадок, що відповідає клінічним критеріям та підтверджений результатами лабораторних досліджень

Лікування. Вибір стратегії лікування залежить від форми сибірської виразки: шкірної, легеневої, шлунково - кишкової або антракс-менінгіту. Фторхінолони та доксациклін є препаратами першої лінії у разі розвитку шкірної форми сибірки. При її легкому перебігові, для початкової терапії буде достатньо призначити один пероральний антибіотик із групи фторхінолонів, наприклад: ципрофлоксацин, левофлоксацин, або моксіфлоксацин. У пацієнтів з алергією на фторхінолони використовують доксициклін. У разі алергічної реакції на препарати першої лінії можна застосовувати кліндаміцин. Амоксицилін вважають альтернативним терапевтичним засобом, якщо відомо, що виділена культура збудника чутлива до пеніциліну; однак у випадках захворювання, пов'язаних із біологічним тероризмом, можливе використання пеніцилінрезистентних форм збудника. Після встановлення чутливості збудника до антибіотиків необхідно розпочинати цілеспрямоване лікування з урахуванням виявлених даних. У разі природнього ураження яке обмежується проявами на шкірі, антибактеріальну терапію призначають протягом 7-10 днів, однак, якщо інфікування сибіркою відбулося внаслідок застосування біологічної зброї, її слід продовжувати до 60 днів. Хірургічна резекція ділянок ураження або інші інвазивні маніпуляції не рекомендуються, оскільки вони можуть порушити цілісність струпа і призвести до розповсюдження інфекції. Саме тому необхідно дотримуватися особливої обережності при заборі зразка шкіри для дослідження. У разі розвитку тяжкої шкіряної форми сибірки, яка характеризується генералізацією процесу і супроводжується набряком або ураженнями голови та шиї показане введення ≥ 2 протимікробних препаратів; ≥ 1 з них має бути антибактеріальним препаратом з бактерицидною активністю проти *Bacillus anthracis* та ≥ 1 з цих препаратів має бути інгібітором синтезу білків. Ципрофлоксацин у поєднанні з кліндаміцином або лінезолідом вважають препаратами першої лінії. У разі, якщо штам чутливий до пеніциліну, ципрофлоксацин можна замінити на бензилпеніцилін чи

ампіцилін. Альтернативою для ципрофлоксацину, бензилпеніциліну чи ампіциліну є левофлоксацин, моксіфлоксацин, меропенем, іміпенем/циластатин, доріпенем або ванкоміцин. Альтернативними препаратами для кліндаміцину або лінезоліду є доксициклін або рифампіцин; застосування хлорамфеніколу рекомендоване тільки в тому разі, коли більш безпечні препарати не ефективні. Немає однозначної думки або достовірних даних стосовно призначення третього препарату, тому вибір курсу лікування з 2-ма або 3-ма лікарськими засобами переважно залежить від індивідуального вподобання лікаря. Третім препаратом може бути будь – який засіб, що має активність проти збудника сибірки, який ще не застосовували. Для первинної терапії рекомендується внутрішньовенне введення препаратів, надалі, коли пацієнт матиме клінічно стабільний стан після щонайменше 2 тижнів внутрішньовенного застосування антибіотика, прийом препаратів можна змінити на пероральний. При важкому перебігу захворювання лікування повинно здійснюватися доти, поки припиняться всі ознаки та симптоми захворювання; однак, якщо інфікування сибіркою відбулося внаслідок застосування біологічної зброї, слід продовжувати лікування до 60 днів. Хірургічне втручання може бути показане в деяких випадках (зокрема, у пацієнтів із ураженнями великого розміру, що спричиняють компартмент-синдром). Легенева форма сибірки, що виникла унаслідок застосування біологічної зброї, має розглядатися як пеніцилін-резистентна до моменту отримання результатів дослідження чутливості збудника до антибіотиків. Використання цефалоспоринів слід уникати, враховуючи структурно зумовлений та індукований види синтезу бета-лактамаз в організмі *B. anthracis*. З урахуванням того, що кількість випадків легеневої та гастроінтестинальної форм сибірки обмежена і є нестача даних для порівняння, ефективність комбінованої терапії при цих формах захворювання ще необхідно досліджувати. На сьогодні більшість фахівців погоджуються, що у разі ураження дихальних шляхів та шлунково – кишкового тракту внаслідок сибірки стартова

антибактеріальна терапія має бути комбінованою та включати в себе щонайменше 2–3 антибактеріальних препарати. Принципові схеми та вибір антибіотиків не відрізняються від тих, що запропоновані для лікування тяжкого перебігу шкірної форми сибірки. Проте, з метою додаткової терапії у разі розвитку легеневого ураження рекомендовано найшвидше застосування сибіркового імуноглобуліну у поєднанні з комбінованою протимікробною терапією у пацієнтів зі значними клінічними підозрами на розвиток системної інфекції. Також, Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США для лікування легеневої форми сибірки затверджені моноклональні антитіла, такі як «Раксібакумаб» та «Обітоксаксімаб», дія яких спрямована проти протективного антигена В. Anthracis. Доведено, що плевральна та асцитична рідина містить в собі летальний токсин у високих концентраціях. У зв'язку з чим виникає потреба її раннього та активного дренирування у разі діагностики, що підвищує рівень виживаності. При сибірковому менінгіті потрібно внутрішньовенне використання ≥ 3 антибіотиків з доведеною активністю проти В. Anthracis. Усі вони мають проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Найбільш прийнятною схемою медикаментозної терапії першої лінії є призначення ципрофлоксацину в комбінації з лінезолідом і меропенемом для внутрішньовенного застосування. Альтернативою ципрофлоксацину вважаються левофлоксацин або моксифлоксацин, а альтернативою лінезоліду можуть бути кліндаміцин, рифампіцин і хлорамфенікол для внутрішньовенного введення. Внутрішньовенна комбінована терапія має тривати ≥ 2 тижнів, а перехід до перорального лікування може бути здійснений лише при стабілізації клінічного стану пацієнта. У зв'язку з високим рівнем смертності, внаслідок антракс-менінгіту, також існує думка про те, що внутрішньовенна антибіотикотерапія має тривати ≥ 3 тижнів.

Профілактика. У 2019 році Центр контролю та профілактики захворювань опублікував оновлені рекомендації Консультативного комітету з практики імунізації (ACIP) щодо доконтактного використання вакцини проти сибірської виразки та для постконтактного лікування раніше невакцинованих людей. Вакцинація проти сибірської виразки не рекомендується більшості мандрівників, за винятком дослідників, які працюють в ендемічних з сибірської виразки районах, та які можуть піддаватися високому ризику прямого контакту з ураженими тваринами та продуктами тваринного походження. Вакцина також рекомендується військовослужбовцям, які подорожують до цих районів. Адсорбована вакцина проти сибірської виразки (AVA) (BioThrax) ліцензована для доконтактної профілактики (PrEP) для дорослих віком 18–65 років із високим ризиком контакту з *B. anthracis*. Дозування, схвалене Управлінням з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), становить 0,5 мл внутрішньом'язово (в/м) через 0, 1 і 6 місяців з ревакцинаціями через 6 і 12 місяців після завершення первинної серії та з інтервалом у 12 місяців після цього. AVA також має ліцензію на постконтактну профілактику (PEP) у поєднанні з протимікробними препаратами для дорослих віком 18–65 років із підозрою або відомим контактом з аерозолями спор *B. Anthracis*. Дозування, затверджене FDA, становить 0,5 мл підшкірно (SC) через 0, 2 і 4 тижні.

Щоб запобігти впливу сибірської виразки під час відвідування ендемічних щодо неї країн, потрібно уникати прямого та непрямого контакту з тушами тварин і не вживати в їжу м'ясо тварин знайдених мертвими або хворими. Термічна обробка зараженого м'яса не усуває ризику зараження сибірською виразкою. Також, не існує тестів, для визначення факту забруднення побічних продуктів тваринного виробництва спорами *B.anthraxis*. Тому, існують правила, які необхідно знати та дотримуватись щодо обмеження на ввезення заборонених продуктів тваринного походження, трофеїв та сувенірів.

Особи, що контактували з хворими або заразним матеріалом, підлягають лікарському спостереженню протягом 2 тижнів. За значного ризику виникнення сибірки, рекомендують доксициклін 0,1 г 1 раз на добу протягом 7-10 днів залежно від ситуації. У разі біотерористичного застосування сибіркового збудника, рекомендують продовжити приймання доксицикліну аж до 60 днів.

Чума

Актуальність. У зв'язку з розширенням контактів з різними країнами, міграцією населення, збільшенням кількості туристичних і ділових поїздок в регіони з жарким кліматом зростає ризик зараження чумою для громадян України. Діагностика і диференційна діагностика чуми залишається складною і базується на аналізі комплексу епідеміологічних, клініко-лабораторних даних, вимагає підтвердження методами специфічної діагностики.

Відповідно до Міжнародних медико-санітарних правил чуму відносять до особливо небезпечних карантинних інфекцій. Назва хвороби походить від арабського «джума» -біб, що обумовлено характерним симптомом – збільшенням уражених лімфатичних вузлів.

У минулому мало пандемічне поширення, що викликало спустошення територій. Людство зазнало три пандемії чуми, під час яких загинули десятки мільйонів людей. У 20 ст. захворюваність на чуму значно знизилась, але у природних осередках періодично реєструються спалахи чуми. За даними ВООЗ останні спалахи чуми зареєстровані у 1994 р. в Індії, у 2009р. в Китаї, у 2013р. в Казахстані. З 2000 по 2018роки зареєстровано 25000 захворювань на чуму, 97,8% випадків спостерігались в Африці.

Чума – гостре, інфекційне, природно-осередкове трансмісивне захворювання, яке характеризується тяжким перебігом, високою летальністю, розвитком гарячки, інтоксикації, специфічним геморагічно-некротичним запаленням у лімфатичних вузлах, легенях та інших органах.

Етіологія. Збудник чуми – *Yersinia pestis*, грамнегативна паличка, має капсулу, спор не утворює, є факультативним анаеробом, нерухома, забарвлюється біполярно, добре росте, але повільно на простих поживних середовищах; але краще на середовищах із додаванням нативної або гемолізованої крові, оптимум її росту - 28° С. Має 3 біотиби: *antigua*, *orientalis*, *mediaevalis*. Збудник є факультативним внутрішньоклітинним

паразитом. Висока вірулентність збудника чуми визначається V і W антигенами, які забезпечують резистентність його до внутрішньоклітинного ФАГОЦИТАРНОГО знищення. Основні фактори патогенності - ендо- та екзотоксини, ряд ферментів: гіалуронідаза, коагулаза, гемолізін, фібринолізін та інші.

Стійкість збудника чуми поза організмом залежить від характеру впливу на нього факторів зовнішнього середовища. Зі зниженням температури збільшуються терміни виживання бактерій. При температурі - 22° С бактерії зберігають свою життєздатність протягом 4 міс. При 50-70° С мікроб гине через 30 хв, при 100° С - через 1 хв. Звичайні дезінфектанти в робочих концентраціях (сулема 1: 1000, 3-5% розчин лізолу, 3% карболова кислота, 10% розчин вапняного молока). В останні роки виділені стрептоміціно- і тетрацикліностійкі штами.

Епідеміологія. Чума – типовий природно-осередковий трансмісивний зооноз. Розрізняють природні (первинні, «дика чума») і синантропні осередки чуми. Резервуаром і джерелом інфекції природних осередках є багато видів диких гризунів (бабаки, ховрахи, полівки, піщанки тощо). Резервуаром і джерелом інфекції в синантропних осередках є щури, деякі домашні тварини, зокрема верблюди, при виникненні захворювання серед населення – хвора людина. Природні вогнища займають близько 8% суші. Активні ензоотичні осередки зберігаються в Південно-Східній Азії.

Чума відноситься до хвороб з множинним механізмом передавання: трансмісивним, контактним, аліментарним, повітряно-крапельним. Трансмісивний шлях передачі реалізується через укуси бліх, які заразилися при кровосмоктанні хворих гризунів. Збудники в організмі блохи розмножуються і заповнюють всю порожнину шлунку і передшлунку, утворюючи «чумний блок». Після загибелі хворої тварини блохи мігрують на інших тварин і людину. При повторному кровосмоктанні вони відригують збудника в ранку на шкірі нового господаря. Контактним

шляхом людина може заразитися при знятті шкурок та обробленні туші хворих тварин. Аліментарний шлях зараження пов'язаний із вживанням в їжу м'яса хворих тварин (заєць, верблюд та ін.). Зараження повітряно-крапельним шляхом можливо від хворих на легеневу форму чуми. Епідемічний процес в ендемічних по чумі регіонах має етапний перебіг. Спочатку чума реєструється тільки у гризунів, потім включаються люди, у яких захворювання протікає переважно у бубонній формі. У третю стадію з'являється можливість передачі інфекції від людини людині повітряно-крапельним шляхом. Шлях передачі визначає форму захворювання. Сприйнятливість людини до чуми дуже висока. Індекс захворюваності наближається до одиниці. У помірному кліматі захворювання має літньо-осінню сезонність. До груп ризику відносяться робітники будівники підземних комунікацій, геологи, мисливці та особи, які мають контакт з гризунами. Природні осередки зберігаються на території Середньої Азії, Південній Америці, країнах Африки. Найбільш ураженими залишаються Мадагаскар, Демократична республіка Конго, Перу.

Патогенез. Збудник проникає в організм людини через шкіру або слизові оболонки травного тракту і верхні дихальні шляхи. Потрапляючи на шкірні покриви, збудник може викликати запалення в місці вторгнення. Найчастіше чумна паличка відразу ж зі струмом лімфи без прояву лимфангіту мігрує в регіональні лімфатичні вузли, де активно розмножується і викликає в них і навколишній тканині геморагічно-некротичні запалення. Лімфатичні вузли різко збільшуються і утворюють конгломерат - «бубон». Важливе значення має здатність збудника пригнічувати фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів з розвитком феномену незавершеного фагоцитозу, що ускладнює запуск імунної відповіді. Захворювання супроводжується вираженою токсіемією. Токсини впливають на центральну нервову систему, викликаючи важкий нейротоксикоз, на серцево-судинну систему з розвитком гострої серцево-судинної недостатності. Викликають

порушення в системі гемостазу з розвитком тромбогеморагічного синдрому.

Втрата лімфатичним вузлом бар'єрної функції призводить до генералізації процесу. Може розвинутися первинно-септична (при відсутності бубонів) форма або вторинно септична з ураженням всіх внутрішніх органів і формуванням вторинних бубонів. Септична форма чуми супроводжується масивною бактеріємією, токсемією і повним придушенням імунної системи. В нирках, печінці та інших органах виникають геморагічні і дегенеративні зміни, розвивається гостра циркуляторна недостатність. Гематогенна міграція чумних бактерій в легеневу тканину призводить до розвитку вторинної чумної пневмонії. Запалення легенів спочатку має серозно-геморагічний, потім некротичний характер. У процес при легеневій формі чуми часто залучається плевра. Одночасно розвивається специфічний трахеобронхіальний лімфаденіт. Критичний стан при легеневій формі чуми пов'язаний з інфекційно-токсичним шоком і гострою дихальною недостатністю. Процес одужання обумовлений, головним чином, клітинними формами імунітету.

Клініка. За клінічними проявами розрізняють локалізовані та генералізовані форми. До локалізованих форм належать: шкірна, бубонна і шкірно-бубонна. До генералізованих форм належать: первинно і вторинно-септичні форми; первинно і вторинно-легенева форми.

Первинно-легенева форма виникає внаслідок потрапляння бактерій аерогенно й утворення специфічного запалення в трахеї, бронхах, паратрахеальних і медіастенальних лімфатичних вузлах, легенях.

Первинно-легенева форма – це інфекційно-токсичний (септичний) шок, який є наслідком потрапляння в кров великої кількості збудника без ураження лімфатичних вузлів за умови низької резистентності організму.

Клініка. Інкубаційний період триває від кількох годин до 6 діб. У вакцинованих інкубаційний період подовжується до 10 діб. При всіх формах хвороба починається гостро. Хворі можуть вказати не тільки день, а й годину початку хвороби. Температура тіла з сильним ознобом, підвищується до 39,5 - 40 ° С і більше. Характерний головний біль, запаморочення, м'язово-суглобовий біль, слабкість, іноді блювання. Зовнішній вигляд хворого: обличчя гіперемійоване, одутловате. У найбільш важких випадках виникає ціаноз обличчя, риси обличчя загострюються, з'являється вираз страху, безнадії, жаху («маска чуми»). Кон'юнктиви і склери ін'єктовані, на перехідній складці часто точкові крововиливи. Язик сухий, потовщений, тремтячий, обкладений густим білим нальотом («натертий крейдою»), слизові оболонки ротоглотки гіперемійовані. З перших днів хвороби з'являються ознаки ураження ЦНС і серцево-судинної системи. У одних хворих розвивається збудження, галюцинації страхітливого характеру, порушення координації рухів («п'яна хода»), м'язовий тремор. У інших - загальмованість, оглушення. Задишка. Межі серця розширені, тони серця глухі. Тахікардія до 120 - 140 в хвилину, аритмія пульсу, прогресуюче падіння АТ.

При шкірній формі чуми на місці проникнення збудника спочатку з'являється пляма, потім папула, везикул, пустула, заповнена серозно-геморагічним вмістом. Пустула розташована на твердій основі червоно-багряного кольору і відрізняється значною болючістю. При розтині пустули утворюється виразка, дно якої покрито темним струпом. Виразки загоюються повільно, утворюючи рубець.

При бубонній формі місцеві ураження шкіри відсутні. Найчастіше зустрічаються пахові бубони. Першою ознакою бубону служить поява сильного болю і локальної болючості в місці, де формується бубон. Через біль хворі приймають вимушене положення (зігнута нога, відведена в сторону рука). Через 2-3 дні відбувається утворення бубону. Бубон болючий з нечіткими контурами, щільний конгломерат з декількох

вузлів, спаяних з підшкірної клітковиною, малорухливий. Шкіра над бубоном багряно-червона, синюшна. Розміри бубону можуть досягати 10 см. Лімфангіту не спостерігається. По закінченню стадії формування бубону настає фаза його розрішення. На 6-8 день бубон розкривається, виділяється густий гній, в якому містяться збудники чуми. На місці виявлення бубонів можливе утворення великих виразок. Загоєння відбувається повільно. Після розтину бубону загальний стан хворих поліпшується. Призначення антибіотиків запобігає нагноєнню. Бубон розсмоктується, або відбувається склерозування. Особливо небезпечні пахвинні бубони, так як в цих випадках часто розвивається вторинна легенева чума.

Первинно септична форма чуми протікає вкрай важко. Інкубаційний період може скорочуватися до 2 діб. У більшості хворих в першу ж добу хвороби починають прогресувати ознаки серцево-судинної недостатності, приєднується олігурія, анурія і швидко розвивається тромбогеморагічний синдром. На тлі різкого токсикозу на шкірі з'являються великі, зливні крововиливи багряно-чорного кольору («чорна смерть»). На слизових оболонках - геморагії. Носові кровотечі. Випадки одужання вкрай рідкісні. Клініка вторинно-септичної форми аналогічна, але розвивається на тлі бубонної форми.

Первинно-легенева форма чуми також протікає вкрай важко. На тлі нейротоксикозу вже в перший день хвороби з'являються різучий біль в грудях, кашель, сильна задишка. На початку мокротиння прозоре, в'язке, склоподібне, на 2 день стає рідким, пінистим, кров'янистим і, нарешті, кривавим. В акт дихання приєднується робота допоміжних м'язів, крил носу. Дихання набуває жорсткого відтінку. Фізикальні дані дуже мізерні і не відповідають важкому стану хворих. Відзначається невелике укорочення звуку над ураженою часткою, нерясні хрипи. Розвивається інтерстиціальний і альвеолярний набряк легенів, в основі якого лежить токсичне ураження капілярів легенів з різким підвищенням

їх проникності. У мокроті - величезна кількість чумних паличок. При відсутності адекватної етіотропної терапії хворі гинуть на 3-4 добу від серцево-судинної та дихальної недостатності. Клінічна картина вторинно-легеневої чуми, яка ускладнює перебіг бубонної форми хвороби, аналогічна, але раптове погіршення стану виникає через кілька днів від початку хвороби. Перебіг хвороби більш сприятливий у порівнянні з таким при первинно-легеневій формі.

Чума у щеплених характеризується подовженням інкубаційного періоду до 10 діб. Лихоманка субфебрильна, симптоми інтоксикації виражені не різко. Бубон невеликих розмірів, дуже болючий, але без виражених проявів периаденіту. За відсутності своєчасної адекватної терапії в перші 3-4 дні подальший розвиток захворювання не буде відрізнятися від клініки у невакцинованих хворих.

Диференційний діагноз. Шкірну форму чуми диференціюють з шкірною формою сибірської виразки. Карбункул сибірки, на відміну від шкірних проявів при чумі, характеризується відсутністю місцевої болючості та наявністю масивного студнеподібного набряку.

Бубонну форму чуми диференціюють з туляремією, гнійним лімфаденітом, содоку. При туляремії, на відміну від чуми, формування бубону не супроводжується різким больовим синдромом, лімфатичні вузли не утворюють конгломерату, тісно спаяні з навколишньою тканиною (периаденіт), є лімфангіт. Лихоманка і симптоми інтоксикації при туляремії виражені помірно.

Розвитку гнійного лімфаденіту передують місцевий гнійно-запальний процес (рана, панарицій, фурункул та інші гнійні захворювання). Лімфатичний вузол, що нагноївся, не утворює щільного конгломерату з сусідніми вузлами. Між ним і первинним гнійним вогнищем є лімфангіт. Лихоманка і симптоми інтоксикації виражені менше, ніж у разі чуми.

Легеневу форму чуми диференціюють з крупозною пневмонією. Особливо важкими для діагностики є такі випадки крупозної пневмонії,

коли замість іржавого мокротиння при кашлі, виділяється мало змінена кров. При крупозній пневмонії відсутній характерний для чуми епідеміологічний анамнез (перебування в осередках чуми), яскраво виражені перкуторні і аускультативні об'єктивні дані. Ознаки нейротоксикозу при чумній пневмонії виражені різкіше і наступають набагато раніше.

Ускладнення. Інфекційно-токсичний шок, гостра серцево-судинна недостатність, гостра дихальна недостатність, синдром Уотерхауза-Фрідеріксена, ДВЗ-синдром, набряк легень, ННГМ, гнійний чумний менінгіт, який згідно МКХ-11 є окремою формою хвороби (I933).

Лабораторна діагностика. Ступінь змін у результатах клініко-біохімічних дослідженнях визначається формою і тяжкістю перебігу хвороби: у ЗАК - гіпер-, або лейкоцитоз, нейтрофіліоз із зсувом вліво, анеозинофілія, токсична зернистість нейтрофілів; у ЗАС – ознаки токсичної нирки, макрогематурію, у копроцитограмі – кров; у біохімічних дослідженнях – підвищення АлАТ, ознаки ДВЗ – синдрому та ГНН. З додаткових обстежень призначають рентгенографію ОГК (при легеневій формі виявляються – дрібні численні вогнища), ЕКГ.

Специфічна діагностика. Найбільше значення мають бактеріологічний (посів матеріалу на м'ясо-пептонний агар, кров'яний агар з наступною ідентифікацією збудника протягом 3х днів) і бактеріоскопічний (пофарбованих за Грамом або метиленовим синім) методи дослідження. Збудник може бути виділений з пунктату бубона, шкірних елементів, крові, мокротиння, а також з трупного матеріалу (шматочки внутрішніх органів, кров, кістковий мозок та ін.). Лабораторії повинні працювати відповідно до інструкцій про режим роботи протичумних установ. Виявлення при бактеріоскопії типових біполярів вже через 1 годину дозволяє встановити попередній діагноз чуми. Для отримання чистої культури та її ідентифікації потрібно 5-7 діб.

Біологічний метод дослідження збільшує ймовірність виділення чумного мікробу. Використовують морських свинок і білих мишей. З серологічних методів використовують РЗК, РІГА, РЕМА, якщо пацієнт доживе до 5-7 дня від початку хвороби, але частіше вони мають ретроспективне значення. Для експрес-діагностики чуми використовують РІФ, ПЛР. Усі дослідження проводять у спеціалізованих лабораторіях, які призначені для роботи зі збудниками особливо небезпечних інфекцій. Робота з біоматеріалом (забір у хворого, транспортування в лабораторію) суворо регламентується інструкціями.

Прогноз. Летальність при локалізованих формах становить від 20 до 60%, при генералізованих - майже 100%. Своєчасна антибіотикотерапія дозволяє знизити летальність навіть при генералізованих формах чуми.

Лікування. Всі хворі з діагнозом чуми госпіталізуються евакобригадою в чумний шпиталь. Співробітники евакобригади повинні працювати в захисному костюмі 1 типу. Костюм 1 типу складається з: піжами і комбінезону, капюшону або великої косинки, халату, ватно-марлевої пов'язки, окулярів, гумових рукавичок, клейончатих нарукавників, клейонкового фартуха, шкарпеток, чобіт і рушника. Хворих на бубонну форму чуми з ураженням пахових лімфовузлів розміщують окремо від хворих на бубонну форму чуми з ураженням пахових лімфовузлів, т. я. у останніх можливий розвиток вторинної легеневої форми чуми. Хворих на легеневу форму розміщують в окремих боксах. Робота в стаціонарах для хворих на чуму повинна проводитися в протичумних костюмах з дотриманням суворого порядку надягання і зняття захисного костюму.

Хворих з підозрою на чуму (з лихоманкою, пневмонією, лімфаденітом) госпіталізують в провізорний шпиталь, контактних розміщують в ізоляторі. Контактних з легеневою формою чуми розміщують індивідуально, окремо від інших контактних.

На догоспітальному етапі хворим при виражених явищах

інтоксикації надається невідкладна допомога. Всі лікарські препарати необхідно вводити на тлі інфузійної терапії (лактосоль, реополіглюкін та ін.). Кортикостероїди вводяться з розрахунку по преднізолону не менше 5 мг / кг маси хворого.

Етіотропне лікування включає призначення антибіотиків. Препаратами вибору є аміноглікозиди (стрептоміцин, гентаміцин), левоміцетин (хлорамфенікол), препарати тетрациклінового ряду і фторхінолони (ципрофлоксацин, офлоксацин). Залежно від клінічної форми чуми стрептоміцин призначають у дозі від 2 до 4,5 г на добу (при локалізованих формах по 1 г кожні 12 годин, при генералізованих - по 1,5 г кожні 8 годин). Введення великих доз бактеріологічних препаратів може привести до масивного бактеріолізу і розвитку ендотоксичного шоку. Етіотропну терапію доцільно починати з внутрішньовенного введення бактеріостатичного антибіотика - хлорамфеніколу. Левоміцетин призначають в добовій дозі 6 г зі зниженням дози після нормалізації температури. Тетрациклін призначають в добовій дозі 4 - 6 г на добу. Ципрофлоксацин при бубонній формі по 0.5 г всередину кожні 12 годин, при генералізованих формах - 0,4 г кожні 12 год внутрішньовенно. Курс антибіотикотерапії - 7 - 10 діб.

Поряд з антибактеріальним лікуванням проводять дезінтоксикаційну терапію. Використовують кристалоїдні і колоїдні розчини в співвідношенні 3:1. Добовий об'єм рідини повинен бути не менше 40 мг/кг маси тіла. Глюкокортикостероїди. За показаннями проводять протишокову терапію, корекцію дихальної недостатності, ДВЗ-синдрому, боротьбу з набряком легенів, набряком і набуханням головного мозку.

Профілактика. Профілактичні заходи спрямовані на попередження завезення збудника інфекції з-за кордону, скорочення епізоотичної активності природних вогнищ і попередження захворювань людей в цих осередках. За епідемічними показаннями в осередках чуми проводиться

профілактична вакцинація в першу чергу осіб високого ризику зараження (геологи, пастухи, працівники лабораторій, протичумних установ). Необхідно постійно проводити санітарно-освітню роботу серед населення. Дані заходи передбачені спеціальними «Міжнародними санітарними правилами» і «Правилами по санітарній охороні території». При виявленні хворих на чуму створюється надзвичайна протиепідемічна комісія, яка накладає карантин і складає комплексний план ліквідації осередку. Про будь-який випадок ОНІ протягом 24 годин необхідно сповістити ВООЗ.

Специфічна імунопрофілактика – вакцинація –проводиться за епідпоказаннями (виникнення епізоотії серед гризунів), мандрівникам в ендемічні регіони з чуми, групам підвищеного ризику. Розроблено декілька типів вакцин:живу ослаблену для надшкірного, підшкірного внутрішньо шкірного введення, Ревакцинація проводиться щорічно. Проведення вакцинації не створює надійного захисту, але полегшує перші прояви хвороби і подовжує інкубаційний період. Екстрена хіміопрофілактика проводиться всім контактним особам. Контактним особам призначають один з препаратів: доксициклін, бісептол, рифампіцин, ципрафлоксацин,офлоксацин курсом 5-7 днів.

Заходи в епідемічному осередку

I. Заходи щодо хворих. Хворі на чуму підлягають обов'язковій госпіталізації в чумний шпиталь. Виписка реконвалесцентів відбувається після повного клінічного одужання. Хворих на бубонну форму чуми виписують не раніше 4 тижнів з дня клінічного одужання після 2-кратного негативного результату бактеріологічного дослідження пунктату бубона. Хворих на генералізовану форму виписують не раніше 6 тижнів з дня клінічного одужання після багаторазових негативних результатів бактеріологічного дослідження мокротиння. Після виписки обов'язкове медичне спостереження протягом 3-х місяців.

II. Заходи щодо контактних. Медичний працівник, який виявив хворого на чуму або хворого з підозрою на чуму, не виходячи з

приміщення (до прибуття евакобригади), де виявлений хворий, за допомогою телефону або через нарочного, що не був у контакті з хворим, сповіщає головного лікаря установи та головного лікаря відповідної СЕС про виявленого хворого. Медичний персонал та інші особи, які перебували в безпосередньому контакті з хворими, ізолюються в стаціонар на 6 діб. З метою раннього виявлення хворих за контактними ведуть ретельне медичне спостереження з дворазовою термометрією протягом доби. З метою екстреної профілактики використовують один з антибіотиків: доксициклін по 0,1 г 2 рази на добу, стрептоміцин 0,5 г 2 рази внутрішньом'язово на добу. Після госпіталізації хворого з осередку чуми проводиться заключна дезінфекція.

III. Заходи щодо осередку. Дезінфекція в осередках чуми здійснюється дезінфекційними бригадами.

Задачі

Задача 1

Хворий А., 25 років, три дні тому прибув з Індії. Захворів вранці, гостро: Т - 36,2 ° С, слабкість, спрага, сухість у роті, часті до 10 разів рясні, водянисті мутновато-білого забарвлення без запаху випорожнення. Увечері двічі було рясне блювання. Шкірні покриви бліді, складка шкіри розправляється уповільнено. Поодинокі судоми литкових м'язів. Дихання везикулярне, частота - 23 в хв. Тони серця чисті, пульс 95 за хв. слабкого наповнення. АТ - 80/50 мм рт.ст. Язик сухий. Живіт м'який, безболісний, відзначається бурчання по ходу кишківника. Печінка і селезінка не пальпуються. Менінгеальні знаки негативні. Вага хворого - 60 кг.

Лабораторно: Еритроцити 7×10^{12} / л, Нb- 148 г / л, лейкоцити- $12,5 \cdot 10^9$ / л. Питома вага плазми 1.044

1. Обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Призначте специфічні дослідження для підтвердження діагнозу?
3. Визначте лікувальну тактику.

Задача 2

Хворий К., 30 років, кухар. Захворів гостро: Т-36,5 ° С, невелика слабкість. Випорожнення 5 разів на добу, рідкі, кашкоподібні. Шкірні покриви чисті, тургор збережений. Дихання везикулярне. Тони серця чисті, пульс 90 за хвилину, АТ = 100/60 мм.рт.ст. Живіт м'який, безболісний. Менінгеальні знаки негативні. При надходженні в стаціонар вага хворого 60 кг. Загальний аналіз крові: еритроцити $5 \cdot 10^{12}$ / л, лейкоцити $6,1 \cdot 10^9$ / л, гематокрит 48. При бактеріологічному дослідженні калу виділили вібріон 01 серогрупи.

1. Обґрунтуйте діагноз.
2. Вкажіть умови виписки хворого зі стаціонару.
3. Вкажіть заходи щодо спостереження за контактними в осередку.

Задача 3

Хвора А., 25 років, вагітність І, 34 тижні. Захворіла гостро. Протягом 10 годин 4 рази рясні (до 700 мл за 1 раз) водянисті без запаху випорожнення, блювання «фонтаном». Т-36,0 ° С. Тахікардія, задишка, болю в животі немає. Була в контакті з чоловіком, який 5 днів тому повернувся із відрядження з Індії, та мав однократно рідкі випорожнення. Без патологічних домішок?

1. Обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Призначте план обстеження, з урахуванням супутнього стану?
3. Визначте лікувальну тактику.

Задача 4

У хворого на холеру Т-35,8 ° С. Шкірні покриви бліді, холодні, шкірна складка довго не розправляється, судоми м'язів кінцівок і м'язів живота. Ціаноз губ, мочок вух, носа. При пальпації - болючості у животі немає, виявляється посилене бурчання, шум плескоту рідини. Пульс 110 уд/хв., ниткоподібний. АТ 80/35 мм.рт.ст. Олігурія. Через 2 години введення парентерально трисолу у хворого з'явилися неприємні відчуття в області серця, на ЕКГ - збільшення Р-Q, QRS, рівень калію в крові дорівнює 6 ммоль / л.

1. Обґрунтуйте, чим обумовлене погіршення стану.
2. Проведіть корекцію в лікуванні.
3. Визначте критерії закінчення первинної регідратації.

Задача 5

З борту корабля, який перебуває в Середземному морі і тримає курс до Одеси, отримана радіограма про те, що на кораблі є троє хворих з захворюванням, схожим на холеру. На борту 48 чоловік команди і 30 пасажирів, є лікар, забезпечений запасом антибіотиків і дезрозчинів.

1. Складіть план протиепідемічних заходів щодо хворого?
2. Складіть план протиепідемічних заходів щодо контактних осіб?
3. Вкажіть сучасні підходи до вакцинації проти холери?

Задача 6

В клініку звернувся хворий, 36 років, під час об'єктивного обстеження хворого виявлена генералізована лімфаденопатія з більш значним збільшенням шийних лімфатичних вузлів. Поряд з крововиливами в шкіру різних розмірів відзначаються і інші елементи (розеоли, папули, плями), іноді висип нагадує корову екзантему. Відзначається відносна брадикардія, а іноді і дикротія пульсу. Межі серця розширені, тони серця приглушені, АТ знижений. Відзначаються задишка, кашель, колючий біль у боці, зкорочення перкуторного звуку, сухі і вологі хрипи, шум тертя плеври; рентгенологічно виявляються інфільтративні зміни, плевральний випіт. Виражені зміни органів травлення. Печінка збільшена, болюча при пальпації. Підозра на асцит. З боку нервової системи - сильний головний біль, менінгеальні симптоми (при нормальному складі ліквору), розлади свідомості, запаморочення, шум у вухах.

1. Поставте попередній діагноз.
2. Призначте план обстеження.
3. Призначте лікування.

Задача 7

Чоловік 35 років скаржиться на підвищення температури тіла до 39° С, втрату апетиту, нудоту, інтенсивний біль у животі. Із анамнезу відомо, що симптоми захворювання з'явилися на 3 добу після повернення із Мексики. Хворий оглянутий лікарем, призначено: антипіретики, спазмолітики. Стан хворого на фоні призначеного лікування не покращився, через 2 доби на фоні гарячки виникла жовтяниця шкіри і склер, посилилась спрага та блювання. Госпіталізований до інфекційного

стаціонару. Через добу стан різко погіршився: повторне блювання із кров'ю, з'явилися кров у випорожненнях, числені геморагії на шкірі та слизових оболонках ротової порожнини, підвищення температури тіла до 39,8° С. Спостерігається гепатоспленомегалія. Олігурія.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Призначте лабораторне обстеження для підтвердження діагнозу.
3. Визначте тактику лікування.

Задача 8

Чоловік 25 років збирається відвідати країни Африки (Гана, Південний Судан).

1. Назвіть заходи специфічної профілактики Жовтої гарячки.
2. В які терміни необхідно провести специфічну профілактику Жовтої гарячки?
3. Вкажіть протиепідемічні заходи в осередку жовтої гарячки.

Задача 9

У стаціонар на 3-й день хвороби поступив хворий П., 35 років зі скаргами на високу температуру, головний біль, біль в м'язах, попереку, нудоту, блювання. Об'єктивно: іктеричність склер, фотофобія, слезотеча. Шкіра обличчя і шиї гіперемійована, суха, гаряча на дотик. Гепатомегалія. Пульс частий, м'який. З епіданамнезу: тиждень тому повернувся з Південної Африки, де його покусали комарі.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Діагностика даного захворювання
3. Лікувальна тактика

Задача 10

Хворий Б., доставлений у стаціонар у тяжкому стані. На шкірі і слизових оболонках ротової порожнини виражені геморагії. Симптом Фаже позитивний, ціаноз розлитого характеру. Обличчя одутле, виражені

петехії, екхімози. Блювання «кавовою гущею», олігурія. З епіданамнезу відомо, що хворий перебував у відрядженні в Центральній Америці.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Складіть план діагностики захворювання.
3. Напишіть лікування та профілактику захворювання.

Задача 11

Хворий 30 років захворів гостро з підвищення температури тіла до 39-40° С, багаторазового блювання (блювотні маси напочатку блювання були жовтого кольору, потім чорного). Свідомість затьмарена. Обличчя одутле, червоне, ін'єкція склер та кон'юнктив; з рота м'ясний запах, на шкірі петехії. З епіданамнезу відомо, що хворий їздив працювати за кордон в Африку. Відмічав численні укуси комарів.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Вкажіть методи діагностики даного захворювання
3. Лікувальна тактика

Задача 12

У чоловіка, що доглядав за коровою з кривавим проносом та яка згодом померла, на правому передпліччі з'явилась червона пляма діаметром до 2 сантиметрів, що нагадувала укусу гедзю, та на якій протягом однієї доби з'явився пухирець з кривавим вмістом. Передпліччя набрякло, температура тіла хворого піднялася до 38,7°С. При огляді: передпліччя набрякле, в середній третині міститься виразка на гіперемованій основі, дно якої вкрите чорним безболісним струпом. Пахвинні лімфовузли на стороні ураження збільшені у розмірах, чутливі при пальпації.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Вкажіть методи діагностики даного захворювання
3. Призначте лікування.

Задача 13

У чоловіка, який розроблював тушу корови, що раптово померла, на передпліччях рук та обличчі з'явилися червоні плями, які протягом однієї доби вкрилися пухирями з кривавим вмістом. Передпліччя та обличчя чоловіка набрякли, температура тіла піднялася до 38,7°C - 39°C. При місцевому огляді чоловіка: на його обличчі та передпліччях виявляються заповнені серозно – геморагічним вмістом були. Шкіра в місцях ураження гіперемована, в місцях мацерованих бул утворилися виразки дно яких вкрите чорним безболісним струпом.

1. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
2. Вкажіть методи специфічної діагностики захворювання.
3. Призначте лікування

Задача 14

Визначте тактику хірургічного втручання чоловікові з діагнозом: «Антракс, шкіряна форма. Середнього ступеню тяжкості» на правому передпліччі якого виявлена виразка на гіперемованій основі, діаметром до 3 - х 5 см, дно якої вкрите чорним безболісним струпом. Передпліччя набрякле, за розмірами вдвічі більше лівого, пахвинні лімфовузли на стороні ураження збільшені у розмірах, чутливі при пальпації. Пульсація артерій правого передпліччя визначається.

Задача 15

У тракториста, який близько місяця назад орав поле в районі скотомогильника, з'явилася лихоманка до 39°C, слабкість, сухий кашель та біль у м'язах. Через 2 дні стан хворого погіршився: виникли головний біль, задишка, біль у грудній клітині. При огляді: рівень свідомості хворого – 12 балів за шкалою Глазго, SaO₂ – 87% на повітрі, ЧД – 28/хвилину. АТ –

100/60 мм.рт.ст; ЧСС – 108/хвилину. Рентгенологічно: має місце затемнення легеневої тканини з двох сторін в нижніх відділах, випіт у плевральних порожнинах, тінь серця круглої форми. В загальному аналізі крові: Le – 12×10^9 , П/Я – 18%, С/Я – 74%, Л – 8%. ШОЕ – 56 мм/год; НТ – 0,65. Яка специфічна тріада симптомів у сукупності з анамнезом захворювання дозволяє подумати про розвиток у хворого легеневого антраксу.

Задача №16

Хворий П., 45 років, захворів з ознобу, підвищення температури $39,5^{\circ}\text{C}$. Скаржиться на сильний головний біль, запаморочення, похитування при ходінні, блювоту до 3х разів. При огляді: різка гіперемія кон'юнктив, мовлення не чітке, язик обкладений густим нальотом, пульс – 130 уд/хв. У лівій пахвинній ділянці – хворобливе пухлиноподібне утворення. При пальпації пухлини контури пахвинних лімфовузлів не визначаються. На зовнішній поверхні лівої гомілки – виразка розміром 1х1 см. Хворий працює чабаном. У степу, де він пас вівців, величезна кількість ховрахів, серед яких спостерігається падіж.

1. Вкажіть попередній діагноз, обґрунтуйте.
2. Проведіть диференціальну діагностику з 2-3-ма подібними хворобами.
3. Складіть план обстеження, лікування та профілактики.

Завдання № 17

Хворий 30 років, геолог, протягом 2-х місяців перебував в Африці. Захворів гостро, на 3-тю добу повернення з відрядження: з підвищення температури до 40°C , з'явилися озноб, головний біль, біль у правій пахвинній ділянці. На 2-у добу стан хворого погіршився: лихоманка та інтоксикація збільшилися. Доставлений швидкою допомогою в стаціонар. Об'єктивно: $t - 37,7^{\circ}\text{C}$. Хворий неспокійний, невиразно розмовляє, прагне

кудись бігти. Язик густо вкритий білим нальотом. ЧД - 26 за 1 хвилину, у легенях хрипів немає. Пульс - 110 за 1 хвилину, АТ - 80/55 мм рт.ст. У правій пахвинній ділянці пальпується різко болючий конгломерат вузлів до 5 см у діаметрі. Шкіра над ним має багряний відтінок, блискуча.

1. Попередній діагноз
2. План обстеження
3. План лікування

Завдання №18

Хворий В., 45 років, госпіталізований зі скаргами на високу температуру до 40° С, сильний головний біль, задишку, кашель із виділенням пінистого, рідкого, іржавого мокротиння. Тиждень тому приїхав з Індії. Дихання в легенях ослаблене, вислуховуються поодинокі вологі хрипи, крепітація. Тони приглушені.

1. Попередній діагноз
2. План обстеження
3. План лікування

Задача № 19 Чума

Чоловік 45 років захворів гостро: озноб, підвищенням температури до 40°C, з перших годин хвороби. Найсильніший головний біль, слабкість, спрага, відсутність апетиту, біль у правій паховій ділянці, який посилюється під час руху. Епіданамнез: Геолог, контакт із гризунами не виключає. Об'єктивно: Стан вкрай важкий. Гіперемія обличчя, ЧДД-42 на хв. При аускультатії та пальпації патології не виявлено. АТ - 90/60 мм.рт.ст. Пульс м'який, частий, слабкого наповнення до 120 уд/хв. Язик обкладений білим нальотом. Пальпується група пахових лімфовузлів розміром 4х 6 см у вигляді конгломерату. Шкіра над ним не змінена, але потовщена і в складку не збирається. Пальпація різко болюча. Відведення ноги посилює біль.

1. Вкажіть діагноз?
2. З якими захворюваннями треба провести диф. діагностику?
3. План обстеження лікування і лікування.
4. Складіть план протиепідемічних заходів у вогнищі захворювання.

Задача № 20

В одному з селищ спостерігалася масова загибель гризунів. Одночасно хворіли жителі цієї місцевості. Захворювання супроводжувалася швидким підвищенням температури тіла до 40°C, вираженою інтоксикацією, збільшенням пахвових лімфатичних вузлів. У препаратах-мазках з трупного матеріалу виявили грамнегативні палички овоїдної форми з біполярним фарбуванням.

1. Які мікроорганізми є ймовірними збудниками цього захворювання?
2. Сформулюйте та обґрунтуйте попередній діагноз.
4. Вкажіть методи і матеріал для специфічної діагностики захворювання
3. Визначте протиепідемічні заходи у вогнищі захворювання.

Рекомендована література

Основна

1. Інфекційні хвороби: підручник / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін. – 4-е вид., переробл. та доповн. .- Київ : ВСВ «Медицина», 2020. – 688 с.
2. Інфекційні хвороби: підручник / за ред. В.П.Малого, М.А. Андрейчина.- Вид. Львів: Магнолія 2006, 2024. – Т. 1. – 652 с.
3. Атлас інфекційних хвороб / За ред. Андрейчина М.А. – Вид. «Магнолія 2006». - 2024.- 280с.
4. Інфекційні хвороби: підручник: у 2 т. / за ред. В.П.Малого, М.А. Андрейчина.- 2-ге вид., доповн. Львів: Магнолія 2006, 2022. – Т. 2. – 726 с.
5. Соціально значущі та особливо небезпечні інфекційні хвороби / Юрко К.В., Соломенник Г.О. - К.: ВСВ «Медицина», 2023. - 255 с.
Соціально значущі та особливо небезпечні інфекційні хвороби / Юрко К.В., Соломенник Г.О. - К.: ВСВ «Медицина», 2023. - 255 с.
6. Невідкладна інфектологія: Навч. посіб. для мед. ВНЗ, лікарів-інтернів, курсантів ПО, практичних лікарів. — 3-тє вид., перероб. і доп. Рекомендовано МОН / За ред. В.М. Козька. — К., 2023. — 143 с.
7. Garry, R.F. Lassa fever — the road ahead. *Nat Rev Microbiol* **21**, 87–96 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00789-8>
8. Інфекційні та паразитарні хвороби у вагітних та породіль / за ред. Малого В.П. , Копчі В.С. – Львів : Видавець Марченко Т.В., 2024. - Т 1.- с.336.
9. Інфекційні та паразитарні хвороби у вагітних та породіль / за ред. Малого В.П. , Копчі В.С. – Львів : Видавець Марченко Т.В., 2024. - Т 2.- с.331.
10. Інфекційні та паразитарні хвороби у вагітних та породіль / за ред. Малого В.П. , Копчі В.С. – Львів : Видавець Марченко Т.В., 2024. - Т 3.- с.280.

11. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навчально-методичний посібник / Л.І. Чернишова, Ф.І. Лапій, А.П. Волоха та ін. - 3-є вид., переробл. і доповн. – Київ : ВСВ «Медицина», 2022. - 334с.

Додаткова

1. Холера / Центр громадського здоров'я. URL : <https://www.phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osoblivo-nebezpechni-infekcii/kholera>
2. Treating Cholera. URL : <https://www.cdc.gov/cholera/treatment/>
3. Cholera. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
4. Cholera worldwide overview. URL : <https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z/cholera/surveillance-and-disease-data/cholera-monthly>
5. Національний портал з імунізації. URL : <https://vaccine.org.ua/about-us/>