

Розділ 9

Умисні та природні спалахи інфекційних захворювань

Цілі

- Пояснити принципи моніторингу умисних і природних спалахів інфекційних захворювань.
- Описати клінічну картину агентів біологічної війни й відповідні діагностичні тести, лікування й заходи профілактики інфекцій.
- Описати клінічну картину інших нових захворювань і відповідні діагностичні тести, лікування й заходи інфекційного контролю.

Аналіз клінічного випадку

Чоловік 47-ми років, поштовий працівник, починає відчувати нудоту, біль у животі та неспецифічні грипоподібні симптоми. Він пов'язує ці симптоми з харчовим отруєнням і продовжує працювати попри них і їх тривалість. Протягом наступних кількох днів у нього з'являються нудота, блювання, біль у животі й рясне потовиділення, що поступово погіршуються. На п'ятий день симптомів він втрачає свідомість під час відвідування церковної служби. До того часу, як приїхала швидка, йому стає краще. Він повертається додому, нічого не їсть, і відразу лягає спати. О 14:00 наступного дня під час роботи у нього посилюються нудота, блювання, біль у животі й рясне потовиділення. Після цього він самостійно приїжджає до місцевої лікарні.

У відділенні невідкладної допомоги його температура становить 36,1°C (96,9°F). При обстеженні виявлено артеріальний тиск 82/59 мм рт.ст., серцевий ритм 95 уд/хв, частоту дихальних рухів 18 вдихів/хв, сатурацію киснем 99 % при вдиханні навколишнього повітря. Його фізичний огляд не виявив особливостей. Лабораторні дані виявляють легкий лейкоцитоз і гемоконцентрацію. Рентгенографія грудної клітки показує невелику та слабковиражену ділянку підвищеної щільності під воротами правої легені.

Ваш диференційний діагноз включає інгаляційну форму сибірської виразки.

- Які діагностичні дослідження слід призначити?
- Яке емпіричне лікування слід провести?
- Що необхідно зробити для медичних працівників, які доглядають за цим пацієнтом?

I. ВСТУП

Пандемія SARS-CoV-2 і пов'язана з нею хвороба COVID-19 змусили лікарів і пацієнтів у всьому світі гостро усвідомити вплив нових інфекційних захворювань. Більшість пацієнтів із новими клінічними ознаками та симптомами мають поширені захворювання. Однак лікарі повинні також враховувати незвичайні або нові захворювання, включаючи інфекції, спричинені новими, нещодавно виниклими або біотерористичними агентами. Такі інфекції можуть виникнути в кількох ситуаціях:

- природний спалах нового захворювання (наприклад, COVID-19);
- спалах захворювання, яке, як відомо, виникає в інших місцях, але не в місцевій географічній зоні (наприклад, Крим-Конго геморагічна гарячка);
- епідемія, яка почалася в іншому місці, але ще не є активною в місцевій географічній зоні (наприклад, пандемічний грип);

- умисне або випадкове вивільнення біологічної зброї (наприклад, віспа);
- природне виникнення агентів, що використовуються в біотероризмі (наприклад, сибірська виразка від зоонозного впливу).

Медичні працівники знаходяться на передових позиціях, докладаючи зусиль до розпізнавання й лікування захворювань, спричинених новими, нещодавно виниклими або біотерористичними агентами. У деяких пацієнтів спостерігатимуться незвичайні симптомокомплекси; однак у багатьох з них можуть бути симптоми й ознаки, що відповідають поширеним захворюванням. Такі ознаки мають спонукати постачальника медичних послуг розглядати захворювання як спричинені новими або біотерористичними агентами:

- розширене середостіння на рентгенограмах грудної клітки;
- підвищені показники та/або незвичайна тяжкість грипоподібного захворювання поза звичайним сезоном грипу;
- смерть від пневмонії у здорової дорослої людини;
- пухирчастий висип, що починається на кінцівках;
- синдром геморагічної лихоманки (кровотеча слизової, капілярний витік, гемоконцентрація);
- критичні захворювання невідомої етіології у здорових дорослих.

Виноска: Медичні працівники знаходяться на передових позиціях у розпізнаванні й лікуванні захворювань, спричинених новими, нещодавно виниклими або біотерористичними агентами. У деяких пацієнтів спостерігатимуться незвичайні симптомокомплекси; однак у багатьох з них можуть бути симптоми й ознаки, що відповідають поширеним захворюванням.

Крім того, глобальна політика, світові екстремальні події в галузі охорони здоров'я (тобто спалахи в будь-яких інших частинах світу), а також контакти й подорожі з конкретними пацієнтами можуть свідчити про те, що підвищена підозра щодо нових або біотерористичних агентів є виправданою.

Медичні працівники повинні бути ознайомлені з основними ознаками, діагностикою та лікуванням інфекцій, спричинених поширеними новими й біотерористичними агентами. Центри з контролю та профілактики захворювань у США (CDC) класифікували біологічні агенти на основі їх потенційного негативного впливу на здоров'я населення та можливості широкомасштабного поширення. Основні агенти, які зараз належать до кожної категорії CDC (ЦКЗ), розбираються далі в цьому розділі. Однак слід пам'ятати, що в майбутньому можуть з'явитися нові агенти, здатні викликати спалахи у всьому світі (наприклад, SARS-CoV-2 не був відомий до 2019 року).

II. ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

A. Спалахи, епідемії та пандемії

Терміни *спалах* і *епідемія* позначають збільшену частоту захворювання, що перевищує стандартний базовий рівень. Термін «епідемія» часто відноситься до інфекційних агентів, але епідемії можуть також означати неінфекційні захворювання (наприклад, епідемія ожиріння). Різниця між спалахом і епідемією тонка, але слово «спалах» загалом передбачає географічно обмежене зростання захворюваності з кінцевою тривалістю, тоді як епідемії можуть бути більш поширеними та тривалими.

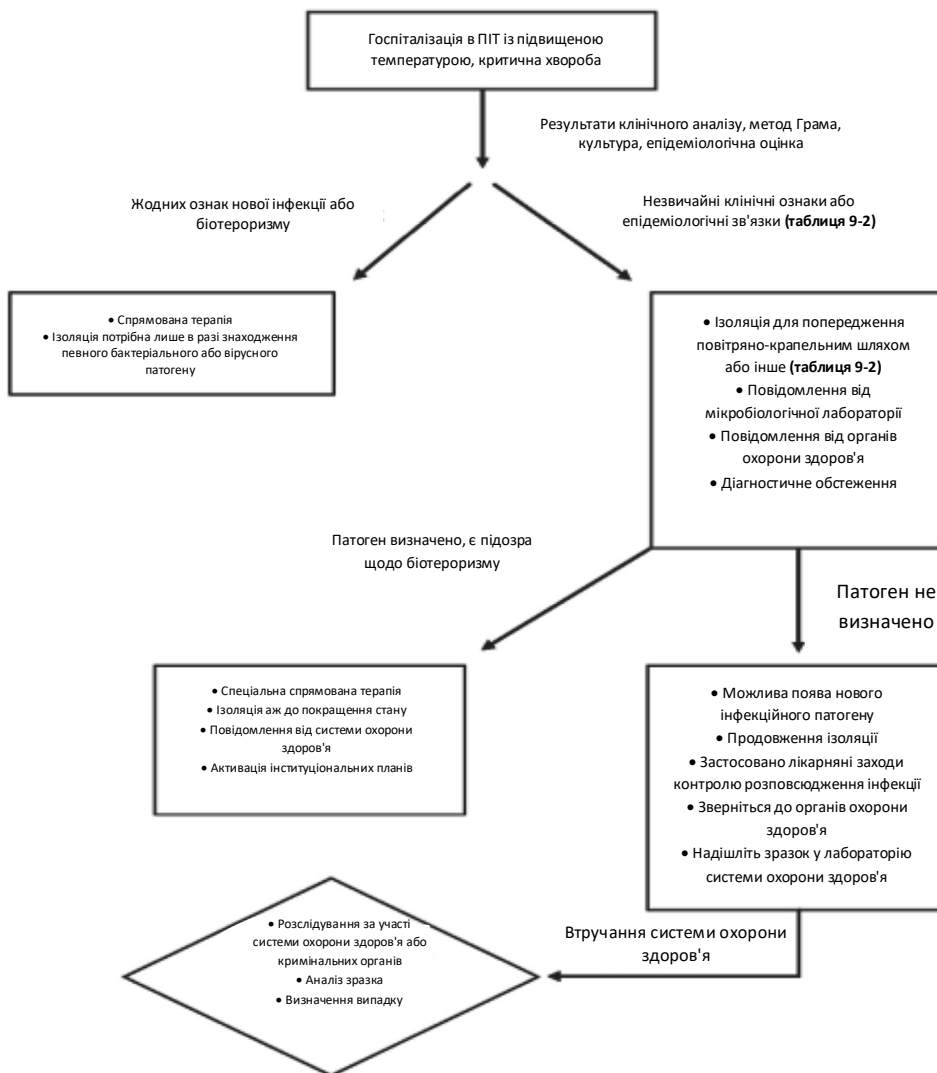
При грипі й інших інфекційних хворобах сезонні коливання захворюваності можуть відбуватися звичайно — з більшою кількістю випадків в зимові або літні місяці. Крім того, в певних групах ризику часто можна спостерігати більше випадків (наприклад, інфекційний ендокардит в осіб, які вживають наркотики), що призводить до базового рівня, який враховує цю групу населення. Після визначення вихідних груп ризику й рівня захворюваності встановлюються основна ендемічна частота й поширеність захворювання. Якщо після цього випадки захворювання спостерігаються в більшій кількості або за межами звичайних груп ризику, відбувається спалах або епідемія, знову ж таки, залежно від тривалості й масштабу.

Основні характеристики для визначення епідемії включають:

- збільшення кількості випадків певного захворювання або патогену перевищує вихідний рівень принаймні на два стандартних відхилення від середнього значення;
- збільшення випадків у звичайній групі ризику, а також, як правило, у нових групах або групах з нижчим ступенем ризику;
- кількість випадків швидко зростає в порівнянні з попередніми вихідними випадками;
- збільшення зберігається за межами кількох окремих випадків, як правило, протягом місяців або більше.

Нещодавні епідемії інфекційних агентів включали випадки сибірської виразки у 2001 році, ТГРС, ботулізму в споживачів героїну, епідемію Ебола у 2014–2015 роках у Західній Африці та COVID-19. Див. **рис. 9-1** з алгоритмом оцінки потенційного нового патогену.

Рис. 9-1. Алгоритм оцінки потенційного нового патогену



Адаптовано з дозволу К. Сендрока, Н. Штолленверка «Гостра гарячкова респіраторна хвороба в реанімації» *Chest*. 2008;133:1221.

В. Виявлення й моніторинг

Щоб визначити вихідну кількість випадків інфекційного агента, необхідний моніторинг цього захворювання. Моніторинг може мати форму поперечного дослідження, такого як дослідження поширеності, або поздовжнього дослідження захворюваності. Визначення частоти захворюваності є основним і найбільш цінним видом моніторингу. Дослідження частоти захворюваності зазвичай мають одну з наступних форм:

- *Пасивний моніторинг* — це відстеження діагностованих випадків в системі охорони здоров'я. Це переважний спосіб визначення вихідної частоти захворюваності. Про випадки повідомляють після встановлення діагнозу.
- *Активний моніторинг* полягає в активному виявленні випадків у групах ризику. Цей підхід вимагає частого тестування. Він трудомісткий, але може виявити випадки, що пропускаються пасивним моніторингом.
- *Синдромний моніторинг* — це звітування про групи симптомів, які можуть бути тісно пов'язані з хворобою, але сама хвороба не обов'язково потребує діагностичного підтвердження. Класичним прикладом є визначення хвороби як «грипоподібної» замість тестування на грип.
- *Моніторинг середовища* — це виявлення агентів у середовищі ризику за допомогою таких програм, як BioWatch.

Виявлення можна здійснити кількома способами. Під час пасивного моніторингу встановлюється діагноз, який може бути проведений за допомогою посіву, серології або полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Лабораторний моніторинг належить до цієї категорії, наприклад, коли лікарні повідомляють місцевим органам охорони здоров'я про показники позитивних тестів на грип. При активному моніторингу часто потрібен швидкий тест з високими чутливістю й специфічністю, який зазвичай складається з тесту на антиген або ПЛР. Як тільки виявлення встановлено, для подальшого визначення зв'язку часто потрібна специфічність штаму. Наприклад, численні випадки туляремії, виявлені під час спалаху, можуть бути пов'язані з одним штамом або кількома штамми. Таким чином, за допомогою ПЛР або гель-електрофорезу, на додаток до виявлення визначається схожість штамів. Завдяки цьому будуть додатково підтвержені докази, надані під час моніторингу.

С. Інфекційний контроль, ізоляція та карантин

Захворювання, які розглядаються в цьому розділі, можуть бути заразними, тобто здатними передаватися від однієї людини до іншої. Вплив епідемії та біотероризму на громадське здоров'я залежить від раннього виявлення, лікування й профілактичних стратегій, які включають вакцинацію, якщо вона доступна, і нефармакологічні заходи (НФЗ), такі як соціальне дистанціювання, прикриття обличчя й ізоляція інфікованих осіб під час періоду заразності.

1. Інфекційний контроль

Інфекційний контроль — це застосування заходів для запобігання передачі інфекційних агентів у закладах охорони здоров'я. Хоча детальний аналіз інфекційного контролю виходить за рамки цього розділу, інфекційний контроль специфічних захворювань розглядається з наведеними тут окремими агентами. Читач може ознайомитися з місцевими й національними рекомендаціями інфекційного контролю, а також настановами CDC (ЦКЗ), щоб отримати актуальну інформацію й детальніший розгляд теми.

Стандартні запобіжні заходи застосовуються до всіх пацієнтів, незалежно від того, чи інфекція підтверджена або є тільки підозра на неї, і включають гігієну рук, можливе використання бар'єрів (рукавички, халат, маска, засоби захисту очей або щитки для обличчя, залежно від передбачуваного впливу) і методи безпечних ін'єкцій. Якщо передача агента не переривається за допомогою стандартних запобіжних заходів, застосовуються запобіжні заходи залежно від шляху передачі.

Виноска: Стандартні запобіжні заходи застосовуються до всіх пацієнтів і включають гігієну рук, можливе використання бар'єрів (рукавички, халати, маски, засоби захисту очей або щитки для обличчя, залежно від передбачуваного впливу) і методи безпечних ін'єкцій.

Є три основні категорії запобіжних заходів, залежно від шляху передачі: контактним, крапельним та повітряно-крапельним шляхом.

- *Заходи для захисту від передачі контактним шляхом* призначені для запобігання передачі інфекційних агентів, які поширюються при прямому або непрямому контакті з хворим пацієнтом або його 'середовищем. Медичні працівники повинні носити халат і рукавички для всіх взаємодій, які можуть включати безпосередній контакт з пацієнтом або потенційно заражені зони в середовищі пацієнта.
- *Заходи для захисту від передачі крапельним шляхом* призначені для запобігання поширенню патогенів через тісний контакт дихальних шляхів або слизових оболонок із дихальними виділеннями. Вони включають носіння маски (а іноді захист очей) на додаток до вжиття контактних запобіжних заходів. (Респіратор з високою фільтрацією не потрібен).
- *Заходи для захисту від передачі повітряно-крапельним шляхом* запобігають передачі інфекційних агентів, які залишаються заразними на великі відстані, перебуваючи в повітрі. Крім дотримання заходів для захисту від передачі контактним шляхом медичні працівники носять респіратор із високою фільтрацією (N95 або кращий) або моторизований респіратор для очищення повітря (МРОП), залежно від рекомендацій щодо конкретного захворювання. Також може рекомендуватися захист очей — або окуляри, або щиток для обличчя.

Виноска: Є три категорії запобіжних заходів, залежно від шляху передачі: контактним, крапельним та повітряно-крапельним шляхом.

Більш суворі запобіжні заходи можуть потребуватися для процедур підвищеного ризику. **Таблиця 9-1** перелічує процедури, які вважаються пов'язаними з підвищеним ризиком.

Таблиця 9-1. Процедури респіраторної підтримки, які несуть підвищений ризик передачі захворювання

Розпилення лікарського засобу	Штучна вентиляція легенів мішком Амбу
Ендотрахеальна інтубація	Бронхоскопія
Назотрахеальне відсмоктування	Доставлення зволоженого кисню
Неінвазивна вентиляція з позитивним тиском	Киснева маска з клапаном без фільтра видиху

2. Ізоляція та карантин

Органи охорони здоров'я також можуть використовувати ізоляцію та карантин, щоб фізично відокремити постраждалих від решти населення. *Ізоляція* — це відокремлення осіб, які, як відомо, мають інфекційну хворобу. *Карантин* — це відокремлення тих, хто зіткнувся з інфекційним захворюванням, і може захворіти або не захворіти протягом інкубаційного періоду хвороби.

Карантини можуть поширюватися не тільки на людей. CDC (ЦКЗ) застосовує цей термін до будь-якої ситуації, коли людина, будівля, транспортний засіб, вантаж або тварина, які, як вважають, були піддані впливу небезпечного збудника інфекційної хвороби, закриваються або тримаються окремо від інших, щоб запобігти поширенню хвороби.

Виноска: Ізоляція — це відокремлення осіб, які, як відомо, мають інфекційну хворобу. Карантин — це відокремлення тих, хто зіткнувся з інфекційним захворюванням, і може захворіти або не захворіти.

III. ПРИРОДНІ СПАЛАХИ В ПОРІВНЯННІ З БІОТЕРОРИЗМОМ

Основною відмінністю природних спалахів від епідемій, спричинених біотероризмом, є умисне вивільнення. В обох

випадках збудник хвороби може передаватися від людини до людини, як віспа, або не передаватися, як сибірська виразка. З клінічної точки зору, підхід до контролю події залежить від агента, а не від початкової причини.

А. Біотероризм: агенти CDC (ЦКЗ) категорії А

Агенти категорії А є вірусними, легко передаються й мають серйозний потенціал для широкомасштабного поширення, і, таким чином, є найбільш пріоритетними агентами. Агенти категорії А:

- *Bacillus anthracis* (сибірська виразка);
- вірус натуральної віспи (віспа);
- *Yersinia pestis* (чума);
- *Clostridium botulinum* і ботулотоксин (ботулізм);
- *Francisella tularensis* (туляремія);
- вірусні геморагічні лихоманки (наприклад, філовіруси, аренавіруси).

Клінічні особливості цих агентів узагальнено в **Таблиці 9-2**, а рекомендації щодо інфекційного контролю викладені в **Таблиці 9-3**.

Таблиця 9-2. Особливості агентів CDC (ЦКЗ) категорії А

	Сибірська виразка	Віспа	Чума	Ботулізм	Туляремія	Вірусні геморагічні лихоманки
Агент	Спороутворюючі бактерії	Вірус	Бактерії	Токсин	Бактерії	Вірус
Види	<i>Bacillus anthracis</i>	Вірус натуральної віспи	<i>Yersinia pestis</i>	Токсин <i>Clostridium botulinum</i>	<i>Francisella tularensis</i>	Філовіруси, буньявіруси, аренавіруси
Інокуляція	Вдихання, контакт	Вдихання, контакт	Вдихання, укуси комах	Проковтування, вдихання	Вдихання, укуси	Вдихання, контакт
Клінічна картина	Швидка дихальна недостатність і сепсис	Фебрильний продром, висипання, поліорганна недостатність	Регіональний лімфаденіт (бубон), потім швидкий сепсис і пневмонія	Низхідний параліч, що спочатку вражає черепно-мозкові нерви	Виразково-залозиста або швидка пневмонія	Швидкий початок сепсису та крововиливу; шлунково-кишкові втрати великого об'єму
Клінічні ознаки	Розширене середостіння	Везикулярні висипання	Швидка пневмонія й сепсис за добу	Швидкий початок паралічу черепно-мозкових нервів	Швидкий початок пневмонії	Синдром кровотечі
Діагностика	Культура в крові	Клінічне виявлення вірусу за допомогою ПЛР або виділення в культурі	Культура, серологія, ПЛР-РЧ рідини організму	Виявлення токсинів у сироватці або калі	Серологія	Клінічний синдром і ПЛР

Лікування	Іміпенем, кліндаміцин, ципрофлоксацин, моноклональні антитіла	Тековиримат, бринцидофовір	Фторхінолони й аміноглікозиди (пневмонічні, септицемічні); Доксциклін (бубонний)	Антитоксин, підтримувальні	Гентаміцин або доксициклін	Підтримувальні; моноклональні антитіла до ГГЕ; рибавірин для деяких агентів
------------------	---	----------------------------	--	----------------------------	----------------------------	---

Скорочення: ГГЕ — геморагічна гарячка Ебола; ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція; ПЛР-РЧ — полімеразна ланцюгова реакція в режимі реального часу.

На основі матеріалів Fundamental Disaster Management. 3rd (Дж. Гейлінг, С. М. Бернс «Фундаментальне керування стихійними лихами, 3-тя редакція»), Mount Prospect, IL: Товариство медицини критичної допомоги; 2009.

Таблиця 9-3. Інфекційний контроль і захист органів дихання для агентів біотероризму категорії А й окремих природних інфекцій

Агент	Ізоляція	Захист базового рівня	Захист для процедур підвищеного ризику
Ботулізм	Немає	Немає	Немає
Вірусна геморагічна лихоманка	Повітряно-крапельний і контактний	Респіратор N-95	N-95 або МРОП
Віспа	Повітряно-крапельний і контактний	Респіратор N-95	N-95 або МРОП
Чума	Крапельний і контактний ^a	Респіратор N-95	N-95 або МРОП
Туляремія	Немає	Немає	Хірургічний
Сибірська виразка	Немає	Немає	Хірургічний
Грип (новий штаб)	Повітряно-крапельний і контактний	Респіратор N-95	N-95 або МРОП
ТГРС, БКРС, COVID-19	Повітряно-крапельний і контактний	Респіратор N-95	N-95 або МРОП

Скорочення: COVID-19 — коронавірусна хвороба 2019; БКРС — близькосхідний коронавірусний респіраторний синдром; МРОП — моторизований респіратор для очищення повітря; ТГРС — тяжкий гострий респіраторний синдром.

^aІзоляцію можна припинити через 48 годин відповідної антибактеріальної терапії.

Відтворено з дозволу Geiling J, Burns SM, eds. Fundamental Disaster Management. 3rd (Дж. Гейлінг, С. М. Бернс «Фундаментальне керування стихійними лихами, 3-тя редакція»), Mount Prospect, IL: Товариство медицини критичної допомоги; 2009.

1. Сибірська виразка

Сибірську виразку викликає *Bacillus anthracis* — споруутворююча грампозитивна паличка. Є три різні стадії її екології, включаючи стадію ґрунту, зараження тварин і зараження людини. *B. anthracis* в природі зустрічається в ґрунті, але за певних умов навколишнього середовища може відбуватися локальне розмноження. У таких ситуаціях бактерія набуває спорової форми, стійкої до знезаражування та впливу навколишнього середовища. Траводні тварини, такі як велика рогата худоба, контактують з інфекційним ґрунтом через випас. Захворювання людини здебільшого виникає при контакті з продуктами тваринного походження, такими як шкури тварин.

У 2001 році в Сполучених Штатах відбулося 22 випадки захворювання на сибірську виразку, причиною яких було навмисне розповсюдження через поштову систему. Попри цей спалах у 2001 році, вона залишається відносно рідкою в Сполучених Штатах, і більшість ендемічних і епізоотичних випадків трапляються на Близькому Сході. Більшість випадків у Сполучених Штатах відбувається через обробку продуктів тваринного походження, наприклад, інфекції у

2006 році, пов'язані з обшивкою барабанів шкірою тварин із Африки. Сибірка як агент біотероризму та зоонозу залишається загрозою.

a. Клінічна картина

Захворювання виникає, коли спорова форма сибірки вводиться підшкірно або через вдихання, диференціюється у вегетативну (паличкову) форму та починає реплікацію. Секреція ендотоксину, а також товста капсула, яка запобігає фагоцитозу, призводять до місцевого поширення, набряку, крововиливу та некрозу тканин. Капсула сибірки, токсин фактора набряку та токсин летального фактора діють узгоджено, щоб стимулювати захворювання.

Описано чотири клінічних синдроми захворювання сибіркою: шкірний, шлунково-кишковий, інгаляційний і сибірковий менінгіт. Шкірна форма сибірки є найпоширенішою в усьому світі; інкубаційний період триває від 7 до 14 днів після інокуляції спор у шкіру. Після цього з'являється невелика безболісна папула, яка може свербіти. Ця папула швидко збільшується й утворює центральну везикулу, за якою слідує ерозія в безболісний чорний струп. Струп обрамлений набряком (описаним як «желатиновий ореол»), також може виникати болюча регіональна лімфаденопатія й системні симптоми лихоманки й нездужання. Кисті, руки, обличчя й шия є найбільш часто ураженими ділянками.

При інгаляційній сибірській виразці спори, які досягають дистальних дихальних шляхів, переносяться в середостінні лімфатичні вузли, де відбувається реплікація. Інкубаційний період в середньому триває від 1 до 7 днів, після чого спостерігається неспецифічне гарячкове захворювання. Протягом 24 годин хвороба швидко прогресує, розвивається дихальна недостатність, геморагічний медіастиніт, некротична пневмонія, шок, поліорганна недостатність і настає смерть. Може швидко відбутися розвиток шоку та поліорганної недостатності. Гематогенна дисемінація в центральну нервову систему (ЦНС) часто призводить до менінгіту, який вимагає широкої емпіричної антимікробної терапії та який необхідно виключити за допомогою люмбальної пункції у пацієнтів із критичними захворюваннями або зі змінами свідомості.

Шлунково-кишкова сибірська виразка зустрічається рідко та виникає, як правило, у сімейних кластерах після споживання недостатньо обробленого м'яса інфікованих тварин. З'являється набряк кишківника, а потім мезентеріальний лімфаденіт і некроз зі швидким прогресуванням до шоку й смерті.

Виноска: При сибірській виразці спостерігаються чотири клінічні синдроми: шкірний, шлунково-кишковий, інгаляційний і сибірковий менінгіт.

b. Діагностика

Діагностику сибірської виразки найкраще проводити за допомогою посіву крові, мокротиння, плевральної рідини, спинномозкової рідини або шкіри. Лікарі повинні повідомляти лабораторію про підозру на сибірську виразку, щоб зменшити ризик ненавмисного контакту й інфікування працівників лабораторій. Крім того, будь-яка підозра на випадок сибірської виразки має бути направлена до лабораторій громадського здоров'я для підтвердження й типування штаму. Існують швидкі ПЛР і імуноферментні аналізи (ІФА), які мають високу чутливість і специфічність.

c. Лікування та профілактика

Природна сибірка, як правило, чутлива до пеніциліну, але поточні настанови не рекомендують емпіричне лікування пеніциліном через потенційну стійкість у розроблених штамів. Початкова терапія інгаляційної сибірки або сибіркового менінгіту включає введення фторхінолонів внутрішньовенно в комбінації з карбапенемом (іміпенем або меропенем) і агентом, який пригнічує синтез білкових токсинів (лінезолід чи кліндаміцин) або синтез мРНК (рифампіцин). Рекомендується додаткове лікування моноклональними

антитілами, які пригнічують протективний антиген *B. anthracis*; ці ліки (раксібакумаб і обітоксаксимаб) доступні в Стратегічному національному складі (СНС), яким керує Міністерство охорони здоров'я і соціальних служб США (МЗСС).

Шкірна сибірка може піддаватися ефективному хірургічному лікуванню. Інгаляційна сибірка може проявлятися значним плевральним випотом; ці випоти містять високі концентрації летального токсину сибірки й токсину набряку, і плевральний дренаж може покращити наслідки.

Пацієнти, які зіткнулися з сибірською виразкою, повинні пройти профілактику ципрофлоксацином (500 мг двічі на добу), левофлоксацином (500 мг на добу) або доксицикліном (100 мг двічі на добу) протягом 60 днів. Вакцина проти сибірки (AVA-Biothrax) є єдиною ліцензованою вакциною проти цього захворювання для людей у США. Вакцина отримана з культур токсигенного, неінкапсульованого штаму *B. anthracis* і доступна для осіб з високим ризиком, включаючи ветеринарних працівників, персонал лабораторій і військових.

У пацієнтів, які отримали лікування, смертність від шкірної сибірської виразки залишається низькою й становить менш ніж 1 %, але у пацієнтів, які не лікувалися, смертність становить 20 %. Хоча інгаляційна сибірська виразка може призвести до смертності 80–90 %, її випадки в Сполучених Штатах з 2001 року мали нижчу смертність — 45 %.

d. Інфекційний контроль

Сибірська виразка не є заразною в формі вегетативної палички, виявленої під час клінічної інфекції. Контакт з інфікованими тваринами й продуктами тваринного походження збільшує ймовірність поширення хвороби, тому рекомендовано обмеження контакту або носіння відповідних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ), особливо в ендемічних районах.

2. Віспа

Віспа викликається вірусом натуральної віспи, членом сімейства *Poxviridae*. У 1977 році віспа була ліквідована у всьому світі, але залишається предметом занепокоєння як потенційний агент біотероризму. Вона зустрічається у двох формах: велика віспа й мала віспа. Велика віспа є найпоширенішою формою, має важче протікання захворювання зі значним висипом і лихоманкою й викликає вищу смертність (близько 20 % у нещеплених). Мала віспа є менш поширеною й легшою, смертність історично становить менш ніж 1 %.

Віспа дуже заразна — приблизно половина всіх невакцинованих домогосподарств підхоплюють хворобу. Після всесвітнього викорінення до 1977 р. повсюдна вакцинація від віспи припинилася. Однак через все більшу кількість невакцинованих, а також заразність вірусу натуральної віспи і його здатність передаватися аерозольним шляхом, віспа є агентом біотероризму CDC (ЦКЗ) категорії А. Відомо, що залишилися лише два запаси вірусу: один в Сполучених Штатах і один в Російському державному науковому центрі.

a. Клінічна картина

Зараження віспою виникає, коли вірусні частинки потрапляють в дихальні шляхи, розмножуються локально, а потім переносяться в регіонарні лімфатичні вузли. Подальша вірусемія виникає з поширенням на лімфоїдні органи; вірус посилюється, і симптоми прогресують. Велика віспа зустрічається у п'яти основних клінічних формах: звичайна, змінена, плоска, геморагічна й натуральна віспа без висипу.

Виноска: Велика віспа зустрічається у п'яти основних клінічних формах: звичайна, змінена, плоска, геморагічна й натуральна віспа без висипу.

Звичайні інфекції раніше становили понад 70 % випадків віспи. Після інкубаційного періоду від 10 до 14 днів

настає фаза перед висипом, що проявляється високою температурою, сильним головним болем і нездужанням. Фаза перед висипом може тривати від 2 до 4 днів, після чого настає фаза висипу, що ним і характеризується. Ураження спочатку проявляються у вигляді невеликих еритематозних плям на слизових оболонках, язиці й обличчі (плями-провісники). Ураження поширюються відцентровим шляхом, макули перетворюються на папули, потім везикули й, нарешті, класичні пустули (віспи) на 5–7 день висипу. Лихоманка зазвичай зникає під час фази висипу, але може повторитися після появи пустул. Утворення кірки та загоєння починаються на 14 день висипу.

Плоский тип, пустули при якому залишалися плоскими й зливними, часто зустрічався у дітей. *Геморагічний* тип великої віспи був рідким, але дуже важким, з ураженнями та кровоточивими слизовими оболонками. Він частіше спостерігався у вагітних жінок і швидко, за кілька днів, призводив до поліорганної недостатності. Історична смертність від звичайної віспи становила близько 20 %. Як плоска, так і геморагічна віспа несли ризик смертності понад 90 %, типовими були поліорганна недостатність і шок. *Модифікований* тип великої віспи часто зустрічався у вакцинованих пацієнтів; початок був швидшим, але хвороба протікала легше, а поліпшення наступало скоріше. *Натуральна віспа без висипу* — це інфекція з лихоманкою, але без висипу, що також часто зустрічалася у вакцинованих осіб. Для модифікованої форми та натуральної віспи без висипу прогноз найчастіше був сприятливим. Ускладнення включали вторинні бактеріальні інфекції шкіри та пневмонію, а також енцефаліт, орхіт і значні рубці шкіри й рогівки.

b. Діагностика

Діагноз віспи в основному клінічний; хвороба починається з сильної лихоманки, після чого виникає характерний висип глибоко розташованих везикул або пустул. Відрізнити віспу від вітряної віспи (вітрянки) можна за наявністю відцентрового висипу, що виникає на кінцівках і обличчі й прогресує до тулуба, з ураженнями, які, як правило, мають однакову стадію розвитку. (При вітрянці, навпаки, виникає доцентровий висип і ураження на різних стадіях). Віспа мавп спричинена подібним до вітряної віспи вірусом, який все ще існує; він викликає клінічно подібний синдром, хоча й менш важкий і з меншою смертністю. Для лабораторної діагностики використовується виділення вірусу з ураження шкіри й підтвердження за допомогою ПЛР зі зворотною транскриптазою, яке проводиться лише в лабораторіях CDC (ЦКЗ) або Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

c. Лікування та профілактика

На додаток до підтримувальної терапії існують два схвалені противірусні агенти для лікування віспи й віспи мавп: бринцидофовір, проліки цидофовіру для перорального приймання, і тековірімат. Обидва агенти доступні на СНС.

Вакцинація проти віспи є одним із великих тріумфів охорони здоров'я в історії людства і причиною зникнення цієї хвороби. Більшість вакцин проти віспи є ослабленими похідними близькоспорідненого вірусу вісповакцини й джерелом слова «вакцина». Новіша вакцина, MVA-BN, отримана від вірусу вісповакцини, не здатного до реплікації, і схвалена в Сполучених Штатах, Канаді та Європейському Союзі для пацієнтів із протипоказаннями до старих живих вірус-вакцин.

d. Інфекційний контроль

Оскільки віспа передається через контакт з інфікованими ураженнями або виділеннями з дихальних шляхів, для випадків підозри на цю хворобу потрібен повний набір ЗІЗ, включаючи халат, рукавички й щиток для обличчя (**Таблиця 9-3**). Настанови CDC (ЦКЗ) рекомендують ізоляцію від повітряно-крапельного механізму передачі за допомогою респіратора N95 або МРОП. Крім того, всі медичні працівники, які займаються пацієнтом, хворим на віспу, потребують вакцинації. Необхідно негайно залучати посадових осіб з органів охорони здоров'я до випадків підозри на віспу.

3. Чума

Yersinia pestis, етіологічний агент чуми, спричинив низку пандемій протягом всієї історії людства. Чума — це зооноз, який вражає в першу чергу гризунів, у той час, як люди є випадковими господарями. Природна екосистема *Y. pestis* значною мірою залежить від взаємодії бліх і гризунів, при цьому відзначається сезонна мінливість залежно від умов навколишнього середовища. Чума передається людям через укуси інфікованих бліх, подряпини або укуси інфікованих тварин, контакт з інфікованими людьми й, потенційно, біотероризм. Вимирання великих гризунів або інших тварин, особливо більш вразливих видів, може передвіщати велику епізоотію в природі. Чума зустрічається у всьому світі. В середньому в природних умовах на заході США відбувається сім випадків на рік.

1. Клінічна картина

З чумою пов'язуються три клінічні синдроми: *бубонна чума* (80–90 % випадків), *септична чума* (10 % випадків) і *легенева чума* (рідко зустрічається в Сполучених Штатах, але спостерігалася під час останніх спалахів, наприклад, на Мадагаскарі у 2017 році). Після інкубаційного періоду від 2 до 7 днів зазвичай виникають відповідні до синдрому симптоми. При бубонній чумі раптово починається лихоманка, озноб і головний біль, які супроводжуються болем і набряком в регіонарних лімфатичних вузлах, розташованих близько до місця укусу або подряпини. Уражений лімфатичний вузол (бубон) характеризується сильною чутливістю, еритемою й набряком без флуктуації. Без лікування хвороба розповсюджується, що призводить до таких ускладнень, як пневмонія, менінгіт, сепсис і поліорганна недостатність. Пацієнти з легеневою чумою дуже заразні, що призводить до великих спалахів за відсутності стримування.

Виноска: З чумою пов'язуються три клінічні синдроми: бубонна чума (80–90 % випадків), септична чума (10 % випадків) і легенева чума (зустрічається рідко).

При септичній чумі за гострою лихоманкою слідує сепсис без виникнення бубону. Додаткові симптоми, такі як нудота, блювання та діарея, ускладнюють септичну чуму. Швидко розвиваються шок, розсіяна внутрішньосудинна коагуляція та поліорганна недостатність.

Більшість випадків легеневої чуми розвивається на фоні бубонної чи септичної чуми, однак первинна легенева чума може виникнути після контакту з інфікованими людьми, тваринами або аерозолями під час навмисного біотерористичного нападу. Як спостерігалось при минулих спалахах, через свою високу заразність чума може швидко поширюватися та викликати первинну пневмонію, згодом створюючи стійку епідемію. За дуже коротким інкубаційним періодом легеневої чуми, що триває від кількох годин до кількох днів, слідує раптова лихоманка, кашель, швидкий початок дихальної недостатності та смерть.

2. Діагностика

Клінічна діагностика чуми може бути складною, однак контакт пацієнта з тваринами в ендемічній зоні може стати першою підказкою. Багаторазові випадки важкої пневмонії зі швидким розвитком можуть викликати підозру щодо поширення хвороби. Лабораторна діагностика в основному проводиться за допомогою посіву мокротиння або крові, оскільки *Y. pestis* добре росте у більшості лабораторних середовищ. Серологічні й експрес-діагностичні тести за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу або ПЛР також доступні, але використовуються переважно в польових тестах.

3. Лікування та профілактика

Раніше для лікування чуми використовувався стрептоміцин, що обґрунтовувалося дослідженнями, частково проведеними американськими військовими під час війни у В'єтнамі (де епідемія чуми відбувалася одночасно із збройним конфліктом). У 2021 році CDC (ЦКЗ) оновили рекомендації щодо лікування чуми. Лікування

легеневої та септичної чуми першої лінії включає фторхінолони (моксифлоксацин, ципрофлоксацин або левофлоксацин), аміноглікозиди (гентаміцин або стрептоміцин) і доксициклін. Початкова терапія повинна включати два агенти з окремих класів, а після клінічного покращення й отримання результатів тесту на чутливість терапію необхідно обмежити. Бубонну чуму можна лікувати за допомогою одного агента: найпоширенішим варіантом є доксициклін. Хлорамфенікол рекомендується у випадках чумного менінгіту через його здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр, однак через його обмежену доступність у Сполучених Штатах можна розглянути фторхінолон, доки не надійде хлорамфенікол.

Постконтактна профілактика включає ципрофлоксацин або доксициклін перорально протягом 7 днів. Враховуючи високу смертність від чуми, лікування дітей і вагітних жінок не повинно значно відрізнятися від лікування невагітних дорослих, оскільки препарати другого ряду можуть бути менш ефективними. Пацієнти, які знаходяться в реанімації з легеневою й септичною чумою, часто мають поліорганну й дихальну недостатність, тому лікування буде включати стандартне реанімаційне лікування, як-от протективну штучну вентиляцію легень, вазопресорну терапію й інші рутинні стратегії.

4. Інфекційний контроль

Через високу швидкість передачі чуми за допомогою аерозолів усіх пацієнтів необхідно утримувати на суворій повітряно-крапельній ізоляції до тих пір, поки не пройде принаймні 48 годин лікування антибіотиками (Таблиця 9-3). Заходи інфекційного контролю включають повітряно-крапельну ізоляцію, в тому числі ізоляцію під негативним тиском. Слід носити відповідні ЗІЗ, а саме респіратор N95 або МРОП.

4. Ботулізм

Clostridium botulinum — бактерія, яка виробляє ботулотоксин — є грампозитивним, спороутворюючим, облігатним анаеробом. Його нейротоксин відповідає за клінічні прояви ботулізму і є єдиним агентом категорії А, який є токсином. Існує сім серотипів ботулотоксину, від А до Г, кожен з яких виробляється різним штамом *C. botulinum*. Усі вони діють на пресинаптичне нервеве закінчення нейром'язового з'єднання й холінергічні вегетативні синапси, порушуючи нейротрансмісію і призводячи до клінічних проявів. Серотипи А, В і Е переважають у клінічному захворюванні, хоча будь-який серотип може викликати хворобу. Ботулотоксин є надзвичайно смертельним: оральна смертельна доза оцінюється в 1 нг/кг, хоча для інгаляційного захворювання потрібна у два-три рази більша доза.

Виноска: Існують три форми ботулізму: харчовий, рановий і ботулізм у немовлят.

Існують три форми ботулізму: харчовий, рановий і ботулізм у немовлят. Хвороба харчового походження виникає в спалахах і часто пов'язана з вживанням неправильно консервованих продуктів, таких як фрукти й овочі. Вона також виникає, коли *C. botulinum*, що реплікується в консервованій речовині, вивільняє токсини, які пізніше потрапляють в організм. Рановий ботулізм виникає внаслідок інфікування рани *C. botulinum*. Його пов'язують з внутрішньовенним і підшкірним введенням героїну. Ботулізм у немовлят періодично зустрічається на заході США, ймовірно, через спори в ґрунті або сирому меді з подальшим виробленням токсинів у шлунково-кишковому тракті. Ботулотоксин також може бути навмисно вивільнений під час біотерористичної події у формі, призначеній для перорального введення в організм, або у вигляді аерозолію.

а. Клінічна картина

Клінічне захворювання характеризується гострим початком двосторонніх краніальних нейропатій зі швидкою низхідною слабкістю. Лихоманка, як правило, відсутня, і пацієнт зберігає нормальний рівень свідомості. Краніальні нейропатії зазвичай є симетричними (але не завжди) і починаються з оптичного порушення координації. Часто зустрічаються диплопія, дисфагія, птоз і слабкість обличчя. Шлунково-кишкові симптоми, включаючи нудоту й блювання, також можуть виникати при харчовій формі. При ботулізмі у немовлят можуть відзначатися мляве смоктання і апатичність. Як при рановій, так і при харчовій формах ботулізму симптоми

з'являються через 12–36 годин після контакту та швидко прогресують протягом наступних 12 годин. Якщо немає підозри на ботулізм і лікування не починається якнайшвидше, в кінцевому підсумку виникає слабкість і параліч дихальних м'язів, що потребує механічної вентиляційної терапії. Після враження м'язів дихання може знадобитися механічна терапія на строк до 3 місяців. Смерть від ботулізму викликає дихальна недостатність, тому випадки, у яких пацієнти отримують невідкладне лікування, мають нижчу смертність.

b. Діагностика

Швидка діагностика ботулізму дуже важлива. Клінічні ознаки паралічу черепних нервів, особливо у відповідних клінічних умовах (наприклад, при вживанні ін'єкційних наркотиків), мають бути причиною невідкладного розгляду. Лабораторна діагностика проводиться шляхом виділення токсинів або патогенів. Виділення токсину з крові або калу є найбільш надійним. Для постановки діагнозу може знадобитися ізоляція середовища. Зростання *C. botulinum* зі зразка калу або рани з відповідними клінічними ознаками також може підтвердити діагноз. Електроміографія підкріпить діагноз, якщо виділення токсинів і організмів не вдалося.

c. Лікування та профілактика

Лікування слід розпочати негайно та спрямувати на нейтралізацію токсинів. Виявлено, що отриманий від коней семивалентний антитоксин ботулізму (англ. HBAT, Heptavalent botulism antitoxin), доступний у державних департаментах охорони здоров'я та CDC (ЦКЗ), знижує смертність. Антитоксин, отриманий від людини, використовується для немовлят. Використання антибіотиків є ефективним при рановому ботулізмі, при цьому рекомендованими препаратами є пеніцилін або кліндаміцин.

Оскільки ботулізм викликаний впливом токсину, антибіотики не рекомендуються для харчових та інгаляційних форм. У всіх випадках, коли пацієнти з ботулізмом не мають дихальної недостатності, рекомендується регулярний моніторинг форсованої життєвої місткості з ранньою інтубацією, якщо життєва місткість опускається нижче 10 мл/кг (передбачається приблизно 30 %). Прямої профілактики цього захворювання не існує; вакцина виготовлялася раніше, але більше не доступна.

d. Інфекційний контроль

З огляду на те, що ботулізм є хворобою, пов'язаною з токсинами, інфекційний контроль має включати універсальні запобіжні заходи (**Таблиця 9-3**). Після впливу спор або токсинів необхідно проводити знезаражування, хоча про вторинні захворювання у медичного персоналу не повідомлялося.

5. Туляремія

Туляремія, викликана грамнегативною бактерією *Francisella tularensis*, є зоонозним захворюванням, а люди – випадковими господарями. *F. tularensis* зустрічається по всій північній півкулі у багатьох видів ссавців. Організм зберігається в природі, оскільки трансovarіально передається в кліщах, а хвороба виникає після укусів інфікованих переносників (кліщів, мух, комарів). Зараження людини відбувається при контакті з переносниками або інфікованими тваринами, вживанні неправильно приготованого м'яса тварин або зараженої води, подряпинах і укусах тварин, аерозолуванні організму з навколишнього середовища або біотероризмі. Однак передача від людини до людини не відбувається.

a. Клінічна картина

При туляремії виникають різні клінічні синдроми: ульцерогландулярний, гландулярний, черевнотифозний, легеневий, ротоглотковий і окулогландулярний. *Ульцерогландулярна* форма становить приблизно 60–70 % захворювань. Після інкубаційного періоду від 2 до 10 днів різко з'являються лихоманка, головний біль і нездужання. Більшість пацієнтів матиме одиничне папуло-виразкове ураження з центральним струпом і супутньою чутливою лімфаденопатією. При *гландулярній* формі збільшення лімфатичних вузлів відбувається без виразки (близько 15 % випадків). *Легенева туляремія* походить від черевнотифозної туляремії при первинному інгаляційному або гематогенному поширенні, що вважається основним клінічним проявом біотероризму. Інкубаційний період у цих випадках коротший, швидко виникає пневмонія. Рентгенографічні дослідження показують двосторонні плямисті інфільтрати, лобарну хворобу й прикореневий лімфаденіт. Плевральний випіт або військові захворювання також можуть зрідка виникати. Швидко розвивається дихальна недостатність.

Виноска: При туляремії зустрічаються шість різних клінічних синдромів: ульцерогландулярний, гландулярний, черевнотифозний, легеневий, ротоглотковий і окулогландулярний.

Черевнотифозна туляремія зустрічається рідко та може виникати з пневмонією або проходити без неї. У пацієнтів з цією формою спостерігається гарячка з подальшим сепсисом, але без гландулярного захворювання. *Ротоглоткова туляремія*, що також є рідкою, виникає після вживання зараженого м'яса або води. Вона викликає лихоманку, фарингіт і шийну лімфаденопатію. *Окулогландулярна туляремія* виникає внаслідок прямої інокуляції зараженими пальцями або випадкового контакту. Характерними ознаками є набряк кон'юнктиви, еритема та регіонарна лімфаденопатія.

Загальна смертність від туляремії становить близько 4 %, але може бути вищою при легеневій або черевнотифозній формі, а також через запізнілу діагностику.

b. Діагностика

F. tularensis важко вирощувати на культуральних середовищах. Рівень клінічної підозри має бути високим, особливо якщо є фактори ризику контакту з переносниками, тваринами або множинні випадки, що свідчать про наявність аерозолювання. Для діагностики може знадобитися ідентифікація антитіл проти *Francisella* за допомогою ІФА або гістологічного дослідження, що показує наявність грамнегативних внутрішньоклітинних організмів. У разі проведення серології одиничний підвищений титр може бути неспецифічним, а гострий і реконвалесцентний титри є більш прогнозованими.

c. Лікування та профілактика

Лікування туляремії подібне до лікування чуми. Аміноглікозиди, такі як гентаміцин, є препаратами першої лінії, а доксициклін або ципрофлоксацин використовуються як терапія другої лінії. У разі контакту доксициклін або ципрофлоксацин рекомендуються як профілактика, а для дітей і вагітних пацієнтів краще використовувати триметоприм-сульфаметоксазол або амоксицилін. Як і у випадку з чумою, лікування туляремії у відділенні реанімації включає підтримувальну терапію та відповідні стратегії протективної вентиляції легень.

d. Інфекційний контроль

F. tularensis не передається від людини до людини, але клінічні синдроми збігаються з синдромами чуми й інших висококонтагіозних захворювань. Після підтвердження діагнозу туляремії дихальну ізоляцію можна скасувати (**Таблиця 9-3**). Настанови для працівників охорони здоров'я щодо сповіщення про туляремію відрізняються в різних районах Північної Америки, але слід повідомляти про випадки легеневої або

черевнотифозної форми, особливо якщо вони вважаються вторинними стосовно події біотероризму.

6. Вірусні геморагічні лихоманки

Віруси, що викликають геморагічну лихоманку, численні та поширені по всьому світу. Віруси Ебола та Марбург належать до родини *Filoviridae*, віруси Ласса, Мачупо та Хунін належать до родини *Arenaviridae*, а віруси Крим-Конго геморагічної гарячки й гарячки Рифт Валлі належать до родини *Bunyaviridae*. Лише філовіруси (Ебола й Марбург) і родина внесені до агентів категорії А. Оскільки філовіруси служать класичним шаблоном для вірусних геморагічних лихоманок (ВГЛ), основним предметом розгляду будуть віруси Ебола та Марбург.

Виноска: Родина Filoviridae (Ебола та Марбург) і родина Arenaviridae (Ласса, Мачупо та Хунін) внесені до агентів категорії А.

Вірус Марбург має один вид, тоді як вірусу Ебола існує чотири види, які відрізняються за вірулентністю для людини; більшість важких випадків у людей були викликані *Zaire ebolavirus*. Передача найімовірніше відбувається через контакт із нелюдиноподібними приматами й інфікованими особами. Передача відбувалася серед працівників, які займаються вакцинацією й обробляють продукти приматів, через споживання нелюдиноподібних приматів в їжу (тобто, поїдання мавп у сільських районах Африки), серед працівників лабораторій і через внутрішньолікарняне поширення. Використання ВЛГ у біотероризмі також постулюється, переважно на основі її високої заразності в аерозольованих моделях приматів. Спочатку вважалося, що джерелом вірусу є дикі примати. Однак нещодавно як джерело були визначені кажани — вони передають інфекцію нелюдиноподібним приматам у дикій природі.

а. Клінічна картина

Хвороба, викликана вірусом Марбург (ХВВМ) і хвороба, викликана вірусом Ебола (ХВВЕ) схожі за проявами та патофізіологією, але відрізняються за рівнем смертності. Інкубаційний період після контакту з будь-яким вірусом становить від 5 до 7 днів, а клінічне захворювання починається з лихоманки, ознобу, нездужання, сильного головного болю, нудоти, блювання, діареї та болю в животі. Початок захворювання різкий, і протягом наступних декількох днів симптоми погіршуються, доповнюючись прострацією, ступором і гіпотензією. Незабаром після цього відбувається дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ) з кровотечею кон'юнктиви й слизових оболонок. Під час лабораторних досліджень може спостерігатися гемоконцентрація. Втрати холероподібної рідини зі шлунково-кишкового тракту були добре описані під час епідемії ХВВЕ 2014–2015 років у Західній Африці й можуть бути переважною клінічною ознакою. Макулопапульозний висип на руках і тулубі також є класичним і може бути дуже характерною ознакою. Гіпотензія та поліорганна недостатність врешті-решт призводять до смерті. Рівень летальності від ХВВМ може становити 80–90 %, але показники ХВВЕ при підтримувальній терапії виявляються нижчими на 50 %.

б. Діагностика

Швидка діагностика ВГЛ важлива для початку підтримувальної терапії до початку шоку, попередження органів охорони здоров'я та впровадження заходів інфекційного контролю. Однак за межами ендемічних територій важко поставити діагноз. ВГЛ слід підозрювати у контактних лабораторних працівників, у гостро хворих мандрівників з ендемічних територій, або коли класичні клінічні висновки й збільшення кількості випадків у спільноті свідчать про біотероризм. За відсутності поїздок або лабораторного контакту пацієнт із високою температурою, нездужанням і болем у суглобах, кон'юнктивальною кровотечею та синцями, сплутаністю свідомості та прогресуванням до шоку й поліорганної недостатності повинен викликати підозру на ВГЛ, особливо якщо в спільноті вже з'явилося кілька подібних випадків. Лабораторна діагностика включає ПЛР-тестування крові, що вимагає узгодження з органами охорони здоров'я.

с. Лікування та профілактика

Ведення пацієнтів з ВГЛ складається з підтримувальної терапії, що включає відповідні стратегії вентиляції, якщо розвивається дихальна недостатність. Для ХВВЕ через еболавірус виду Zaire специфічні методи лікування включають комбінацію моноклональних антитіл атолтивімаб, мафтивімаб та одесівімаб-ebgn (Inmazeb) та єдине моноклональне антитіло ансувімаб-zykl (Ebanga). Для ХВВМ і більшості інших ВГЛ терапія є лише підтримуючою. Рибавірин діє проти деяких специфічних аренавірусів (гарячка Ласса) і буньявірусів (Крим-Конго геморагічна гарячка). Ефективна вакцина проти еболавірусу Zaire, rVSV-ZEBOV, затверджена УПМ з 2020 року. Специфічної постконтактної профілактики для більшості ВГЛ не існує, а інфекційний контроль і охорона праці повинні бути включені до потенційних карантинних заходів для контактних осіб.

d. Інфекційний контроль

Попри те, що ВГЛ передається повітряно-крапельним шляхом, рекомендуються запобіжні заходи при повітряно-крапельному контакті, включаючи захист органів дихання за допомогою респіратору N95 або PAPR і розміщення пацієнта в респіраторному ізоляторі (**Таблиця 9-3**). Персонал, який бере участь у догляді за хворими на ХВВЕ, повинен отримати щеплення. Всі процедури з підвищеним ризиком повинні виконуватися з використанням усіх ЗІЗ. У будь-якому випадку підозри на ВГЛ, посадові особи органів охорони здоров'я та відділ інфекційного контролю повинні негайно бути залучені, оскільки втручання в громадську охорону здоров'я та розслідування спалаху будуть мати першочергове значення для зменшення поширення захворювання в спільноті та розслідування будь-якого потенційного біотерористичного нападу. Повний опис ЗІЗ і процедури знезараження описані в Розділі 6.

В. Біотероризм: патогени CDC (ЦКЗ) категорії В

Патогени категорії В помірно легко поширюються та мають нижчі показники смертності, ніж патогени категорії А. Патогенами категорії В є:

- рід *Brucella* (бруцельоз);
- епсилон-токсин *Clostridium perfringens*;
- загрози для безпеки харчових продуктів (наприклад, рід *Salmonella*, продукуючі токсини Shiga *Escherichia coli*, рід *Shigella*);
- *Burkholderia mallei* (сип);
- *Burkholderia pseudomallei* (меліоїдоз);
- *Chlamydia psittaci* (пситтакоз);
- *Coxiella burnetii* (Ку-гарячка);
- Рициновий токсин *Ricinus communis* (рицин);
- стафілококовий ентеротоксин В;
- *Rickettsia prowazekii* (тиф);
- вірусні енцефаліти (альфавіруси, включаючи венесуельський кінський енцефаліт, східний кінський енцефаліт, західний кінський енцефаліт);
- загрози для безпеки води (*Cryptosporidium parvum*, *Vibrio cholerae*).

Клінічні особливості цих патогенів узагальнені в **Таблиці 9-4**.

Таблиця 9-4. Особливості патогенів CDC (ЦКЗ) категорії В

	Патоген	Рід	Інокуляція	Клінічна картина	Діагностик а	Лікування
Бруцельоз	Бактерії	Рід <i>Brucella</i>	Проковтування, вдихання	Гарячка, артралгія	Гемокультура	Доксициклін + рифампіцин або гентаміцин
Епсилон-токсин	Токсин	<i>Clostridium perfringens</i>	Проковтування, вдихання	Дисфункція центральної нервової системи, набряк легень	Виявлення токсину (ІФА)	Підтримувальна терапія
Сап	Бактеріальні	<i>Burkholderia mallei</i>	Потрапляння на шкіру, вдихання	Пневмонія, сепсис	Гемокультура (може бути неправильно ідентифікована)	Imipenem, ceftazidime
Меліоїдоз	Бактеріальні	<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Потрапляння на шкіру, вдихання	Сепсис, метастатичні вогнища, поліорганна недостатність	Гемокультура	Imipenem, ceftazidime
Пситтакоз	Бактеріальні	<i>Chlamydia psittaci</i>	Вдихання	Атипова пневмонія	Серологія	Доксициклін, макролід або фторхінолон
Ку-гарячка	Бактеріальні	<i>Coxiella burnetii</i>	Вдихання	Гарячка, головний біль, міалгія, пневмонія	Серологія	Доксициклін або фторхінолон
Рицин	Токсин	Токсин з рицину	Проковтування, вдихання	Дихальна недостатність, метаболічний ацидоз, поліорганна недостатність	Лише екологічні випробування	Підтримувальна терапія
Стафілококовий ентеротоксин В	Токсин	<i>Стафілокок золотистий</i>	Проковтування, вдихання	Блювання та діарея, дихальна недостатність при вдиханні	Аналіз сечі на стафілококовий ентеротоксин В	Підтримувальна терапія
Тиф	Бактеріальні	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Платтяна воша, потрапляння на шкіру, вдихання	Гарячка та головний біль, сепсис за відсутності лікування	Серологія, ПЛР	Доксициклін
Вірусний енцефаліт	Вірусний	VEEV, EEEV, WEEV	Комар, вдихання	Гарячка та головний біль, у деяких випадках	ПЛР СМР	Підтримувальна терапія

				розвивається енцефаліт		
--	--	--	--	---------------------------	--	--

Скорочення: СМР, спинномозкова рідина; EEEV, вірус східного кінського енцефаліту; ІФА, імуноферментний аналіз; ПЛР, полімеразна ланцюгова реакція; VEEV, венесуельський вірус кінського енцефаліту; WEEV, вірус західного кінського енцефаліту. На основі матеріалів Geiling J, Burns SM, eds. *Fundamental Disaster Management*. 3rd (Дж. Гейлінг, С. М. Бернс «Фундаментальне керування стихійними лихами, 3-тя редакція»), Mount Prospect, IL: Товариство медицини критичної допомоги; 2009.

1. Бруцельоз, рід (*Brucella*)

Бруцельоз викликається видами в межах роду *Brucella*. Природними векторами є одомашнені тварини. Симптоми розвиваються через кілька тижнів або місяців після контакту через забруднену їжу або навмисне розпилення. Спочатку гарячка зберігається нерегулярно протягом тижнів або місяців, за нею слідує артралгія, симптоми з боку шлунково-кишкового тракту й, можливо, ендокардит. Діагностика проводиться серологічним тестуванням або виділенням збудника шляхом посіву крові. Зростання в посіві крові відбувається повільно, тому всі посіви слід зберігати протягом 4 тижнів, якщо є підозра на діагноз. Лікування доксицикліном у комбінації з рифампіном та/або гентаміцином триває до 6 тижнів. Сульфаметоксазол/триметоприм є альтернативою доксицикліну для дітей.

2. Епсилон-токсин *Clostridium perfringens*

До роду *Clostridium* відносять різноманітні токсинопродукуючі збудники. *Clostridium perfringens* спричиняє небезпечні для життя захворювання, включаючи газову гангрену й внутрішньочеревний сепсис. Епсилон-токсин, що продукується типами В і D *C. perfringens*, діє безпосередньо на клітинну мембрану, виробляючи пори, які викликають неселективну проникність. При біотероризмі найбільш імовірним є проковтування або вдихання токсину без бактерій. Швидко проковтування або вдихання може спричинити дифузний набряк тканини, який проявлятиметься як дисфункція центральної нервової системи (слабкість, атаксія, сплутаність свідомості), набряк легень (задишка, кашель, бронхоспазм, дихальна недостатність), нудота, блювання, тахікардія та гіпотензія. Токсин можна виявити за допомогою ІФА, а також ПЛР-тестування на кодуєчий ген. Лікування є підтримувальним, з антимікробною терапією пеніциліном і кліндаміцином, якщо в культурі ідентифіковано *C. perfringens*.

3. Сап (*Burkholderia mallei*)

Хворобу сап спричиняє грамнегативна бактерія *Burkholderia mallei*. Сап — це в першу чергу захворювання коней, люди стають вторинно інфікованими через пошкодження шкіри або вдихання. Природна інфекція людини зустрічається рідко, але професійні випадки (наприклад, у ветеринарів) відбуваються спорадично. У біотероризмі розпилення є найімовірнішим методом передачі. Сап може виникати як гостра або хронічна шкірна інфекція, але при розпиленні швидко будуть проявлятися пневмонія та сепсис. Діагностика здійснюється за допомогою культурального дослідження, але *B. mallei* є рідкісним клінічним ізолятом, що призводить до можливої неправильної ідентифікації. Лікування включає підтримувальну терапію, а також системні антибіотики з іміпенемом або цефалоспорином третього покоління. Передача від людини до людини не була задокументована, але рекомендується вживати універсальних запобіжних заходів з ізоляцією при респіраторних захворюваннях. У випадку будь-якої підозри на захворювання необхідно негайно повідомити органи охорони здоров'я.

4. Меліоїдоз (*Burkholderia pseudomallei*)

Меліоїдоз викликається грамнегативною бактерією *Burkholderia pseudomallei* і є ендемічним у Південно-Східній Азії та північній Австралії. Його природний вектор знаходиться в ґрунті й воді й поширюється через прямий контакт або вдихання. Меліоїдоз переважає в сезон дощів. У випадку біотероризму розпилення *B. pseudomallei* призведе до клінічної картини пневмонії або сепсису. Інкубаційний період меліоїдозу мінливий, в деяких випадках він не проявляється протягом тривалих періодів, а інші пацієнти залишаються безсимптомними. У багатьох симптоматичних випадках буде розвиватися сепсис з множинними метастатичними вогнищами та, як наслідок, поліорганною недостатністю. Діагностика здійснюється за допомогою культурального дослідження, яке відбувається легко за допомогою звичайних методів. Лікування включає іміпенем або цефтазидим з подальшим 20-тижневим лікуванням

доксидцикліном та триметоприм-сульфаметоксазолом для ерадикації метастатичних вогнищ.

5. Пситакоз (*Chlamydia psittaci*)

Пситакоз викликається *Chlamydia psittaci*, внутрішньоклітинною бактерією, пов'язаною з такими птахами, як папуги, корели та канарки. Він має неспецифічний прояв, і більшість випадків залишаються не діагностованими. Навмисне розпилення *C. psittaci* призведе до численних випадків неспецифічної атипової пневмонії з кашлем, гарячкою та головним болем. Діагностика ґрунтується на серології через складність виділення мікроорганізму. Лікування проводиться доксицикліном, макролідом або ципрофлоксацином. Смертність є низькою — на рівні 1 % у пролікованих випадках. Для догляду за пацієнтом необхідні універсальні запобіжні заходи, хоча для знезараження навколишнього середовища рекомендується використовувати респіратор N95 з комбінезоном.

6. Ку-гарячка (*Coxiella burnetii*)

Ку-гарячка — це зооозне захворювання, спричинене *Coxiella burnetii*. Велика рогата худоба, вівці й кози є основними векторами *C. burnetii*, і ця хвороба зустрічається у всьому світі. *C. burnetii* рідко викликає клінічні захворювання у тварин, але мікроорганізми знаходяться в молоці, сечі, калі, навколоплідних рідинах і плаценті. Мікроорганізми стійкі до висихання та можуть викликати інфекцію, коли людина вдихає пил, забруднений висушеним плацентарним матеріалом, родовими рідинами й екскрементами. Інкубаційний період становить від 1 до 2 тижнів, після чого лише у близько половини всіх інфікованих розвивається клінічне захворювання. Клінічне захворювання характеризується високою температурою (часто понад 40 °C [104 °F]), сильним головним болем, міалгією, болем у горлі, непродуктивним кашлем, нудотою, блюванням, діареєю, болем у животі й болем у грудях. Гарячка зазвичай триває від 1 до 2 тижнів. У 30–50 % пацієнтів з симптоматичною інфекцією розвиватиметься пневмонія.

Від 1 % до 2 % людей з гострою Ку-гарячкою помирають від хвороби. У невеликого відсотка інфікованих розвиватиметься хронічна Ку-гарячка (інфекція, яка зберігається понад 6 місяців). Ускладнення хронічної ку-гарячки включають ендокардит. Близько 65 % осіб із хронічною ку-гарячкою помирає від хвороби. Діагностика Ку-гарячки вимагає серологічного тестування, найчастіше непрямого імунофлуоресцентного аналізу. Пріоритетним препаратом для лікування гострої Ку-гарячки є доксициклін протягом 15–21 дня. Хінолонові антибіотики можуть бути ефективною альтернативою. Лікування хронічних захворювань може включати гідроксихлорохін у комбінації з доксицикліном.

7. Токсин рицин

Рицин — потужний біологічний токсин, отриманий з касторових бобів (*Ricinus communis*). Рицин діє як токсин, пригнічуючи синтез білка. Вважається, що летальна доза становить 0,2 мг (1/5 000 г). Симптоми проявляються протягом 4–12 годин після контакту. Системні наслідки отруєння рицином залежатимуть від шляху й дози контакту. Ознаки та симптоми при пероральному прийомі можуть включати блювання та значну діарею; може виникнути гарячка, міалгія, галюцинації та судоми. Може виникнути гіповолемічний шок і полісистемна органова недостатність, що може стати причиною смерті. Небагато симптомів і ознак відокремлюють токсин рицину від інших причин дихальної недостатності, хоча повідомлялося про надмірний діафорез, який при інших причинах був би незвичним.

Жодні перевірені біологічні аналізи не виявляють токсин рицин, хоча він може бути виявлений за допомогою екологічного тестування. Специфічного лікування або антитоксину не існує. Лікування складається зі знезараження та підтримувальної терапії.

8. Стафілококовий ентеротоксин В

Стафілококовий ентеротоксин В — токсин, що виробляється *Staphylococcus aureus* — зазвичай асоціюється з харчовим отруєнням. Симптоми харчового отруєння включають блювання та діарею через кілька годин після прийому їжі. Природний стафілококовий ентеротоксин В рідко є летальним. Клінічна картина залежить від способу введення. Перорально введений токсин (через забруднені харчові продукти або запаси води) проявляється блюванням і

діареєю. При вдиханні токсину може спостерігатися дихальна недостатність із нейротоксичними ефектами. Стафілококовий ентеротоксин В важко виявити в сироватці крові. Однак оскільки токсин накопичується в сечі протягом перших кількох годин, необхідно отримати зразки сечі й провести їх тестування.

9. Тиф (*Rickettsia prowazekii*)

Епідемічний тиф викликається *Rickettsia prowazekii* і, як правило, передається через платтяну вошу. Клінічна картина епідемічного тифу буває різною, але загальні ранні симптоми неспецифічні та включають гарячку, головний біль і нездужання. Якщо захворювання не лікується, може виникнути сепсис і серцево-судинний колапс.

В розвинених країнах інфекція рідко трапляється в природі, але іноді виникає у спільнот і категорій населення, де часто зустрічаються інвазії вошей (наприклад, у бездомних осіб). Інфекція також може бути набута шляхом вдихання або інокуляції шкіри або кон'юнктиви. Ці альтернативні шляхи, ймовірно, будуть цільовими, якщо тиф буде використовуватись як біологічна зброя. Широке поширення інфікованих вошей є менш ймовірним. Пряма передача від людини до людини не відбувається.

Діагностика ґрунтується на серології (імунофлуоресцентні аналізи й ІФА), хоча ПЛР-тестування знаходиться на стадії оцінки. Першочергове лікування тифу проводиться за допомогою доксицикліну, а прийнятними альтернативами є макроліди й фторхінолони.

10. Вірусний енцефаліт

Венесуельський кінський енцефаліт, східний кінський енцефаліт і західний кінський енцефаліт є альфавірусами, які переносять комарі. Ці віруси в першу чергу спричиняють хвороби коней, хоча люди можуть випадково підхопити хворобу. Венесуельський кінський енцефаліт є найбільш поширеним, ендемічним насамперед у Латинській Америці та з епізодичними випадками на півдні США. Східний кінський енцефаліт зустрічається насамперед у США на схід від річки Міссісіпі, тоді як західний кінський енцефаліт зустрічається на заході США й заході Канади. У людини хвороба зустрічається рідко та найчастіше набуває форми фебрильного синдрому, що виліковується сам по собі.

Венесуельський кінський енцефаліт і східний кінський енцефаліт прогресують до енцефаліту в 1 % дорослих і від 3 % до 5 % дітей, при цьому рівень смертності сягає від 20 % до 50 %. Західний кінський енцефаліт має нижчий рівень смертності (3 %–5 %). Тяжке захворювання при західному кінському енцефаліті є рідкістю для дорослих (понад 1:1 000), але досягає 50 % серед дітей. Привабливість західного кінського енцефаліту та східного кінського енцефаліту як біологічної зброї ґрунтується на їх потенціалі широкого інфікування шляхом розпилення або вивільнення інфікованих комарів і низької інфекційної дози для людини. Передача від людини до людини не відбувається для жодного з патогенів. Діагностика ґрунтується на виявленні вірусів методом ПЛР у спинномозковій рідині. Специфічного лікування не існує.

С. Загрози для безпеки харчових продуктів і води

Збудники, що переносяться через харчові продукти та воду, є потенційними агентами біотероризму, оскільки вони легко поширюються та можуть вражати величезну кількість людей. Багато з цих харчових і водних патогенів викликають природні епідемії, які вражають мільйони людей по всьому світу, часто через ненавмисне зараження. Тому буде важко ідентифікувати спалах на харчовій або водній основі як акт біотероризму, і підозра залежатиме від конкретного патогену, генетичного аналізу збудника, масштабу спалаху та будь-якого відомого наміру біотероризму. Крім того, характеристики харчових і водних патогенів відрізняються. Наприклад, деякі збудники можуть ширше поширюватися через вторинну передачу від людини до людини.

Виноска: Деякі патогени категорії А й категорії В мають потенціал для використання в якості агентів біотероризму в харчових продуктах та/або водопостачанні.

Ентеральні грамнегативні бактерії, такі як *Escherichia coli*, *Salmonella* й *Shigella*, становлять велику групу патогенів, які

можуть загрозувати харчовому постачанню. Ці бактерії регулярно фігурують у епізодах забруднення харчових продуктів, що призводить до локалізованих спалахів і масштабного відкликання продукції. При навмисному вивільненні ці патогени можуть викликати поширені шлунково-кишкові симптоми, що призводять до значного рівня захворюваності, але з низькою смертністю. Після інкубаційного періоду від 3 до 7 днів у контактних осіб виникнуть спазми в животі, нудота, блювання та діарея, які можуть бути значними та супроводжуватись кровотечею. Діагноз підтверджують за допомогою культурального дослідження калу, ІФА або ПЛР. Агресивні розслідування у сфері громадської охорони здоров'я зазвичай виявляють початковий патоген, і спалахи біотероризму будуть нагадувати спалах із точкового джерела. Лікування включає внутрішньовенну гідратацію за необхідності й для деяких патогенів (*Salmonella*, *Shigella*), антибактеріальну терапію макролідами або фторхінолонами.

Серед інших бактеріальних загроз — *Campylobacter jejuni*, *Vibrio cholerae*, *Listeria monocytogenes* і *Yersinia enterocolitica*. До вірусних патогенів відносяться норовіруси та гепатит А. Найпростіші патогени включають *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, і види мікроспоридій, такі як *Enterocytozoon bieneusi*. Детальне обговорення презентації, діагностики та лікування кожного патогену виходить за рамки цього розділу. Для отримання додаткової інформації див. «Рекомендовано для ознайомлення».

IV. ІНФЕКЦІЙНІ ЗАГРОЗИ, ЩО ВИНΙΚАЮТЬ ПРИРОДНО

A. Пандемічний грип

Антигенні варіанти грипу А класифікують на основі їх поверхневих антигенів (гемаглютиніну й нейрамінідази) за схемою *HxNx*, при цьому *x* відповідає номеру конкретного типу антигену. Штами пташиного грипу, такі як H5N1, потенційно можуть викликати важке захворювання у людини. Спорадичні випадки H5N1 у людини траплялися протягом останніх декількох років, як і спалахи H7N3, H7N7, H9N2 і H10N7. У 2009–2010 роках грип H1N1 швидко поширився по всьому світу, спричинивши пандемію, в результаті якої в Сполучених Штатах померло понад 12 000 осіб, а кількість померлих у всьому світі, за оцінками, становила 151 700–575 400 осіб. Генна рекомбінація цих вірусів з іншими вірусами грипу тварин або людини може призвести до утворення більш вірулентних і трансмісивних вірусів.

a. Клінічна картина

Інкубаційний період становить від 1 до 4 днів з подальшими клінічними симптомами, що включають гарячку, міалгію, біль у горлі та непродуктивний кашель. Клінічна картина епізодичних зоонозних інфекцій варіюється в залежності від інфекційного штаму. Більшість пацієнтів з інфекціями, спричиненими вірусом H5N1, мають гарячку, кашель і задишку. Первинна вірусна пневмонія розвивається швидко з появою легеневих інфільтратів на рентгенограмах грудної клітки. Часто зустрічається респіраторний дистрес, що прогресує до серцевої недостатності. Вірус H7N7 спричинив спалахи кон'юнктивіту й нечастої вірусної пневмонії, вірус H9N2 спричинив хворобу, невідмінну від сезонного грипу, а вірус H7N3 спричинив кон'юнктивіт і легке захворювання дихальних шляхів.

b. Діагностика

Існує декілька методів діагностики для ідентифікації грипу. До них належать тести на антиген, ПЛР і вірусна культура. Для сезонного грипу доступне експрес-тестування на антиген. Як правило, ці тести є дуже специфічними (95–100 %), але їх чутливість є невисокою, особливо у дорослих (50–70 %). Тестування нуклеїнових кислот (ПЛР) є методом, якому все частіше віддають перевагу через високу чутливість і специфічність (наближення до 100 %). Культивування здійснюється шляхом інокуляції клітинних культур, які підтримують реплікацію вірусу, але широко не використовується. Наявність грипу не виключає одночасної наявності іншого збудника, в особливості пневмококів або стафілококів.

c. Лікування та профілактика

Інгібітори нейрамінідази є основними протівірусними препаратами для лікування грипу. Загалом, препаратом вибору є ентерально введений озельтамівір. Для пацієнтів, які не можуть переносити ентеральні ліки, може підійти внутрішньовенний перамівір, але він може бути менш ефективним. Інгаляційний занамівір може бути ефективним для тварин, але немає досвіду застосування цього засобу в лікуванні людей з пташиним грипом; внутрішньовенне введення занамівіру здається ефективним, але наразі є доступним лише в США через екстрені нові протоколи досліджень лікарських засобів.

Бактеріальна суперінфекція пневмококами або стафілококами часто зустрічається у хворих на грип і захворювання нижніх дихальних шляхів; для хворих на грип і пневмонію рекомендується лікування антибактеріальними препаратами від позалікарняної пневмонії разом з інгібітором нейрамінідази.

Амантадин і римантадин більше не слід застосовувати для лікування грипу через високу частоту резистентності (перевищувала 90 % H3N2 у 2005–2006 роках і властива кільком типам пташиного грипу) і тому це не буде терапією першої лінії від пандемічного грипу.

d. Інфекційний контроль

До пацієнтів з грипом необхідно застосовувати запобіжні заходи при повітряно-крапельних інфекціях. Немає жодної продемонстрованої додаткової цінності для розміщення пацієнтів з грипом у приміщеннях для ізоляції повітряно-крапельних інфекцій (тобто приміщеннях від'ємного тиску) або для використання респіраторів N95 або моторизованих респіраторів для очищення повітря. Однак, якщо нова високовірулентна форма грипу буде широко розповсюджуватися, такі додаткові запобіжні заходи можуть виявитися розсудливими.

В. Високопатогенні коронавіруси

У середині лютого 2003 року уряд Китаю повідомив ВООЗ про 305 випадків атипової пневмонії, включаючи п'ять смертей, які сталися в провінції Гуандун з осені 2002 року. CDC (ЦКЗ) згодом назвав цей синдром тяжким гострим респіраторним синдромом (ТГРС). До ідентифікації збудника, ТГРС поширився у 26 країнах, включаючи Сполучені Штати. Згодом виявилось, що ТГРС був викликаний новим, досі невідомим коронавірусом, який наразі відомий як SARS-CoV-1. До липня 2003 року спалах ТГРС досяг свого піка, загалом 8096 задокументованих інфікованих і 774 смертей.

Близькосхідний респіраторний синдром (БКРС) спричинений пов'язаним з ним коронавірусом, MERS-CoV, вперше виявленим у Саудівській Аравії в 2012 році. Більшість зареєстрованих випадків захворювання зареєстровано на Аравійському півострові, а спалах стався в Південній Кореї в 2015 році. З 2012 року у світі було зареєстровано приблизно 2500 лабораторно підтверджених випадків. Повідомлена смертність на сьогодні становить приблизно 35 %, хоча ця цифра може бути завищена через зменшення кількості повідомлень про захворювання.

У 2019 році в Ухані, Китай, вперше був виявлений третій новий коронавірус, пізніше відомий як SARS-CoV-2 на основі його близької гомології до SARS-CoV-1. Інфекція — коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) — згодом поширилася по всьому світу, що призвело до пандемії, яка триває на момент написання цієї статті, і призвела до найбільшої надзвичайної ситуації в галузі громадського здоров'я за останні роки. Станом на жовтень 2021 року в Сполучених Штатах було зафіксовано понад 45 000 000 випадків COVID-19 і 700 000 смертей; у всьому світі було виявлено понад 240 000 000 випадків з майже 5 000 000 смертей.

a. Клінічна картина

ТГРС має інкубаційний період від 2 до 11 днів до розвитку симптомів. Гарячка з'являється майже завжди. Незабаром після гарячки в більшості випадків починається кашель, який часто описується як непродуктивний. Задишка часто починається через 3–5 днів після початку гарячки. Часто виникають ригори, нездужання та головний біль, зрідка — плеврит. Ринорея та біль у горлі при цьому захворюванні часто не спостерігаються.

БКРС проявляється подібно до ТГРС; інкубаційний період у середньому становить 5 днів; час між появою симптомів і госпіталізацією становить приблизно 4 дні.

Цілком ймовірно, що типовий лікар реанімації, який читає цю главу, близько знайомий із COVID-19. Більшість пацієнтів з COVID-19 мають самообмежені респіраторні симптоми після інкубаційного періоду до 14 днів (але найчастіше близько 5 днів). Тяжке та критичне захворювання може виникнути в будь-якій групі населення, але частіше зустрічається серед людей похилого віку, пацієнтів з ожирінням і пацієнтів з ослабленим імунітетом. Прогресування до синдрому гострого респіраторного дистресу (ГРДС) і результуюча дихальна недостатність найчастіше призводять до смерті. Шок і поліорганна недостатність є частими ускладненнями ГРДС COVID-19. Венозна тромбоемболія (ВТЕ) є відмінною ознакою COVID-19 і виникає частіше, ніж при подібних захворюваннях, наприклад, важкому грипі.

Передача ТГРС від людини до людини була поширеною, але не відбувалася за відсутності симптомів, що полегшувало профілактику інфекції. Передача БКРС від людини до людини відбувається рідко. COVID-19, з іншого боку, дуже заразний і може передаватися за 2 дні до появи симптомів, що сприяє його швидкому глобальному поширенню.

b. Діагностика

Діагностика ТГРС і БКРС здійснюється за допомогою серологічних досліджень (гострих і одужуючих пацієнтів), хоча ПЛР-аналізи є доступними. Враховуючи обмежене поширення цих захворювань, чутливість і специфічність цих аналізів невідомі.

Доступні різноманітні діагностичні тести на COVID-19, як на основі ПЛР, так і на основі антигену. Загалом, ПЛР є більш чутливим, але його результат може залишатися позитивним протягом тривалого періоду після одужання. Тести на антиген менш чутливі, але дають швидкі результати. Серологічне тестування з метою діагностики не рекомендується поза межами дослідницької установи.

c. Лікування та профілактика

Лікування ТГРС і БКРС є в основному підтримувальним, за необхідності надається додаткова киснева й вентиляційна підтримка. Пацієнти часто отримують емпіричні антибіотики широкого спектра дії. Не існує відомих ефективних протівірусних засобів, хоча ремдесивір має активність *in vitro* проти інших коронавірусів.

Кількість терапевтичних засобів проти COVID-19 швидко збільшується, і читачу рекомендовано звернутися до Національного інституту охорони здоров'я (NIH) або його національних рекомендацій лікування COVID-19, щоб отримати останні дані та рекомендації (обговорюється далі). Загалом, пацієнти з COVID-19 від легкого до помірного ступеня тяжкості (з пневмонією або без неї, але з нормальною оксигенацією) потребують лише підтримувальної терапії. Для пацієнтів з високим ризиком прогресування до важкого перебігу захворювання може бути корисною терапія моноклональними антитілами, наприклад, казіривімабом-імдевімабом. Пацієнти з тяжким перебігом захворювання, визначеним як пневмонія з насиченням киснем менш як 94 % під час дихання, можуть отримувати лікування глюкокортикоїдами (тобто дексаметазоном) і протівірусними засобами (наприклад, ремдесивіром), на додаток до підтримувальної терапії. Для пацієнтів з критичним захворюванням протівірусні препарати є менш корисними, але вони можуть отримати користь від додаткової імунотерапії інгібіторами інтерлейкіну-6 (тоцилізумаб, сарилумаб) або антагоністами Янус-кінази (барицитиніб, тофацитиніб) у поєднанні з дексаметазоном. Профілактика ВТЕ гепарином або еноксапарином є обов'язковою для госпіталізованих пацієнтів за відсутності протипоказань.

d. Інфекційний контроль

Усі високопатогенні коронавіруси можуть передаватися внутрішньолікарняним шляхом медичним

працівникам та іншим пацієнтам. Інфіковані пацієнти повинні знаходитись у приміщенні з заходами для запобігання розповсюдження інфекції повітряно-крапельним шляхом, бажано в палатах із від'ємним тиском. Медичні працівники повинні використовувати заходи для запобігання передачі інфекції контактним і повітряно-крапельним шляхом, що включають рукавички, халат, засоби захисту очей і респіратори N95 або моторизовані респіратори для очищення повітря (PAPR) під час догляду за інфікованими пацієнтами. Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб опублікувало рекомендації щодо профілактики інфекцій при догляді за пацієнтами з COVID-19 (див. Рекомендовані сайти); ці настанови можуть широко застосовуватися також до ТГРС і БКРС.

Ключові моменти: Умисні та природні спалахи інфекційних захворювань

- Новітні інфекційні захворювання та біотероризм, хоч і не поширений, значно впливатимуть на медичну інфраструктуру й інфраструктуру громадського здоров'я.
- Більшість патогенів CDC (ЦКЗ) категорії А із деякими природними інфекціями, такими як грип, починаються з неспецифічних симптомів, таких як гарячка, нездужання та задишка. Однак специфічні клінічні особливості або епідеміологічні зв'язки сповістять лікаря про один із цих незвичайних патогенів.
- Якщо виникає підозра на біотероризм або нове інфекційне захворювання, слід негайно розпочати повітряно-крапельну та контактну ізоляцію пацієнта, а також повідомити посадових осіб органів охорони здоров'я та інституційного інфекційного контролю.
- Оскільки патогени категорії А несуть високу смертність і захворюваність і легко передаються, вони є найвищим пріоритетом громадського здоров'я. Діагностика, лікування та заходи інфекційного контролю відрізняються залежно від патогену, і про всі патогени слід негайно повідомити місцевий орган охорони здоров'я.
- Патогени CDC (ЦКЗ) категорії В помірно легко поширюються, але несуть набагато меншу смертність і більш помірну захворюваність, ніж патогени категорії А. Ця категорія складається з вірусів, бактерій і деяких біологічних токсинів з широким спектром клінічних картин і методів лікування.
- Нові й природні інфекційні захворювання часто мають спільний епідеміологічний зв'язок, наприклад, подорожі, контакт з хворими тваринами або групу випадків.
- Нові інфекції можуть включати новий патоген, як і пандемічний грип або COVID-19, або нову зміну старого патогену, як у метицилін-резистентному *Staphylococcus aureus* або мультирезистентному туберкульозі. Нові патогени можуть виявлятися складніше, і діагностика часто покладається на визначення випадків і відстеження контактів пацієнта.
- Якщо у пацієнта виникає фебрильна хвороба й підозра на виникнення патогену, слід негайно розпочати ізоляцію. Слід уникати процедур високого ризику, оскільки вони можуть збільшити ймовірність розпилення патогену.
- Якщо існують сумніви щодо характеру або джерела інфекції, слід звернутися до органів охорони здоров'я та інституційного інфекційного контролю.

Рекомендовано для ознайомлення

1. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–2460.

2. Delaune D, Iseni F. Drug Development against Smallpox: Present and Future. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e01683-19.
3. Dembek ZF, Kortepeter MG, Pavlin JA. Discernment between deliberate and natural infectious disease outbreaks. *Epidemiol Infect.* 2007;135(3):353–371.
4. Green MS, LeDuc J, Cohen D, Franz DR. Confronting the threat of bioterrorism: realities, challenges, and defensive strategies. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(1):e2–e13.
5. Koch L, Lopes AA, Maiguy A, et al. Natural outbreaks and bioterrorism: How to deal with the two sides of the same coin? *J Glob Health.* 2020;10(2):020317.
6. Maves RC, Jamros CM, Smith AG. Intensive Care Unit Preparedness During Pandemics and Other Biological Threats. *Crit Care Clin.* 2019;35(4):609–618.
7. Nelson CA, Meaney-Delman D, Fleck-Derderian S, Cooley KM, Yu PA, Mead PS. Antimicrobial Treatment and Prophylaxis of Plague: Recommendations for Naturally Acquired Infections and Bioterrorism Response. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(3):1–27.
8. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. Category B potential bioterrorism agents: bacteria, viruses, toxins, and foodborne and waterborne pathogens. *Infect Dis Clin North Am.* 2006;20(2):395–421.
9. Savransky V, Ionin B, Reece J. Current Status and Trends in Prophylaxis and Management of Anthrax Disease. *Pathogens.* 2020;9(5):370.

Рекомендовані сайти

1. Центри з контролю і профілактики захворювань. Готовність до надзвичайних ситуацій і реагування Біотероризм (Centers for Disease Control and Prevention. Emergency Preparedness and Response: Bioterrorism). <http://emergency.cdc.gov/bioterrorism/>.
2. Центри з контролю і профілактики захворювань. Інфекційний контроль у медичних закладах (Centers for Disease Control and Prevention. Infection Control in Healthcare Settings). <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/index.html>
3. Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб. Рекомендації IDSA щодо профілактики інфекцій у пацієнтів з підозрою або виявленим COVID-19 (Infectious Diseases Society of America. IDSA Guidelines on Infection Prevention in Patients with Suspected or Known COVID-19). <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-infection-prevention/>.
4. Національні інститути охорони здоров'я. Рекомендації з лікування коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) (National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>