

**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА УКРАЇНИ З ПИТАНЬ БЕЗПЕЧНОСТІ
ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ ТА ЗАХИСТУ СПОЖИВАЧІВ
ДЕРЖАВНИЙ НАУКОВО-ДОСЛІДНИЙ ІНСТИТУТ З ЛАБОРАТОРНОЇ
ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕТЕРИНАРНО-САНІТАРНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ**

**Л.Є. Корнієнко, І.Ф. Маковська, А.П. Герілович, А.В. Пискун,
О.В. Піщанський, В.В. Уховський, Г.Б. Алексеєва, М.О. Росада, О.М.
Даниленко, Н.Б. Видайко, Т.М. Царенко, Н.П. Ненич,
Т.І. Фотіна, Г.А. Зон, М.С. Карпуленко, М.Л. Радзиховський**

БАКТЕРІАЛЬНІ ТА ГРИБКОВІ ЗООНОЗИ

За редакцією Л. Є. Корнієнка

Київ – 2025

УДК 636.09:616.98(02)

ISBN 978-617-8092-94-8

Зоонози становлять значну загрозу для здоров'я людей і тварин. Ці хвороби є багатофакторними проявами і відображають складність екосистем, в яких співіснують тварини і люди. На розвиток цих захворювань впливають численні взаємопов'язані глобальні фактори, включаючи екологічну еволюцію, демографію та поведінку людини.

Нові та рецидивні зоонозні хвороби часто лише висвітлюють невдачі в розумінні соціоекологічних систем, в яких живе людство, і в неспроможності швидкого реагування на нові умови. Зміни в поведінці людей, що виражаються у зростанні чисельності населення та урбанізації, а також потреба в поліпшенні умов життя, вимагає, в свою чергу, пропорційного збільшення виробництва продуктів харчування і пов'язаної з цим економічної діяльності, зокрема розвитку сільського господарства, й зазначений фактор часто є вирішальним.

Монографія розрахована на широке коло фахівців наукових та практичних установ ветеринарної медицини, гуманної медицини та біології. Авторський колектив висловлює сподівання, що представлена робота буде сприяти зміцненню систем міжсекторальної взаємодії за принципом підходу "Єдине здоров'я" та контролю зоонозів в Україні, прикордонних регіонах та країнах-партнерах.

Затверджено вченою радою ДНДІЛДВСЕ (протокол № 5 від 25.06.2025)

Рецензенти:

Задорожна В. І., д-р мед. наук, в.о. директора ДУ "Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України;

Кісера Я.В., д-р вет. наук, професор кафедри епізоотології Львівського НУ ветмедицини та біотехнологій ім. С.З. Гжицького;

Борисевич Б.В., д-р вет. наук, професор кафедри біоморфології хребетних ім. акад. Касьяненка НУБіП України.

Бактеріальні та грибкові зоонози / Л.Є. Корнієнко, І.Ф. Маковська, А.П. Герілович, А.В. Пискун, О.В. Піщанський, В.В. Уховський, Г.Б. Алексеєва, М.О. Росада, О.М. Даниленко, Н.Б. Видайко, Т.М. Царенко, Н.П. Ненич, Т.І. Фотіна, Г.А. Зон, М.С. Карпуленко, М.Л. Радзиховський: наукова монографія.— За ред. Л. Є. Корнієнка. — Київ: ДНДІЛДВСЕ, 2025.

УДК 636.09:616.98(02)

ISBN 978-617-8092-94-8 — 816 с.

© Корнієнко Л. Є., Маковська І. Ф., Герілович А. П. та ін.

© Державний науково-дослідний інститут з лабораторної діагностики та ветеринарно-санітарної експертизи



German
Biosecurity Programme

Funded by the Federal Foreign Office through the German Biosecurity Programme and implemented by "Deutsche Gesellschaft fuer Internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH"

Проект профінансовано Федеральним міністерством закордонних справ Німеччини в рамках Німецької програми біобезпеки та реалізовано «Deutsche Gesellschaft fuer Internationale Zusammenarbeit (GIZ) GmbH» (Німецьким товариством міжнародного співробітництва)

Not for sale/Не для продажу

ВСТУП

Уся історія людства супроводжується численними ризиками та загрозами для здоров'я суспільства, які нині сприймаються, як громадське здоров'я. Найбільш виразний негативний вплив на суспільство, економічний та політичний розвиток людства в цілому та окремі країни та регіони справляють так звані масові загрози, зумовлені дією біологічних, хімічних, радіаційних та ядерних факторів – *CBRN*-загрози (*chemical, biological, radiation and nuclear threats*). І, якщо хімічні, радіаційні та ядерні фактори здебільшого справляють свій негативний вплив на живі організми у результаті діяльності людини, то біологічні загрози становлять небезпеку для здоров'я людей, тварин та довкілля з природних причин (Horefti E., 2023; Plowright R. K., 2021).

Епідемії, епізоотії та епіфітотії становлять ризики для відповідних живих організмів фактично від їх появи на планеті (Narayanan N., 2015).

Зокрема, пандемії – це глобальні виклики, які призводять до повного порушення людської діяльності. Від початку існування людства всі пандемії призводили до значних втрат у вимірі людських життів (Okeke E. S., 2022; Sharp P. M., 2011; Kilbourne E. D., 2006).

Нещодавня пандемія коронавірусної хвороби, спричинена *SAR-CoV-2*, розпочалася в Китаї і згодом набула глобального масштабу зі зростанням смертності та захворюваності. Численні види антропогенної діяльності були причетні до виникнення і набуття тяжкості перебігу пандемій, включаючи *COVID-19* (Hassani A., 2021; Sah P., 2022).

Ця діяльність спричиняє зміни в мікробній екології, що призводить до еволюції через мутації та рекомбінації біологічних агентів, які зумовлюють виникнення пандемій. Нещодавня модель коронавірусу була використана для вивчення питань, що сприяють мікробній еволюції, з метою запобігання майбутнім пандеміям. Сучасна наукова література аналізує вплив антропогенної діяльності, включаючи вирубку лісів, видобуток корисних копалин, переробку відходів, спалювання викопного палива, а також міжнародних подорожей та інших логістичних операцій сучасного глобалізованого світу, доводячи їх роль, як факторів мікробної еволюції, що призводять до виникнення пандемій. Крім того, взаємодія між людьми і тваринами є також потенційною, та не останньою, причиною виникнення та поширення пандемій. Існує необхідність у контролі над такими видами антропогенної діяльності, які були виділені як способи зниження частоти мутацій, зменшення резервуарів патогенів та виникнення інфекційних захворювань (Ghasemzadeh I., 2015; Weaver S.C., 2010; Seyedmousavi S., 2015; Rupasinghe R., 2022; Beyer R. M., 2021).

Біологічні катастрофи можуть бути природними, випадковими або навмисними. Біологічні загрози справляють тривалий вплив на цивілізацію. На пильну увагу заслуговують агенти, що мають клінічне значення, можуть бути використані з метою біотероризму та справляють вплив на національну безпеку, зокрема, це агенти категорії А (сибірка, ботулізм, чума, туляремія, вірус Ебола тощо), а також інші природні інфекції, що мають значення для громадського здоров'я (Teixeira M. G., 2016; Wagner D. M., 2014; Papagrigorakis M. J., 2006; Millien M., 2017; Petersen E., 2019).

Роль міжсекторальної співпраці з залученням медико-ветеринарних зусиль у забезпеченні готовності до катастроф і реагуванні на них є багатогранною і важливою. Досвід практиків та науковців у сферах гуманної та ветеринарної медицини включає клінічні знання, які можуть допомогти у наданні консультацій щодо інформації про засоби ризик-аналізу, моніторингу, діагностики, профілактики та лікування. Інтегровані підходи сприяють прийняттю рішень щодо лікування конкретного пацієнта та розробці місцевих планів лікування. Реагування на біологічні загрози потребує всебічного розуміння медичних контрзаходів щодо цих значних біологічних загроз у всіх закладах охорони здоров'я. Нові та повторні загрози інфекційних захворювань продовжуватимуть кидати виклик світові. Представники діагностичних установ, епідеміологи та епізоотологи завжди будуть на передньому краї забезпечення готовності та реагування, ділитимуться знаннями та клінічним досвідом з тими, хто реагує, офіційними особами, які приймають рішення, та широкою громадськістю (Mavrouli M., 2023).

Згідно з Другою доповіддю Об'єднаного комітету експертів ВООЗ/ФАО з зоонозів 1959 року, зоонози (також використовується вираз “зоонозні хвороби”) – це “хвороби та інфекції, які природним чином передаються між хребетними тваринами і людиною”. Передача може відбуватися безпосередньо або опосередковано за допомогою переносників. Тяжкість зоонозних захворювань у людей варіюється від легких симптомів до станів, що загрожують життю. Зоонозні хвороби зазвичай передаються людині через контакт з тваринами (наприклад, сказ), продуктами тваринного походження (наприклад, бруцельоз і сальмонельоз) або через забруднене ними середовище (наприклад, ехінококоз/гідратідоз). Передача може відбуватися від хворої тварини або від клінічно здорової тварини, яка, тим не менш, здатна передавати патогени людині (наприклад, кампілобактерії та кишкові палички, які виробляють веротоксин (*VTEC*)). Хоча на момент публікації вищезгаданого звіту ВООЗ кількість зоонозів була на рівні 100, з того часу їх кількість подвоїлася і продовжує зростати. Зоонози можуть бути бактеріальними, вірусними, паразитарними або спричиненими нетрадиційними агентами (наприклад, пріонами). Підраховано, що з близько 1500 нозогенних факторів людини, зумовлених біологічними агентами, 60% мають кількох господарів і переміщуються між видами. Крім того, 75% емерджентних інфекцій (*EIDs*), що виникли за останні приблизно 30–35 років є зоонозними; знову ж таки, 75% з них походять від диких тварин (Rantsios A.T., 2016).

Таким чином, зоонозне захворювання можна визначити, як будь-яку інфекцію, яка природним чином передається від хребетних тварин до людини і навпаки. Збудниками цих інфекцій є гриби, наприклад, такі як *Microsporum spp.* та ін. бактерії, наприклад, *Bartonella henselae* тощо, віруси, такі як віруси Західного Нілу і денге, паразити, такі як *Leishmania* і *Toxoplasma gondii*, і пріони, такі як той, що відповідає за розвиток губчастої енцефалопатії (Sasidharan S., 2021; Breitschwerdt E. B., 2006; Smith N. C., 2021; Hsieh Y. H., 2013).

Зоонози можна умовно розподілити на три окремі категорії: а) ендемічні зоонози, які широко поширені і вражають як людей, так і тварин, наприклад, бруцельоз і вірус сказу; б) епідемічні зоонози, які мають спорадичний часовий і

просторовий розподіл, наприклад, пандемія грипу H_1N_1 2009 року; в) нові та повторно виниклі (ремерджентні) зоонози, які вже існували, але нині швидко розширюють свою поширеність або ареал, наприклад, Близько-Східний респіраторний синдром.

Що стосується циклу їхнього розвитку, то, згідно з класифікацією Chomel (2009), зоонози також можна розділити на окремі групи: – *ортозоонози* або прямі зоонози, які передаються від інфікованого хребетного господаря до іншого хребетного через прямий контакт, фекалії або механічними переносниками; – *циклозоонози*, коли для завершення циклу розвитку збудника не потрібно більше одного виду хребетних, але не потрібно безхребетних господарів в ферозоонози або метазоонози, які потребують як хребетних, так і безхребетних для завершення інфекційного циклу; – *ферозоонози* (також звані метазоонозами) – це зоонози, які потребують як хребетних, так і безхребетних тварин для завершення свого інфекційного циклу. За ферозоонозів збудник інфекції розмножується або просто розвивається (передача розвитку) в безхребетному господарі, завжди існує зовнішній інкубаційний період у безхребетному господарі, перш ніж безхребетний господар передасть збудник хребетному господарю. Прикладами є арбовірусні інфекції, антропонозна чума, Лайм-бореліоз або рикетсійні інфекції; – *сапрозоонози*, чий збудник має як хребетних господарів, так і можуть розмножуватись у об'єктах довкілля або мати їх за резервуар (Chomel B.V., 2009; Tasker A., 2021).

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), “Єдине здоров'я” – це міждисциплінарний підхід до вивчення проблем громадського здоров'я людей, тварин та їхнього оточуючого середовища. Останнє досягається шляхом реалізації спеціально розроблених програм і дослідницької діяльності, які залучають різні сектори, дотичні до контролю інфекційних хвороб та дослідження екології їх збудників у об'єктах довкілля (Horefti E., 2021; Farooq Z., 2021).

Основу концепції “Єдиного здоров'я” складає визнання того, що благополуччя людей взаємопов'язане з благополуччям тварин і довкілля, і навпаки.

Підхід “Єдиного здоров'я” охоплює п'ять основних напрямків: – безпека харчових продуктів; – взаємозв'язок між людьми і тваринами; – стійкість біологічних агентів до дії протимікробних препаратів; – контамінація води; – зоонози.

Основною передумовою для створення та організації “Платформи Єдиного здоров'я” є формування міждисциплінарної команди, яка складається з експертів у сфері громадського здоров'я, таких як лікарі, лікарі ветеринарної медицини, біологи та екологи, а також адміністративні працівники систем охорони здоров'я, ветеринарної медицини та контролю факторів довкілля й екосистем.

Що стосується зоонозів, то роль вищезазначених експертів полягає у негайному реагуванні та втручанні у випадку епідемії зоонозу, а також у спостереженні та пом'якшенні таких біологічних загроз для суспільства.

Від лікарів гуманної та ветеринарної медицини дедалі частіше очікують міждисциплінарної співпраці, однак у більшості випадків їхня освіта і підготовка залишаються ізольованими в межах їхніх відповідних професій.

Студенти медичних та ветеринарних вищих навчальних закладів рідко отримують можливості для міжпрофесійного навчання під час виконання курсових робіт та клінічної практики (Chakraborty S., 2022; Wilkes, M. S., 2019).

Запровадження підходу “Єдиного здоров’я” є ідеальною основою для розробки проблемно-орієнтованих навчальних програм, які сприяють міжпрофесійній командній роботі. Проблеми “Єдиного здоров’я” (наприклад, зоонозні хвороби, контамінація води, токсичні відходи, вплив зміни клімату, безпека харчових продуктів) не тільки вимагають залучення студентів з різних спеціальностей, але й вимагають від викладачів і вищого керівництва різних галузей охорони здоров’я ділитися знаннями і збалансовувати перспективи під час розробки та впровадження навчальних програм (Faroq Z., 2021).

Бактеріальні зоонози часто не беруть до уваги під час обговорення пріоритетних глобальних патогенів. Проте, незважаючи на те, що природні резервуари хвороб залишаються, вони зберігають свою актуальність для досягнення успіху в реалізації підходів “Єдиного здоров’я” в усьому світі (Cleaveland S. et al., 2017). Сибірка є ензоотичною для Східної Європи, з постійними щорічними випадками зоонозної передачі в Болгарії та Румунії (ECDC, 2018). Незважаючи на те, що програми з ліквідації бруцельозу впроваджуються по всій Європі, хвороба залишається ендемічною в Греції та Італії (Mancini F.R. et al., 2014; Pappas G., 2018). Однак основна загроза повторного виникнення бруцельозу в Європі походить з таких країн, як Сирія, де рівень захворюваності в 100 разів перевищує показники ендемічних європейських країн (Pappas G. et al., 2006). Швеція має найвищу ендемічну поширеність *F. tularensis subsp. holarctica*, на яку припадає 43% випадків туляремії, зареєстрованих ECDC. Для такого зоонозу, як туляремія, де >50% випадків можуть потребувати стаціонарного лікування, застосування заходів контролю та профілактики “Єдиного здоров’я” в рамках екосистемного підходу пропонує привабливу модель для зменшення економічного тягаря хвороби (Cleaveland S. et al., 2017; Cross A.R. et al., 2019). Хоча Ку-гарячка є ендемічною в усьому світі, саме епідемія, яку пережили Нідерланди, привернула увагу світової спільноти до цієї хвороби (Schneeberger P.M. et al., 2014). Мережі, створені в рамках підходу “Єдиного здоров’я” до управління ендемічними захворюваннями, застосовуються також у відповідь на епідемії (Belay E.D. et al., 2017); аналіз показує, що 67% усіх випадків Ку-гарячки, зареєстрованих ECDC у період з 2008 по 2010 рік, сталися в Нідерландах (останні три роки епідемії 2007–2010 рр.) (ECDC, 2018). Однак протягом наступних шести років лише 5% від загальної кількості випадків в ЄС мали голландське походження, що свідчить про ефективну відповідь на епідемію. Методи втручання в рамках “Єдиного здоров’я” включали епіднагляд, медичні втручання (постконтактна терапія та профілактичні вакцини) та санітарні заходи. Аргументація на користь застосування ініціатив “Єдиного здоров’я” та залучення громад до участі в них чітко підкреслює потенціал для значно більшої ефективності та більш справедливому впливу на здоров’я і життєдіяльність (Cleaveland S. et al., 2017). Окрім моніторингу та контролю епідемій ендемічних хвороб, важливо також підтримувати глобальну дискусію щодо бактеріальних зоонозів в актуальному стані через потенційну загрозу використання їх збудників як агентів біотероризму.

На рис. 1 показані фактори, які сприяють розповсюдженню зоонозів у сучасному світі.



Рис. 1 – Фактори, які сприяють розповсюдженню зоонозів у сучасних умовах.

Глобальне потепління та спричинені ним зміни клімату сприяють виникненню і повторній появі зоонозів, оскільки зміни в динаміці господарів, переносників і збудників, а також їх взаємодії призводять до значних змін в їх епідеміології.

Зміни клімату та підвищення температури сприяють розмноженню господарів та переносників зоонозів, і все більше людей та тварин потрапляють у групи ризику інфікування трансмісивними хворобами, оскільки в разі підвищення температури і патогени, і переносники розмножуються значно швидше. Це стосується і арбовірусів, причому широкий спектр видів комарів та інших кровосисних комах є основними переносниками арбовірусних інфекцій (Pozio E., 2020; Ramasamy I., 2004).

Наприклад, у прибережній Кенії в 2004 р. вищі, ніж зазвичай, температури, а також нечасте поповнення запасів води в будинках сприяли зростанню інфікованості вірусом Чікунгунья (Chretien J. P., 2006).

Крім того, нещодавно за допомогою алгоритму *XGBoost* було показано, що існує серйозний ризик п'ятикратного збільшення кількості спалахів вірусу Західного Нілу в європейському регіоні в період 2040–2060 pp.

Нарешті, було показано, що зміна клімату призвела до збільшення популяцій кажанів у районах провінції Юньнань у Китаї та сусідніх Лаосі і М'янмі, що призвело до появи приблизно 100 видів нових коронавірусів кажанів у цих регіонах, й останнє також сприяло виникненню *SARS-CoV-1* і *SARS-CoV-2* (Xu R. H., 2004; Wang L. F., 2007).

Так званий “людський фактор” також відіграє значну роль у виникненні та реєстрації зоонозів. Зміни ландшафту, зумовлені економічними та соціальними причинами, змінюють екосистеми та створюють умови для розвитку

стресу для диких тварин, які переселяються до районів міської забудови. У разі, коли ці види є переносниками зоонозів, як переносники або проміжні господарі, то з часом реалізовується перехід зоонозу до людини.

Вирубка лісів, яка точно визначається як “знищення або видалення лісів та їхнього підліску”, може призвести до критичних змін у біорозмаїтті. Нарешті, контамінація довкілля відходами різного походження, неефективне управління водними ресурсами, неналежна утилізація гниючих відходів, екологія переносників інфекцій, мікроклімат у містах і посягання людини на середовище існування диких тварин – все це впливає на інфекційні захворювання у системі “людина – дика природа – домашні тварини” (Durski, K. N., 2020; Aguirre A. A., 2020).

Глобалізація, за визначенням ВООЗ, – це “посилення взаємозв’язку та взаємозалежності народів і країн. Зазвичай під нею розуміють два взаємопов’язані елементи: відкриття міжнародних кордонів для все більш швидких потоків товарів, послуг, фінансів, людей та ідей, а також зміни в інститутах і політиці на національному та міжнародному рівнях, які полегшують або сприяють таким потокам” (Herrera-Araujo D., 2020).

Окрім усіх переваг від розвитку соціальних, політичних та економічних зв’язків, які людство може отримати від глобалізації, існують і недоліки. Прикладом може слугувати збільшення кількості трихіinel, якими контаміноване м’ясо свиней, а згодом і зростання інфікованості серед людей цим харчовим зоонозом, який поширюється через нелегальне транспортування м’яса з-за кордону.

Протягом останніх років через політичну нестабільність у світі спостерігається значне зростання кількості іммігрантів та біженців. За даними Організації Об’єднаних Націй, 89,3 мільйона людей були примусово переміщені по всьому світу на кінець 2021 року. Серед них 27,1 мільйони були біженцями. Також було 53,2 мільйона внутрішньо переміщених осіб, 4,6 мільйона шукачів притулку та 4,4 мільйона венесуельців, переміщених за кордон.

Повномасштабна військова агресія РФ проти України зумовила масову внутрішню та зовнішню міграцію громадян. Близько половини населення стали біженцями, або набули статусу внутрішньо переміщених осіб (ВПО).

Переміщення населення в поєднанні з різними соціальними факторами, такими як тривалість перебування на приймаючих територіях, схильність до захворювань, зміна способу життя, відсутність здорових практик і обмежений доступ до медичної допомоги, можуть призвести до епідемічних спалахів зоонозів.

Природні явища та події, такі як сильні зливи та повені, землетруси або цунамі, також можуть бути причиною виникнення або повторної появи зоонозів. Зокрема, хантавірусна інфекція і лептоспіроз зазвичай виникають після сильних дощів і повеней. Трансмісивні хвороби з великою ймовірністю виникають після сильних дощів, як у випадку з ураганом Мішель у 2001 р. на Кубі, який, ймовірно, призвів до початку епідемії денге в країні (Diaz J. H., 2015).

Землетруси можуть призводити до зсувів або інших змін у навколишньому середовищі, порушувати середовище існування тварин і змінювати розподіл видів, що призводить до більш масштабного поширення зоонозних інфекцій. Так,

у 2010 р. на Гаїті тривала епідемія холери. Після землетрусу, що стався того ж року, серйозні недоліки в інфраструктурі охорони здоров'я тварин і водопостачанні, які вже існували, не тільки погіршили епідемію холери, а й призвели до поширення інших зоонозних інфекцій, таких як малярія і гарячка денге, через зміни життєвого циклу комарів.

Відсутність комунікації між лікарями гуманної та ветеринарної медицини та експертами з дикої природи також відіграє важливу роль у поширенні зоонозних інфекцій. Характерним прикладом такого браку комунікації є епідемія, зумовлена вірусом Ніпах в Малайзії в 1998 р. Вірус спочатку передавався від кажанів до свиней через споживання контамінованих фруктів і, нарешті, від свиней до людей. Результатом стали 265 випадків гострого енцефаліту і 105 летальних випадків серед людей (Looi, L. M., 2008).

Найважливіший вплив зоонози мають на здоров'я людини. Ще майже десять років тому було показано, що вони щорічно стають причиною майже 2,5 мільярдів випадків інфікування людей та приблизно 2,7 мільйонів людських смертей у всьому світі.

Окрім вартості людських життів і проблем, що виникають у сфері охорони здоров'я, зоонози мають значні соціально-економічні наслідки для повсякденного життя, як з точки зору прямих витрат, пов'язаних з лікуванням інфікованих осіб, так і непрямих витрат, пов'язаних із втратою продуктивності, скороченням торгівлі та посиленням заходів громадського здоров'я.

Наприклад спалахи високопатогенного грипу птиці можуть зумовити загибель до 90–100% поголів'я, спричиняючи жахливі економічні збитки. Це також може призвести до торговельних обмежень на тварин і продукти тваринного походження, що може знизити прибутковість сільськогосподарського сектору (Poovorawan Y., 2014).

Крім того, хвороби можуть спричинювати зниження продуктивності тварин, скорочуючи виробництво м'яса та молока. Втрата ефективності виробництва сільськогосподарської продукції також відбувається, коли люди, масово інфіковані зоонозними хворобами, не можуть ефективно працювати на сільських територіях. Це, в свою чергу, призводить до втрати доходу та зменшення економічної ефективності виробництва в аграрному секторі економіки.

Спалахи зоонозів спричинюють значні збитки внаслідок непередбачуваних витрат на лікування, профілактику, карантинні та інші обмежувальні заходи, зменшення обсягів товарообміну, виробництва, транспортних потоків, становлять загрозу для розвитку туризму та економік країн і цілих регіонів.

Історія людства наповнена великими дослідженнями, відкриттями, інноваціями, науковими та культурними проривами, що змінили життя, але вона також сповнена передчасних і несправедливих смертей, спричинених не лише війнами, але й смертельними інфекціями та хворобами.

На жаль, *SARS-CoV-2*, наприклад – не перший зооноз в історії людства, який спричинив пандемію з більш ніж 704 мільйонами підтверджених випадків і понад 7 мільйонами смертей (Hassani A., 2020–22).

Першою історично зареєстрованою зоонозною хворобою в історії була чума в Афінах у 430 році до н.е., яка забрала життя майже 100 000 людей, однією з

найбільш “відомих” жертв якої став державний діяч Перікл, засновник демократії (Cunha B. A., 2004).

Сучасні епідеміологи оцінили симптоми, описані у історичних джерелах, і припустили, що хвороба була спричинена одним з наступних інфекційних агентів: віспою, висипним тифом або ж кором. Також висловлювалися припущення, що ця інфекційна хвороба насправді поширилася з африканського континенту до Афін. Широкі дослідження з цього питання дійшли висновку, що зоонозом, найімовірніше, був черевний тиф, але згодом ця думка була спростована.

Чума Юстиніана в 541 р. н.е., а також “Чорна смерть” в 1345 р. були двома пандеміями, спричиненими *Yersinia pestis*. Обидві епідемії забрали майже 50 мільйонів людських життів.

Іншою зооозною епідемією була “американська чума”, яка тривала з 1793 по 1798 рр. і забрала життя майже 25 000 осіб. Вона була спричинена вірусом жовтої гарячки, що передавався через комарів *Aedes aegyptae*, і сталася через прибуття біженців з Гаїті до порту Філадельфії.

З початку 20-го століття з’явилося багато нових зоонозів. Першим з них були “іспанка”, що тривала з 1918 по 1922 рр., й якою перехворів кожен п’ятий житель планети та понад 20 мільйонів людей загиули. Це був грип типу А, а точніше, H_1N_1 , який, як пізніше було доведено, походив від птахів.

У 1957 році виникла хвороба, відома нині як “азійський грип”, який виник у місті Гуйчжоу на півдні Китаю і згодом поширився на країни Індокитаю, Японію, Сполучені Штати Америки, Велику Британію та Німеччину, спричинивши 1,1 мільйона смертей.

Штам, що спричинив цю епідемію, мав антигенну формулу H_2N_2 , і хоча очікувалося, що вона триватиме протягом короткого періоду часу, остання остаточно зникла лише через 11 років. У 1968 р. на зміну штаму H_2N_2 прийшов штам грипу H_3N_2 , що походив з Гонконгу, а згодом поширився на решту світу, спричинивши, за оцінками фахівців, біля одного мільйону смертей.

У 1976 р. в Африці з’явився новий вірус, який спричинив важку геморагічну гарячку Ебола. Одночасно було зареєстровано дві епідемії цієї інфекції: одна в Демократичній Республіці Конго, інша в Судані. З того часу в Конго було більше десяти спалахів гарячки Ебола, особливо важким був спалах у 2018 р., з більш ніж 3470 підтвердженими випадками і 2287 летальними наслідками. Вірус знову з’явився у 2020 р. і продовжував поширюватися, а останні підтверджені випадки були зареєстровані у 2022 р.

У 1980 р. вперше описано вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), який виник у Центральній Африці, коли люди контактували з кров’ю шимпанзе. Виникла нова пандемія, що триває донині.

У 1996 р. пташиний грип H_5N_1 вперше з’явився серед домашніх водоплавних птахів на півдні Китаю. У 1997 р. у Гонконзі було зареєстровано 18 підтверджених випадків захворювання і 6 смертей людей від цієї інфекції. H_5N_1 знову з’явився в 2003 році в Китаї і поширився на інші країни Азії. З 1997 р. до 2015 р. у світі було зареєстровано 907 підтверджених випадків пташиного грипу H_5N_1 у людей, оскільки вірус поширився зі Східної Азії до Африки, причому летальність становила майже 50% (Adlhoch C., 2023).

Вперше про пташиний грип H_7N_9 було повідомлено в Китаї в 2013 р., а в 2016 р. сталася епідемія, що спричинила 1500 випадків захворювання та 494 летальні випадки (Wang X., 2017).

У 2009 р. з'явився новий штам “свинячого” грипу, H_1N_1 , який став причиною першої за 100 років пандемії, яка зумовила півмільйона смертей у всьому світі.

Віруси грипу та арбовіруси – не єдині збудники зоонозів, що спричиняють епідемії та пандемії, адже значну роль у виникненні зоонозів відіграли коронавіруси. По-перше, був зареєстрований спалах атипової пневмонії, який тривав два роки, а саме з 2002 по 2004 рр. Вірусним штамом був *SARS-CoV-1*, який належав до роду *Betacoronavirus*. Спочатку спалах був виявлений в Гуандуні, провінції на півдні Китаю, недалеко від Гонконгу, і призвів до 8110 підтверджених випадків і 811 смертей на 30 територіях в Китаї, Європі та Північній Америці. Вірус поширився від кажанів, природного господаря, до людини через проміжного господаря, яким у цьому випадку були нематоди.

У 2012 р. в Саудівській Аравії з'явилася нова генерація пандемічних коронавірусів, що спричинили Близько-Східний респіраторний синдром. Знову ж таки, кажани були первинними господарями вірусу, який потрапив до людської популяції через домашню худобу, зокрема, верблюдів. Станом на січень 2020 р. підтверджених випадків цієї хвороби було 2519, а летальність складала 34,3%.

Безумовно, не останнє місце в списку зоонозів, спричинених коронавірусами, посідає той, що спочатку був відомий як вірус Ухань або 2019-*n-CoV*, остаточно названий *SARS-CoV-2*, який спричинив одну з найбільших пандемій в історії людства. Поява *SARS-CoV-2* пов'язана зі складною взаємодією факторів, включаючи тісну взаємодію людей і тварин, міжнародні подорожі та глобальну торгівлю. Вважається, що вірус походить від кажанів і, можливо, був переданий людині через проміжного господаря, можливо, панголіна. Потім він швидко поширився серед людей через передачу від людини до людини.

На тлі пандемії *COVID-19* знову з'явився новий вірус – вірус мавпячої віспи – інфекції, поширеної в Центральній і Західній Африці. Перший спалах був зафіксований у 1958 р., і з того часу було зареєстровано багато випадків захворювання в значній кількості африканських країнах, зокрема тяжкі спалахи були виявлені в Нігерії у 2017 р. Вірус знову з'явився у 2022 р. в Лондоні, після того, як був завезений з Нігерії, де хвороба все ще є ендемічною. Загалом у світі було зареєстровано 87 тис. випадків, з яких 146 закінчилися летально.

Вірус Зіка уперше з'явився в 1947 р. в Уганді, а з 1950-х рр. спорадичні випадки інфікування цим збудником були виявлені в багатьох африканських країнах. У 2015 р. вірус Зіка спричинив велику епідемію в Бразилії, а зв'язок між підтвердженими випадками вірусу Зіка у вагітних жінок і спалахом спричинив “Надзвичайну ситуацію у сфері громадського здоров'я міжнародного рівня”. Однак з 2017 р. епідемія почала вщухати.

Нині значне занепокоєння викликають віруси пташиного грипу типу H_5 , які здолали міжвидовий бар'єр та інфікують і передаються в популяціях котів (Польща), ВРХ (США), інфікують і людей.

ВООЗ та інші міжнародні організації знаходяться у тривожному очікуванні так званого вірусу X і зумовленої ним можливої наступної пандемії. Експерти

також розглядають цього передбачуваного біологічного агента, як ймовірний особливо небезпечний зооноз.

Успішне подолання спалахів зоонозів та мінімізація ризиків їх виникнення та поширення стають можливими тільки завдячуючи впровадженню міжсекторальної взаємодії за підходом “Єдине здоров’я”. Ця практика вже має чимало доведених історій успіху.

Існує багато випадків, коли завдяки підходу “Єдине здоров’я” вдалося пом’якшити наслідки зоонозних інфекцій. Прикладом є ситуація зі сказом у Шрі-Ланці, Бутані та Бангладеш, де ця інфекція була неконтрольованою. Експерти з охорони здоров’я та чиновники дотримувалися запропонованих методів “Єдиного здоров’я”, щоб зменшити кількість інфекцій та смертей, таких як епіднагляд, розслідування спалахів, лабораторні дослідження, стратегічна масова вакцинація собак, а також вакцинація людей та контроль чисельності популяції собак. Водночас було посилено професійну підготовку та міжсекторальну співпрацю.

Вірус Хендра передається через кажанів коням, а потім людям, і має рівень смертності 60% серед людей і 75% серед коней. Уперше вірус був виявлений у Брісбені, Австралія, в 1994 р., коли було інфіковано 21 коня. Також було зареєстровано випадки інфікування двох людей, один з яких помер. З 1995 по 2023 рр. було зареєстровано майже 100 випадків хвороби, зумовленої вірусом Хендра у коней. Всі тварини загинули, тоді як серед людей було зафіксовано лише 7 випадків. Налагодження контролю та пом’якшення наслідків Хендра було досягнуто завдяки розробці вакцини для профілактики захворювання в коней, а також запровадженню системи нагляду за Хендра серед цього виду тварин, яку всебічно підтримав австралійський уряд.

У випадку з *MERS-CoV* підхід “Єдине здоров’я” став цінним для забезпечення готовності до боротьби з вірусом і пом’якшення його наслідків в арабських країнах. У 2015 р. в Катарі відбулася зустріч робочої групи зі співпраці з *FAO*, *ВООЗ (WHO)* та *ВООЗт (WOAH)*, представників країн Близького Сходу та арабських країн, а також експертів в галузі охорони здоров’я з усього світу взяли участь у семінарі, на якому лікарі ветеринарної медицини та експерти в галузі охорони здоров’я розробили та впровадили політику та стратегічні плани.

За даними *CDC*, станом на 7 червня 2023 р. органи охорони здоров’я в усьому світі та *ВООЗ* не повідомляли про нові випадки інфекції *MERS-CoV*.

Вірус Зіка вважався легким захворюванням до жовтня 2015 р., коли пологові будинки на північному сході Бразилії помітили значне зростання кількості новонароджених з мікроцефалією – рідкісною патологією, пов’язаною з недостатнім розвитком мозку. Експерти в галузі охорони здоров’я пов’язали мікроцефалію з інфікуванням вірусом Зіка під час вагітності. До грудня 2016 р. було зареєстровано 174667 підтверджених випадків, 528157 підозр і 18 летальних випадків. З лютого по листопад 2016 р. *WHO* оголосила інфекцію вірусу Зіка “надзвичайною ситуацією в галузі охорони здоров’я, що має глобальне значення”.

Починаючи з 2017 р., кількість випадків зараження вірусом Зіка в усьому світі зменшилася. Спалах було успішно ліквідовано завдяки впровадженню концепції “Єдиного здоров’я”: боротьба з комарами, розробка вакцин, діагностичні тести та інформаційні кампанії з використанням підходів інформування про ризики та залучення громадськості.

Нарешті, зусилля з вакцинальної компанії у Чаді від дифтерії/правцю/кашлюку та поліомієліту серед дітей, а також контроль контагіозної плевропневмонії великої рогатої худоби серед тварин призвели до кращого охоплення вакцинацією як людей, так і худоби, а скотарі стали більш свідомими щодо питань громадського здоров'я.

Крім того, політика вакцинації та стерилізації собак у Джайпурі, Індія, призвела до значного скорочення випадків сказу серед людей до нуля (на противагу зростанню кількості випадків в інших штатах, де подібних заходів не проводили). Кількість безпритульних собак в цьому разі зменшилася на 28%.

У Киргизстані лікарі ветеринарної медицини та фахівці громадського здоров'я почали відвідувати ферми разом, що дозволило знизити рівні захворюваності на бруцельоз, ехінококоз та інші зоонозні захворювання.

Інтеграція закладів охорони здоров'я і ветеринарної служби в Канаді призвела до зниження операційних витрат на контроль зоонозів на 26%.

Останнім часом багато говорять про вірус/патоген *X* – невідоме інфекційне захворювання, яке спричинить нову пандемію. Однак *WHO* готувалася до такого інциденту ще з 2015 р., відразу після спалаху вірусу Зіка, коли під час зустрічі в грудні того ж року експерти в галузі охорони здоров'я дійшли висновку, що існує сім захворювань, які потребують негайних досліджень і розробок: – геморагічна гарячка Крим-Конго; – філовірусні захворювання; – високопатогенні нові коронавіруси, що мають відношення до людини; – гарячка Ласса; – вірус Ніпах; – гарячка долини Ріфт; – вірус *X*.

Концепція полягала в підвищенні обізнаності, розробці нових методів діагностики, вакцин і терапії, впровадженні поведінкових інтервенцій і заповненні критичних прогалин у наукових знаннях. Висновки цієї зустрічі були фактично використані через кілька років, щоб допомогти країнам у боротьбі з *COVID-19* шляхом швидкої розробки вакцин і застосування обмежувальних заходів.

У серпні 2022 р. в Женеві відбулася зустріч під егідою *WHO* щодо невідомого “Патогену *X*”, на якій обговорювалися стратегії, що допомогли пом'якшити наслідки *COVID-19*, а також готовність до наступної пандемії.

Було підкреслено, що необхідно дотримуватися концепції “Єдине здоров'я”, аби бути готовими до появи патогенів та протидіяти будь-якій потенційній загрозі здоров'ю в глобальному масштабі.

У сучасному взаємозалежному світі проблема спільної безпеки набуває особливого значення та потребує від суспільства, держави, а також міжнародної спільноти комунікації, взаємодії та консолідації зусиль для вирішення широкого кола питань, у тому числі в галузі нерозповсюдження та протидії біологічним загрозам.

В умовах глобалізації інфекційні захворювання є надзвичайно серйозною проблемою в сучасному суспільстві, що прямо та опосередковано впливає на якість життя людини. Нині ми є свідками активізації епідемічного процесу та глобального поширення багатьох інфекційних захворювань, перш за все “нових” (“емерджентних”) і таких, що виникають повторно (“ре-емерджентних”) нозологічних форм, які супроводжуються значними соціальними та економічними наслідками. За даними експертів, починаючи з 1970-х років, “нові” хвороби

реєструються з безпрецедентною частотою – по одній і більше на рік. Нині існує майже 40 захворювань, невідомих попередньому поколінню людей.

Як уже зазначалось, серед “нових” нозологічних форм, майже 75% належать до захворювань, які є спільними для людини і тварин, що вказує на зоогенну (зооантропонозну) природу останніх. Швидкими темпами відбувається зміна властивостей збудників, їх адаптація до умов довкілля. Характерною рисою сучасної епідемічної ситуації є виникнення у людини захворювань, які раніше реєструвалися тільки серед тварин. Прикладом такої трансмісії є поява у людській популяції хвороб, спричинених збудниками віспи мавп, коронавірусу близькосхідного респіраторного синдрому (*MERS-CoV*), високопатогенних вірусів грипу (пташиний грип, свинячий грип) тощо.

У цих умовах значно актуалізується підхід “Єдине здоров’я”, який охоплює сферу спільних для людини і тварин інфекцій, а також інтегрує до поняття біологічної безпеки поняття “продовольча безпека”. У сучасному розумінні підхід “Єдине здоров’я” розглядається як концепція, що спрямована на міжвідомчу координацію та взаємодію, яка передбачає багатодисциплінарний підхід до подолання потенційних та існуючих ризиків у сфері охорони здоров’я населення через здоров’я людини, тварин, безпеку середовища життєдіяльності. Концепцію взаємодії між гуманною та ветеринарною медициною у світі визнано давно, але на практиці співпраця між ними розпочалася тільки з кінця 20 століття.

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров’я (*WHO*), “Єдине здоров’я” – це підхід до побудови та реалізації програм, стратегій, законодавства і наукових досліджень, заснований на взаємодії і співпраці різних секторів з метою досягнення кращих результатів у сфері громадського здоров’я. Згідно з визначенням центру контролю захворюваності Сполучених Штатів Америки (*CDC*) у підході “Єдине здоров’я” усвідомлюється зв’язок між здоров’ям населення, здоров’ям тварин і довкіллям. Це колаборативний, багатогалузевий і міждисциплінарний підхід, який працює на місцевому, регіональному, національному та глобальному рівнях. Він має на меті досягнення оптимальних результатів у сфері охорони здоров’я завдяки урахуванню взаємозв’язків між людиною, тваринами, рослинами і спільним для них середовищем існування. Цей підхід є особливо актуальним, оскільки більш ніж 60% інфекційних хвороб передаються людині від тварин.

WHO пояснює необхідність підходу “Єдине здоров’я” наступним чином: “Багато мікробів здатні вражати тварин і людину, оскільки вони співіснують у одних тих самих екосистемах. Зусилля просто однієї галузі не можуть запобігти або подолати цю проблему. Наприклад, сказу людини можна ефективно запобігати лише шляхом боротьби з джерелом вірусу у тварин (вакцинації тварин)”.

WHO тісно співпрацює з іншими міжнародними організаціями, які відповідають за добробут людини і тварин та продовольчу безпеку, на кшталт Організації з питань продовольства і сільського господарства (*FAO*), Організацією Об’єднаних Націй (*UN*) і Всесвітньою організацією охорони здоров’я тварин (*WOAH*) з питань підтримки багатогалузевого реагування на загрози, пов’язані з зоонозними інфекціями, порушення вимог продовольчої безпеки і надає рекомендації щодо зменшення відповідних ризиків.

Актуальні виклики, пов'язані з інфекційними хворобами, наголошуються у зведеному підсумку консультативного документа під назвою “До єдиного світу, єдиного здоров'я”. Цей документ, який було розроблено за участі представників п'яти агентств ООН та Світового Банку, стверджує: “Перед людством постають численні виклики, які вимагають глобальних рішень. Один з викликів – це поширення інфекційних хвороб, які виникають (з'являються повторно) через взаємодію тварин, людей та екосистем, у яких вони існують. Це є результатом декількох тенденцій включно зі зростанням у геометричній прогресії населення і поголів'я свійських тварин, швидкою урбанізацією, системами землеробства, які швидко змінюються, тіснішим зв'язком між поголів'ям свійських тварин і дикою природою, знелісненням, змінами в екосистемах і глобалізацією торгівлі тваринами і продукцією тваринництва”.

Всесвітня організація охорони здоров'я, Всесвітня організація охорони здоров'я тварин і Організація з питань продовольства і сільського господарства ООН визнали необхідність спільної роботи для усунення ризиків, пов'язаних зі здоров'ям в сферах взаємодії “тварина-людина-екосистема”.

Крім того, вони закликали до міжнародної солідарності в питаннях контролю хвороб людини і тварин, забезпечуючи в цьому разі всебічну підтримку держав-учасниць, які звертаються з проханням надати допомогу щодо контролю хвороб, спільних для людини і тварин та ерадикації цих хвороб. Було також наголошено на важливості зміцнення міжнародних і регіональних мереж, встановленні міжнародних стандартів з урахуванням національних та регіональних відмінностей, взаємообміну інформацією, спостереження та системи моніторингу, ефективних моделей управління для забезпечення раннього виявлення біологічних загроз і швидкого реагування на них.

Нині регіональні ініціативи в сфері “Єдиного здоров'я” реалізуються в багатьох регіонах планети. Зокрема, це мережа “Єдине здоров'я” країн Центрально-Східної Африки (*OHCEA*), університетська мережа “Єдине здоров'я” Південно-Східної Азії (*SEAOHUN*), “Єдине здоров'я” у Швеції, в Північній і Південній Америці.

В Україні розпочато впровадження основних принципів охорони здоров'я у глобальному порядку денному, які були проголошені ВООЗ і програмою “Єдине здоров'я”. Як держава-член СОТ, Україна виконує значну роботу з реалізації визначених підходів у практиці гуманної і ветеринарної медицини. У 2014–2015 рр. були успішно втілені проекти стосовно аналізу прогалів у нормативно-правовій базі у сфері гуманної/ветеринарної медицини і продовольчої безпеки. Нині цей аналіз закладають в основу проектів на вдосконалення законодавства Глобального партнерства *G7* та ОБСЄ для Міністерства охорони здоров'я, Міністерства аграрної політики (Державна служба України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів), Національних академій медичних і аграрних наук, Комісії з питань біобезпеки при Раді національної безпеки і оборони України.

Україна – одна з найбільших країн Європи, яка розташована на перетині транспортних та міграційних шляхів, в тому числі морських. Географічне положення України з її різноманітними ландшафтно-кліматичними зонами, багатою фауною, екологічними умовами визначають потенційні можливості

формування та укорінення серед дикої фауни осередків багатьох інфекційних хвороб, у тому числі, спільних для людини та тварин.

Фактично вся територія країни є ензоотичною щодо туляремії, на обліку знаходяться 13,5 тис. стаціонарно-неблагополучних щодо сибірки пунктів, серед диких тварин постійно виявляється циркуляція збудників бруцельозу, сказу, лептоспірозу, трихінельозу, лістеріозу, грипу свиней та птиці тощо. Активність значної кількості природних та антропоургічних осередків цих хвороб, сприятливі умови для носіїв (резервуарів) та переносників, особливості ведення сільського господарства, наявність шляхів занесення/завезення інфекційних агентів створюють постійну загрозу ускладнення епізоотичної та епідемічної ситуації серед сільськогосподарських тварин та людей. Відсутність реєстрації окремих інфекційних хвороб та спорадична захворюваність не дають підстав для заспокоєння і свідчать що рівень їх виявлення є заниженим. У той же час, практично щороку виявляються нові ензоотичні території з туляремії, Ку-гарячки, гарячки Західного Нілу, залишається ризик інфікування збудником бруцельозу та іншими збудниками.

Нестабільна епідемічна ситуація в Україні є наслідком багатьох чинників, серед яких головними є: криза системи охорони здоров'я, недосконале реформування державних систем нагляду (зокрема систем санітарно-епідеміологічного, ветеринарно-санітарного та фітосанітарного нагляду), фактична відсутність виробництва національних імунобіологічних та діагностичних препаратів, соціально-економічні негаразди, війна, інтенсифікація міграційних процесів, екологічні проблеми, вкрай недостатнє фінансування державної медицини, зокрема заходів боротьби і профілактики інфекційних захворювань, а також наукової сфери.

У той самий час Україна – велика аграрна країна, яка виробляє значні обсяги продовольства і кормів рослинного походження. Вона розташована на кордоні з Європейським Союзом. Через воєнний українсько-російський конфлікт близько 300 км кордону країни на Сході залишається неконтрольованим, та є прозорим і відкритим коридором для потенційного занесення ряду інфекцій, серед яких туляремія, ящур, сибірка, бруцельоз, нодулярний дерматит ВРХ тощо. Успішна співпраця між лікарями гуманної та ветеринарної медицини демонструється під час спалахів пташиного грипу, впровадження проектів ЄС щодо продовольчої безпеки, під час спалахів сибірки тощо.

Побудова ефективної взаємодії між секторами гуманної і ветеринарної медицини в сфері протидії біологічним загрозам потребує співпраці на найвищому рівні між державними органами, що здійснюють регуляторну політику, нагляд та контроль, а також науковими установами. Співпраця має бути багаторівневою та охоплювати місцевий, національний, регіональний і глобальний рівні взаємодії, має на меті забезпечення спільного і максимально ефективного реагування на загрози для здоров'я людей і тварин, а також стан довкілля.

Перераховані аспекти зумовлюють актуальність широкого впровадження підходу “Єдине здоров'я” в Україні на державному рівні та розширення зовнішньої співпраці у політичному, економічному та соціальному аспектах охорони здоров'я.

Додає актуальності проблемі зоонозів російська військова агресія, яка створює численні ризики для продовольчої безпеки, сільського господарства, здоров'я населення через прямі і непрямі фактори впливу, спотворює природу та ландшафти українських територій, активізує зміни в популяціях диких тварин та стимулює напруженість епідемічної та епізоотичної ситуації у тому числі щодо зоонозів.

У сучасний період серед широкого спектру мікроорганізмів більше ніж 1400 видів належать до збудників інфекційних хвороб людини та понад 600 видів є патогенними для продуктивних тварин. У цих групах від 60 до 90% збудників є поліпатогенними, тобто спричиняють захворювання у різних видів тварин, а також людини та віднесені до групи інфекційних та інвазійних захворювань, яка має загальну назву зоонози (зооантропонози, *zoonotic diseases*). До захворювань, спільних для людини і тварин належить: сибірка, бруцельоз, сап, туберкульоз, лістеріоз, лептоспіроз, туляремія, Ку-гарячка, хламідіози, токсикоінфекції (колібактеріози, сальмонельоз, кампілобактеріоз), грип свиней та птиці, сказ, ящур, кліщовий енцефаліт, ехінококоз, токсоплазмоз, філяріатиози тощо.

Саме тварини забезпечують існування та циркуляцію збудників цих хвороб як біологічних видів. Але за певних умов, у тому числі виробничих, збудник може потрапити в організм людини і спричинити відповідний інфекційний процес, що може перебігати в маніфестній або прихованій (інапарантній, субклінічній) формі. Проте людина здебільшого є біологічним тупиком для патогену та лише зрідка може бути джерелом збудника для інших людей. Отже, людина випадково включається в епізоотичний процес. Зараження людини переважно відбувається на території природних осередків цих інфекцій.

Більшість хвороб тварин потенційно становлять небезпеку для людини та людського суспільства за рахунок таких факторів, як зниження обсягів і якості продовольства (молоко, м'ясо, яйце тощо), втрати сировини тваринного походження (шкірна сировина, шерсть), що природно знижує ресурси і в цілому негативно впливає на якість життя населення та розвиток економіки країн і територій. Наявність великих природно-географічних комплексів, ендемічних щодо екзотичних хвороб, безперервні спалахи і епізоотії емерджентних інфекцій у найбільш непередбачуваних точках Земної кулі, неухильно зростаючі масштаби факторної патології і так званих “зоонозів, якими знехтували”, характеризують актуальність хвороб, спільних для людини і тварин. Близько двох сотень заразних хвороб налічує група так званих емерджентних захворювань, що виникли і набули поширення в світі останнім часом.

Критеріями пріоритетності цих хвороб є швидкість їх поширення за рахунок залучення до епізоотичного/епідемічного процесів “масових” факторів передачі збудників, тяжкість клінічного перебігу та інвалідизація у людини, високий рівень смертності сприйнятливих популяцій тварин, загроза збитків в разі втрати поголів'я худоби, здатність спричиняти негативний ефект на національні економіки.

У сучасному трактуванні транскордонні хвороби, у тому числі спільні для людини і тварин – це хвороби, які мають виняткове значення для економіки, торгівлі і / або продовольчої безпеки багатьох країн, здатні до широкого міждержавного поширення в епідемічних масштабах, боротьба з якими вимагає

кооперації та зусиль кількох країн. Ступінь небезпеки цих хвороб, загроза занесення їх в країну залежить від ряду чинників, зокрема: характеру зв'язків із цими територіями, властивостями збудника, різноманітністю механізмів передачі збудника, його стійкості в навколишньому середовищі, складності діагностування, наявності інструментів протидії та засобів лікування і профілактики (вакцин, сироваток тощо), а також готовності відповідних Компетентних органів протистояти викликам.

Визначення пріоритетності проблеми та рішення щодо можливості і необхідності профілактики чи ліквідації тієї чи іншої хвороби має здійснюватися на основі аналізу рівня та структури захворюваності за групами інфекцій та окремими нозологічними формами шляхом визначення їх епідемічної/епізоотологічної (поширеність у популяції), соціальної (негативний вплив на суспільство) та економічної (прямі та непрямі економічні збитки) значущості.

Для зоонозів характерні складні взаємовідносини між епідемічними та епізоотичними процесами, що мають численні особливості під впливом еко-кліматичних, господарчих, соціально-економічних та інших факторів. Нині визначені основні джерела збудників зоонозних інфекцій, активно вивчаються ареали тварин і птахів, які є резервуарами їх збудників у природі, й які можуть залучатися до цих процесів.

Зоонози поширюються між людьми та тваринами різними шляхами, і інфекція також часто може передаватися кількома способами. Деякі регіональні спалахи цих інфекційних хвороб у людей головним чином зумовлені споживанням контамінованої збудниками їжі або питної води. Лідерство у списку так званих *аліментарних зоонозів (food-borne zoonoses)* тримають сальмонельоз та лістеріоз. Інші зоонозні захворювання здебільшого передаються людям іншими шляхами, в тому числі, векторним (трансмисивні хвороби) шляхом передачі, тобто живими організмами, які здатні до перенесення/передавання збудників інфекційних хвороб від інфікованих тварин до людини або інших сприйнятливих тварин. Векторами часто є членистоногі, такі як комарі, кліщі, мухи, блохи та воші, і можуть передавати такі хвороби, як малярія, вірус Західного Нілу та хвороба Лайма (бореліоз) тощо. У більшості випадків люди заражаються контактно, безпосередньо від інфікованих тварин. Можливе також лабораторне зараження в разі роботи з культурами патогенних мікроорганізмів. Варто зазначити, що сприйнятливість людини до цих інфекцій, як правило, висока.

Унікальна контагіозність, яка перевищує здатність та легкість передачі для будь-якої іншої епізоотичної хвороби притаманна ящуру. Інфекція поширюється шляхом прямого контакту і передачі через різноманітні фактори (продукти тваринництва, транспорт, персонал), а також аерогенним шляхом на великій відстані (сотні кілометрів) з потоками повітря, особливо в специфічних, приморських регіонах з високою вологістю (від 60 до 300 км від моря, наприклад, в північно-західних прибалтійських країнах, Великобританії). Ящур може бути професійним захворюванням. Можливе інфікування людини під час прямого контакту з хворими тваринами, особливо за наявності пошкоджень шкірних покривів і слизових оболонок, а також через забруднені предмети. Описані випадки внутрішньолaboratorного зараження персоналу.

Дотепер у переліку інфекцій, які спричинюють значну шкоду здоров'ю населення та збитки у тваринництві багатьох країн залишається бруцельоз. Потенційна можливість захворювання людей не виключена для жодної країни через наявність джерела інфекції у середині країни або за її межами. Бруцельоз має риси крайової патології у районах з розвиненою тваринницькою галуззю. Серед країн Європи за кількістю зареєстрованих хворих виділяються Італія, Іспанія, Франція, Греція – у 60-х рр. минулого століття на них припадало понад 90 % хворих з числа всіх облікованих на континенті. Нині основними епідемічними осередками бруцельозу є Казахстан та інші республіки Середньої Азії, а також Краснодарський і Ставропольський регіони та Південний Урал Російської Федерації, де спостерігаються епізоотії та високий рівень захворюваності, і з яких можливе потрапляння збудника в Україну.

В Україні найвищий рівень захворюваності на свіжі форми бруцельозу було зареєстровано в 1952 р. – 1107 випадків (2,9 на 100 тис. населення). Згодом, після здійснення ряду протиепізоотичних і протиепідемічних заходів, захворюваність людей на бруцельоз поступово зменшувалася. За даними Міністерства охорони здоров'я України за останні 20 років у країні реєстрували лише поодинокі випадки бруцельозу, які переважно були завезеними.

Роль і різновиди професійних чинників у розповсюдженні зоонозів не однакові під час різних хвороб. Так, за бруцельозу до груп населення з підвищеним ризиком зараження слід віднести тваринників і робітників, які зайняті переробкою тваринницької сировини. Чинниками передачі бруцел можуть бути термічно не оброблені молоко та молочні продукти, м'ясо, шкури, вовна, абортвані плоди й плідні оболонки хворих тварин, а також контаміновані бруцелами підстилка, реманент, вода, ґрунт тощо.

Всесвітня організація охорони здоров'я та Всесвітня організація охорони здоров'я тварин визначили декілька базуютьуючих факторів, критично важливих для зниження ризику та подолання загрози епідемічного поширення хвороб, спільних для людини і тварин. Цими факторами є: – стабільна політична підтримка; – наявність ресурсів і можливостей для швидкого і ефективного реагування на загрозу; – міжгалузева робота (особливо в областях ветеринарії та охорони здоров'я) в країнах і на міжнародному рівні; – прогнозовані, оперативні, справедливі і стійкі схеми компенсацій для тих, хто втрачає власність або тварин в результаті застосування заходів із боротьби; – активна участь державного та приватного секторів та добровільних установ; – чітке надання надійної інформації (і, в належних випадках, інформування про невизначеності); – життєздатна і наукова стратегія реагування.

Одним із найважливіших інструментів для аналізу і оцінки ризику та контролю небезпечних зоонозних інфекцій є еколого-епізоотологічний моніторинг. Дані моніторингу дозволяють оцінити ризики, пов'язані з зоонозами та, на їх основі, скоординувати зусилля, щодо профілактики цих інфекцій серед диких і свійських тварин, та людини. Важливою складовою моніторингових досліджень є можливість своєчасного виявлення змін складу природних екосистем, виявлення нових компонентів (інвазивних, розширюючих або змінюючих межі ареалу тощо), а також факторів, які їх зумовлюють. Дані моніторингу є основою прогнозування та створення моделей функціонування

природних та антропоургічних осередків небезпечних інфекцій. Через значну активізацію процесу урбанізації, що відбувається в останні десятиліття, особливого значення набуває моніторинг комплексів носіїв та переносників небезпечних інфекцій в межах великих міст з високою щільністю населення, безпритульних свійських та диких тварин, включаючи синантропні види. Трансформація природних ландшафтів та кліматичні зміни також впливають на розповсюдження небезпечних патогенів, а також їх носіїв та переносників, та потребують постійного вивчення.

Моніторингові дослідження рівною мірою проводяться як ветеринарною так і медико-санітарною службами. Однак, як правило, в обох випадках роль таких досліджень недооцінюється та, в результаті, фінансується меншою мірою, ніж інші. В умовах обмеженості ресурсів, актуальною стає ефективна взаємодія державних органів та служб на місцевому, національному, регіональному та міжнародному рівні для забезпечення своєчасного виявлення загроз та вирішення питань, щодо їх стримання. На основі такого підходу працюють ряд міжнародних мереж, серед яких, наприклад, мережа *MediLabSecure*, що об'єднує країни Чорноморського та Середземноморського басейнів (19 країн) в наукову мережу для поліпшення рівня обміну інформацією. Серед основних задач мережі – об'єднання зусиль лабораторій з моніторингу патогенних вірусів людини та тварин та їх переносників для створення кластеру з інформування, оцінки ризиків, моніторингу та контролю трансмісивних захворювань за напрямками здоров'я людини, здоров'я тварин, ентомології та громадського здоров'я.

Моніторинг зоонозних інфекцій включає декілька важливих складових, а саме: – моніторинг епізоотологічної ситуації серед резервуарів інфекції (дикі та свійські тварини, об'єкти довкілля) та на ензоотичних територіях; – моніторинг видового складу та чисельності переносників інфекцій; – моніторинг стану та складу природних та антропогенних екосистем, а також факторів середовища (біологічний, кліматичний, антропогенний тощо); – визначення можливостей появи на території України нових патогенів за рахунок занесення/завезення збудників.

На основі моніторингових даних проводиться оцінка ризиків та визначення епізоотологічного/епідеміологічного потенціалу та, як результат, комплексу заходів протидії. Сучасні технології (електронні бази даних, ГІС, аналітичне ПЗ) дозволяють не лише накопичувати та аналізувати дані, а й здійснювати оперативний обмін інформацією та координацію спільних зусиль, що в цілому веде до поліпшення ефективності заходів протидії та заощадження ресурсів. Так, вже зараз в систему нагляду за інфекційними захворюваннями в Україні інтегрується інструмент *EIDSS (Electronic Integrated Disease Surveillance System)* за допомогою якого результати нагляду за інфекційною захворюваністю серед людей та тварин будуть накопичуватися в єдиній електронній базі даних, що дозволить, використовуючи аналітичний контент програмного забезпечення *EIDSS*, проводити аналіз даних захворюваності за принципами Єдиного здоров'я.

Окрім медико-санітарних та ветеринарних служб, до моніторингу природних екосистем залучені також інші відомства та служби, зокрема наукові відділи об'єктів природно-заповідного фонду різного підпорядкування, мисливські товариства, господарства тощо. І хоча їх дані прямо не вказують на циркуляцію

збудників небезпечних зоонозів, вони можуть бути використані під час аналізу стану фауни різних таксономічних груп, фенологічних показників, факторів розповсюдження інфекції тощо.

Важливим елементом моніторингу є вивчення зміни ареалів важливих аборигенних видів-резервуарів інфекції, їх міграційних зв'язків, а також своєчасне виявлення вселенців, що можуть погіршити епізоотологічну ситуацію. Так, в останні роки на території України з'явився новий вид – шакал звичайний *Canis aureus*, який практично одразу почав стрімко розширювати ареал. Вже зараз відомо про широке поширення цього виду на південному заході України (пойми річок Дунай та Дністер, група Тузлівських лиманів тощо), а також існують непідтверджені повідомлення про реєстрацію виду по всьому півдню та навіть на півночі країни. Новий вид швидко освоївся в екосистемах півдня та практично одразу долучився до провідних носіїв сказу. Враховуючи, що вид зграйний (є повідомлення навіть про включення до зграй шакалів бродячих собак), а також часто харчується за рахунок поїдання свійських тварин (головним чином птахів) у домашніх господарствах та в цілому досить часто зустрічається поблизу населених пунктів, фактично з'явилося нове джерело інфекції, яке порівняно з аборигенними видами може більшою мірою контактувати з людиною та свійськими тваринами, що збільшує ризики щодо сказу.

Сучасна фауна України налічує 29 видів іксодових кліщів, 62 види кровосисних комарів, близько 424 видів птахів та близько 124 види диких ссавців. Значна частина з перелічених таксонів за певних умов можуть бути резервуарами та переносниками збудників сказу, орнітозу, лептоспірозу, туляремії, високопатогенного грипу птахів тощо. Всі ці інфекції мають природні осередки на території України.

Слід зазначити, що розподіл видів носіїв та переносників інфекцій на території країни нерівномірний.

Моніторинг включає еколого-фауністичний нагляд за комплексом видів-резервуарів та переносників інфекцій, вивчення ритмів чисельності, співвідношення видів, циркуляції в їх популяції небезпечних біологічних патогенних агентів та ролі окремих видів в розповсюдженні інфекції.

Епізоотологічний/епідеміологічний потенціал території складається з ряду факторів, серед яких обов'язковими є наявність інфекційного агента, джерела інфекції, можливості передачі (розповсюдження) інфекції та реципієнта (сприйнятливий організм, носій). На активність епізоотологічного процесу можуть впливати хвилі чисельності локальних популяцій носіїв та переносників інфекції, їх міграційна або сезонна активність, вікове співвідношення особин в популяції тощо. Окрім біологічних чинників впливають також кліматичні особливості, антропогенна діяльність.

На теренах Європейського Союзу (ЄС) над контролем зоонозів у ключі концепції Єдине здоров'я працюють разом загальноєвропейські організації спільно з державами-членами ЄС, які розробляють контрольні заходи та законодавство. Наукові органи, такі як Європейська Агенція з безпеки продуктів харчування (EFSA) та Європейський Центр профілактики та боротьби із захворюваннями (EuroCDC), аналізують дані, зібрані державами-членами ЄС, та оцінюють ризики для здоров'я людей і тварин.

Контаміновані збудниками зоонозних захворювань харчові продукти становлять значну загрозу для здоров'я людей. У Євросоюзі (ЄС) щорічно повідомляється про понад 320 000 випадків захворювання людей, однак справжня кількість, ймовірно, є значно більшою.

Задля захисту споживачів від цих харчових ризиків Євросоюз впровадив комплексний підхід до безпеки продуктів харчування “з лану – до столу”. Підхід включає як оцінку ризиків (наприклад, збір даних, аналіз, створення певних рекомендацій), так і управління ними (наприклад, за рахунок законодавчих заходів та відповідної регуляторної політики). Ці заходи забезпечуються всіма країнами-членами Євросоюзу, Європейською комісією, Європейським парламентом, Євроагенцією з безпеки харчових продуктів (*EFSA*), Європейським центром профілактики та боротьби із захворюваннями (*ECDC*) та операторами ринку продуктів харчування. Цей підхід дозволяє своєчасно ідентифікувати ризики та оперативним чином їх мінімізувати. Скоординований підхід ЄС та держав-членів допоміг скоротити випадки захворюваності на сальмонельоз майже наполовину за п'ятирічний період (2004–2009 рр.), з 196 000 випадків у 2004 р. до 108 000 випадків у 2009 р.

Епідемічна ситуація в Україні щодо зоонозів є доволі складною.

Важливою проблемою сучасності з позицій “Єдиного здоров'я” є також туберкульоз, враховуючи появу нових кластерів його збудників, так званих мультирезистентних форм, які ускладнюють терапію хвороби, зазначена тривіальна інфекція набуває нового епідеміологічного значення (ремерджентності).

Для профілактики зоонозів основна увага приділяється спостереженню, швидкому виявленню та швидкому реагуванню. Зоонозні інфекції у тварин можуть спричинювати характерну впізнавану хворобу, наприклад, сказ, або ж проявлятися у вигляді легкого захворювання, або ж тварина може бути абсолютно безсимптомною. Однак в останньому випадку, якщо збудник передається людині, це може призвести до захворювання, якщо у неї відсутній необхідний специфічний імунітет. Будь-хто, хто контактує з тваринами, може захворіти на зоонозне захворювання, але деякі люди можуть бути більшою мірою схильні до ризику, ніж інші. Факторами ризику сприйнятливості до зоонозів, серед іншого, є певні групи населення, включаючи професійні групи, що працюють у тісному контакті з тваринами (наприклад, доглядачі за худобою, працівники бійні та ветеринари); бездомні та бідні люди; і загалом люди з ослабленою імунною системою, діти віком до п'яти років, люди похилого віку та вагітні жінки. Факторами, що сприяють спалахам зоонозів серед людей, окрім частого контакту з тваринами, є інтенсивне тваринництво, низький рівень гігієни тварин та особистої гігієни, а також перетин з ареалом проживання диких тварин. Найпоширеніший спосіб поширення трансмісивних хвороб – укуси комара або кліща. Люди можуть заразитися в більшості місць, де вони можуть контактувати з інфікованими тваринами та комахами, включаючи виставки тварин, ферми, дитячі зоопарки, районні та державні ярмарки, зоомагазини, дитячі заклади або школи, природні парки, лісисті та чагарникові зони.

Для того, щоб зменшити ризики передачі зоонозів від домашніх тварин до людей, а також до сільськогосподарських тварин, підтримується концепція

відповідального утримання домашніх тварин (*RPO*). Визнано, що освіта та підвищення обізнаності власників домашніх тварин щодо *RPO* з метою профілактики зоонозів, пов'язаних з тваринами-компаньйонами, має першорядне значення для ліквідації цих хвороб. *WHO* та *EFSA* підтримують заходи, що викликають занепокоєння широкої громадськості, для запобігання зоонозів. Вони включають в себе наступне: – підвищення обізнаності для розуміння потенційного ризику зараження людини зоонозними хворобами після контакту з тваринами; – спеціальне інформування про ризики, якщо це може бути необхідним, через відповідні громадські заходи; – підвищення рівня особистої гігієни шляхом набуття звички ретельно і часто мити руки після контакту з тваринами, ретельного нагляду за дітьми, щоб вони належним чином мили руки та уникали контакту з тваринами (смоктання великого пальця, вживання їжі, використання пустушок) після контакту з тваринами; – використання зареєстрованих репелентів від комах та засобів, що містять репеленти для використання на одязі. Відповідно, потрібно обробляти одяг та спорядження, наприклад, черевики, штани, шкарпетки та намети; – огляд та видалення кліщів з тіла людини, з особливою увагою до дітей; – обмеження кількості місць для розмноження комарів навколо житлових районів шляхом ліквідації місць, де є вода.

Для медичних працівників рекомендації можуть включати наступне: – відповідальні служби повинні систематично здійснювати пошук потенційних джерел інфікування людини від тварин та навколишнього середовища; – спільні зусилля та координація між органами охорони здоров'я та відповідними фахівцями, як державними, так і приватними; – інформування про ризики та обмін інформацією між відповідальними службами охорони здоров'я, а також тісна координація для управління ризиками, пов'язаними з переміщенням і торгівлею худобою; – узгоджені дії для належної практики ефективного впровадження заходів біобезпеки на фермах та в пунктах перетину кордону або території; – постійного нагадування та навчання людей, які працюють з худобою та на бойнях, про важливість дотримання правил особистої гігієни; – впровадження в повному обсязі концепції Єдиного здоров'я.

Зоонозні хвороби перебувають під сильним впливом соціальних та економічних практик. Таким чином, багато з них є не лише хворобами, пов'язаними з кліматом і навколишнім середовищем, але й хворобами бідності. З епідеміологічної точки зору, умови бідності підвищують ймовірність посилення контактів, а отже, збільшують ймовірність епідемій. Боротьба з такими хворобами, як туберкульоз і малярія, має набагато більше спільного з житлом, харчуванням і управлінням водними ресурсами, ніж з будь-якими іншими досягненнями біомедичної науки.

Міграції тварин сприяють глобальному поширенню патогенів і збільшують міжвидову передачу інфекцій. Розуміння, прогнозування та контроль захворювань на межі між людиною і твариною є величезним викликом для медичних працівників у сучасному світі, де міжнародна торгівля і подорожі глобалізують хвороби. Однак, навіть коли ризики визначені, необхідна адекватна базова інфраструктура і ресурси для вжиття необхідних заходів, щоб запобігти спалахам і надзвичайним ситуаціям або контролювати їх.

Особливу увагу слід приділяти трансмісивним хворобам. Переносники можуть переміщатися на великі відстані, а отже, можуть заносити хвороби в нові географічні райони через подорожі людей, міжнародну торгівлю, переміщення тварин (зокрема, худоби і перелітних птахів), вітер і зміни в сільськогосподарській практиці (Rantsios A.T., 2016).

В умовах недостатнього аналізу в Україні епізоотичного стану щодо значної кількості інфекційних захворювань спільних для людей і тварин, розширення торговельно-економічних зв'язків, збільшення імпорту племінних тварин і тваринницької сировини, значно зростає вірогідність занесення на територію України збудників небезпечних хвороб для різних видів тварин і людини. Не виключається також можливість навмисного інфікування, біологічного та аграрного тероризму.

У сучасних геополітичних умовах особливого значення набуває контроль епізоотичної ситуації щодо емерджентних хвороб тварин на територіях південно-східного регіону нашої держави, де найбільш гостро відчутні наслідки військової агресії РФ проти України.

Не можна залишати поза увагою і ризики транскордонного занесення та поширення збудників економічно значимих інфекційних захворювань, серед яких можна назвати лейкоз ВРХ, туберкульоз, вірусні пневмонентерити ВРХ, хламідіози, мікоплазмози та інші з племінними тваринами та генетичним матеріалом, що імпортуються в Україну.

Багаторічні дослідження українських вчених свідчать про циркуляцію збудників найбільш небезпечних та поширених інфекційних хвороб у тваринницьких та птахівничих господарствах різних форм господарювання, серед представників синантропної та дикої фауни на території України, прояв клінічних ознак ряду інфекцій.

Крім того, науковці виявляють точки ризику ускладнення епізоотичної ситуації, емерджентії збудників, а також їх негативного впливу на біологічну безпеку та якість і безпечність тваринницької продукції.

У цій монографії ми зупинилися на проблемах зоонозів, спричинених біологічними агентами бактеріальної та грибової природи. Представлена монографія є узагальненням власного та світового досвіду з бактеріальних та грибних зоонозів у ветеринарній та гуманній медицині. Вона охоплює питання багатьох нозологічних одиниць, особливо актуальних для України та таких, що становлять загрозу для її території внаслідок транскордонного поширення, російської військової агресії та потенційних актів біотероризму з боку російських загарбників та їх поплічників.

Монографія розрахована на широке коло фахівців наукових та практичних установ ветеринарної медицини, гуманної медицини та біології. Авторський колектив висловлює сподівання, що представлена робота буде сприяти зміцненню систем міжсекторальної взаємодії за принципом підходу “Єдине здоров’я” та контролю зоонозів в Україні, прикордонних регіонах та країнах-партнерах.

БАКТЕРІАЛЬНІ ЗООНОЗИ**БАРТОНЕЛЬОЗИ**

Нині встановлений широкий спектр інфекцій, спричинених різними *Bartonella spp.* у людей і тварин. До них належать хвороба Карріона (гарячка Оройя або перуанська веррука), бацилярний ангіоматоз, бацилярний пеліоз (пеліоз печінки, пеліоз печінковий), хвороба котячих подряпин, хронічна бактеріємія, ендокардит та неврологічні захворювання, останнім часом особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Рід *Bartonella* містить понад 30 видів факультативних внутрішньоклітинних бактерій, які циркулюють у ссавців та інших хребетних, включаючи людину. Нині інфекції у тварин зазвичай субклінічні, іноді зоонозні організми спричинюють хворобу котячих подряпин в людини, яка здебільшого характеризується тривалим, але доброякісним збільшенням регіонарних лімфовузлів і переважно вражає дітей. Бартонелла також асоціюється з більш серйозними станами, такими як ендокардит і остеомієліт, особливо у людей з ослабленим імунітетом і, здається, час від часу спричинює подібні захворювання у тварин. Оскільки організми повільно ростуть і вибагливі до поживних середовищ, їх зазвичай не виявляють під час звичайного бактеріального посіву. Діагноз часто ґрунтується на серологічних або молекулярних дослідженнях (ПЛР). Зважаючи на широке розповсюдження безсимптомних бартонельозних інфекцій, як у людей, так і у тварин, часто важко довести етіологічну роль цього збудника в розвитку захворювань (CFSPH, 2023).

Етіологія. До 1993 року рід *Bartonella* містив лише з один вид: *B. bacilliformis*. Пізніше аналіз послідовності 16SrRNA показав, що до роду *Bartonella* належать роди *Rochalimaea* та *Grahamella*. У випадку з *B. henselae* “некультивований” агент був вперше ідентифікований за допомогою молекулярних методів як окремий вид, що спричинює специфічне захворювання – бацилярний ангіоматоз. Згодом рід розширився і нині налічує близько 35 видів, щонайменше 13 з яких вважаються патогенами людини (www.bacterio.net).

Bartonella spp. належать до класу альфа-2-протеобактерій і філогенетично пов’язана з *Brucella spp.* Вони мають невеликі розміри (від 0,3 до 0,5 на 1,0–1,7 мкм), злегка зігнуті, оксидазонегативні, мікроаерофільні вибагливі грамнегативні палички, які можна культивувати на середовищах, що містять кров або гемін, у вологому середовищі з вмістом 5–10% CO₂. Для росту може знадобитися від 9 до 40 днів. Деякі види (*B. bacilliformis*, *B. clarridgeiae*) рухливі за допомогою фіагел; інші мають лише пілі або демонструють обмежену рухливість (посмикування). Ворсинки (фімбрії) дозволяють бактеріям прилипати до еукаріотичних клітин і транспортувати їх в еритроцити та ендотеліальні клітини. У той час як *B. bacilliformis* розташовується всередині і зовні таких клітин, *B. quintana* є виключно епіцелюлярною бактерією. За допомогою чутливого до протеази ангіогенного фактора бартонели (наприклад, *B. bacilliformis*, *B. quintana*, *B. henselae*) спричинюють проліферацію ендотеліальних клітин (Bauerfeind R. et al., 2015). Два види *Bartonella*, *B. quintana* і *B. bacilliformis*, зберігаються в людських популяціях і спричинюють хворобу Карріона (гарячка Оройя, *verruca peruana*) й

окопна гарячка, відповідно, а також інші захворювання, такі як ендокардит. Ні *B. quintana*, ні *B. bacilliformis*, не спричиняють будь-яких захворювань у тварин, хоча *B. quintana* нечасто виявлявся у тварин (CFSPH, 2023).

Ці бактерії швидко інактивуються 70% етанолом, гіпохлоритом натрію, фенолами, надощтовою кислотою (0,001–0,2%), формальдегідом, глютаровим альдегідом і різними комерційними дезінфікуючими засобами (CFSPH, 2023).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *Bartonella* spp. виявляються, головним чином за допомогою ПЛР, у багатьох ссавців і сумчастих. Інфекцію часто виявляють у котів, собак, непарнокопитих, великої рогатої худоби, водяних буйволів, овець, кіз, верблюдів, морських свинок, норок та значної кількості вільнопроживаючих наземних тварин, морських тварин, сумчастих і тварин, які утримуються у неволі. Збудник навіть виділяли від головастої морської черепахи (*Caretta caretta*).

B. henselae іноді виявляється як у тварин з клінічними ознаками, так і в безсимптомних носіїв, адже випадковими господарями цього збудника є собаки, непарнокопиті, велика рогата худоба, дикі свині, верблюди та деякі наземні або морські види диких тварин. Отже, резервуар потенційно інфікованих тварин значний і включає велику рогату худобу (*B. bovis* і *B. chomelii*), овець і оленів (*B. melophagi*, *B. capreoli*), диких свиней (*B. koehlerae*), котів і великих котячих (*B. henselae*, *B. clarridgeiae*, *B. koehlerae*, *B. elizabethae*, *B. weissii*), собак, койотів (*B. vinsonii* subsp. *berkhoffii*; *B. rochalimae*; *B. koehlerae*; *B. clarridgeiae*), норок (*B. clarridgeiae*), диких кролів (*B. alsatica*), щурів (*B. tribocorum*), мишей (*B. vinsonii* subsp. *vinsonii* та *arupensis*) та інших гризунів (*B. washoensis*), інших ссавців, птахів (*B. grahamii*, *B. talpae*, *B. peromysci*, *B. taylori*, *B. doshiae*) та кажанів (*Candidatus B. mayotimonensis*). Загалом вважають, що дикі гризуни та інші дрібні ссавці (наприклад, землерийки) заражені більш ніж данадцятьма видами *Bartonella*, включаючи деякі зоонозні види, такі як *B. elizabethae*, *B. grahamii* і деякі підвиди *B. vinsonii*.

Коти та гризуни можуть бути заражені кількома видами одночасно. У деяких тварин, залежно від типу плацентациї, можлива трансплацентарна передача. Деякі тварини мають безсимптомний перебіг, інші (наприклад, собаки) проявляють симптоми захворювання. Інфікування людини є частим явищем: у клінічно здорових донорів крові частота інфікування становить від 5 до 30% (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2023).

Клінічні випадки у тварин переважно спорадичні, однак і безсимптомні інфекції широко поширені, особливо в самиць. Повідомлялось про серопревалентність у межах 5–80% або вище у таких видів, як коти та інші котячі, собаки, дикі собаки, велика рогата худоба та дикі гризуни. У кішок інфекції, спричинені *B. henselae*, як правило здебільшого реєструються в теплих, вологих регіонах, де більше поширені блохи. Молоді кішки більш схильні до бактеріємії, ніж дорослі тварини (CFSPH, 2023).

Передача збудника залежить від виду бартонел і від господаря (тварини або людини), деякі з яких виявляють високу чутливість до певних переносників. Піщані 'воші' (*Lutzomyia* spp.) для *B. bacilliformis*, волосоїди (*Pediculus humanus* var. *corporis*) для *B. quintana*, котячі волосоїди (*Ctenocephalides felis*) для *B. henselae*, кліщі (*Trombicula microti*) для *B. vinsonii* subsp. *vinsonii*, кліщі (*Ixodes*

scapularis) для *B. vinsonii subsp. berkhoffii* і *arupensis*. *Amblyomma americanum* на південному сході США та *Ixodes ricinus* у Чеській Республіці переносять бартонели у 0,4% та 1,2% відповідно. Однак можливість зараження бартонелами після укусів кліщів все ще обговорюється. Патогенними для людини є переважно *B. bacilliformis* і *B. quintana*, які передаються тільки від людини до людини (антропонози) за допомогою згаданих переносників. Серед зоонозів найбільш значимими є хвороби, спричинені *B. henselae* та *B. henselae* (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2023).

Таким чином, *Bartonella henselae* здебільшого передається серед кішок через бліх (*Ctenocephalides felis*), часто з фекаліями бліх. Збудник проникає до організму через пошкоджену шкіру, в місці укусу блохи, або через слизові оболонки. Блохи виділяють цей збудник протягом щонайменше 9 днів після зараження, крім того, останній може виживати у фекаліях до 3 днів. Деякі інші види *Bartonella* також передається блохами та іншими членистоногими, включаючи мух, вошей, москитів, кліщів, пташиних гніздових паразитів тощо. Випадковий контакт і спільне використання їжі або посуду з водою не є провідними факторами передачі інфекції у котів. Проте *B. henselae* може легко передаватися з кров'ю (наприклад, під час переливання крові, повторного використання заражених голок). В одному із експериментів на котах, було чітко доведено, що *B. henselae* не передається статевим шляхом. Після інфікування кішки бактеріємія може зберігатися протягом тривалого часу, від декількох тижнів до декількох місяців, й дослідники зазначають, що інтермітуюча, флуктуюча бактеріємія іноді може тривати до 2–3 років.

Дослідження тільної великої рогатої худоби, інфікованої *B. bovis*, не виявило доказів передачі збудника телятам; однак, *B. henselae* виявляли у внутрішніх органах лошат після абортів. Трансплацентарна передача *Bartonella* можлива у гризунів.

Більше 90% випадків хвороби котячих подряпин відбувається в людей, які контактували з котячими подряпинами, і більшість із пацієнтів повідомляють, що вони були подряпані, покусані або облизані цими тваринами. Є повідомлення про розвиток патологічних станів, пов'язаних із *Bartonella*, після укусів або подряпин такими тваринами, як мавпи, собаки та кролі, після контактів з неживою матерією (колючки, скалки тощо). Хвороба котячих подряпин іноді спостерігається у людей, які не мали жодних контактів з тваринами або явних травм. Вважається, що *B. henselae* переважно проникає в тіло через рани від кігтів, через контамінацію їх забрудненими фекаліями бліх, або через збудників, які знаходяться в котячій слині, та вступають у контакт з пошкодженою шкірою або слизовими оболонками. Часто не зрозуміло, чи бактерії в котячій слині походять із крові або після злизування блошиних фекалій, забруднених шерстю. ДНК *B. henselae* було виявлено в мазках із порожнини рота собак. Організми, які можуть забруднити повіку або кон'юнктиву (наприклад, після тертя очей), вважаються причиною хвороби Паріно (окулогландулярного синдрому). Така бартонельозна інфекція, уражує очі, іноді печінку й селезінку, без прояву лімфаденопатії. Пряма передача людині також через укуси членистоногих не доведена. Відсутні докази того, що зоонозна бартонелла може поширюватися між людьми через випадковий

контакт, але, припускають можливість передачі збудника під час переливання крові. Допускають трансплацентарну передачу збудника у людини (CFSPH, 2023).

Зоонозний потенціал. Види *Bartonella*, які підозрюються в наявності в них зоонозного потенціалу включають *B. alsatica*, *B. clarridgeiae*, *B. doshiae*, *B. elizabethae*, *B. grahamii*, *B. henselae*, *B. koehlerae*, *B. mayotimonensis*, *B. melophagi*, *B. rattimassiliensis*, *B. schoenbuchensis*, *B. tamiae*, *B. tribocorum*, *B. vinsonii subsp. arupensis*, *B. vinsonii subsp. berkhoffii*, *B. vinsonii subsp. vinsonii* та *B. washoensis* (CFSPH, 2023).

ХВОРОБА КОТЯЧИХ ПОДРЯПИН

Хвороба котячих подряпин (абр. назва: *CSD*; син.: гарячка котячих подряпин) – зоонозна інфекція, яку спричинює грамнегативна паличка *Bartonella henselae*.

Історична довідка. Хвороба котячих подряпин була вперше описана у людей Parinaud в 1889 році. Це були три пацієнти із гранулематозним кон'юнктивітом, преаурикулярною лімфаденопатією та хронічною гарячкою. Ці симптоми були спочатку відомі як “окулогландулярний синдром Паріно” (Henry M., 1952; Cassady J.V., Culbertson C.S., 1953). Асоціація між цим захворюванням і котами була описана Робертом Дебре в 1931 році; однак ці відомості були вперше опубліковані в 1950 році (Debré R., Job J.C., 1954). Лише в 1992 році *B. henselae* (раніше відома як *Rochalimaea henselae*) була ідентифікована як збудник *CSD* (Gandhi T.N. et al., 2015; Giladi M., Ephros M., 2015).

Етіологія. Збудник належить до родини *Bartonellaceae* і α -2 підгрупа *Proteobacteria*. Найбільш значимим збудником хвороби котячих подряпин є *B. henselae* (раніше *Rochalimaea henselae*); рідше зустрічаються інші види, такі як *B. clarridgeiae*, *B. doshiae* та *B. koehlerae*. *Afipia felis* також описана в 1988 році як додатковий збудник, але відіграє незначну роль.

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. *CSD* зустрічається лише у людей, особливо у дітей та підлітків, і майже не зустрічається у домашніх тварин, якщо взагалі зустрічається. Здебільшого її реєструють в помірному кліматі восени та взимку. Повідомлялося про спорадичні випадки, сімейні спалахи та незначні епідемічні спалахи. Захворюваність у США становить приблизно 25 000 випадків на рік. Резервуаром для *B. henselae* є домашні коти, які не мають симптомів, але можуть бути бактеріоносіями протягом тривалого часу. Рівень зараження котів найвищий у вологих і теплих регіонах (до 70%) і нижчий у північних районах (0%, наприклад у Норвегії). Приблизно 40% кішок на певному етапі свого життя є носіями *B. henselae*, не проявляючи жодних ознак цього захворювання (CDC, 2023). *B. henselae* також був виявлений у фекаліях заражених котів. Ці збудники, ймовірно, є специфічними для господаря і збудник передається між цими тваринами. Припускають, що збудник, який міститься у засохлих контамінованих фекаліях може передаватися людині через кігті переважно молодих котів в разі подряпин (Bauerfeind R. et al., 2015).

Передача. Більш як у 90% випадків в анамнезі є подряпини або укуси від котів або контакт з переважно молодими котами, рідше з собаками. Пряма передача від людини до людини вкрай мало ймовірна. Кішки є основним резервуарним видом *B. henselae*. Збудник підтримується і поширюється серед

кішок котячою блохою (*Ctenocephalides felis*). Кішки можуть заразитися *B. henselae* через укуси блохи або механічного потрапляння їх у рани з блошиного посліду. Внаслідок вилизування та чесання, такий послід від бліх буде знаходитись на кігтях і між зубами. Кішки також можуть заразитися під час бійки з іншими зараженими котами. Передача збудника людині відбувається через подряпини та укуси інфікованих кішок та в разі потрапляння котячої слини на відкриту рану. Однак роль котячої блохи в передачі збудника людини не доведена (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Антитіла до *B. henselae* відносно поширені в людей, причому у багатьох випадках пацієнти не мали історії контакту з котами або ураження хворобою котячих подряпин. Діапазон рівнів серопревалентності може становити 1–25%. Повідомлялося, що у 50% клінічно здорових дітей і підлітків виявлялись антитіла до цього мікроорганізму. Хвороба котячих подряпин здебільшого зустрічається у дітей, іноді можуть уражуватись і дорослі. Симптоми зазвичай самообмежені і доброякісні, якщо в людей високі показники імунітету. Летальні наслідки доволі рідкісні. Ендокардит, який зазвичай є найсерйознішим ускладненням за бартонельозу, може становити біля 3% від усіх ендокардитів, які реєструються в Європі. Серйозні ураження здебільшого виникають у людей з імунодефіцитами, й можуть закінчуватись летально у разі відсутності лікування. Навіть після незначного переохворювання в дітей і дорослих утворюється активний імунітет. В людей з імуносупресією можливі повторні захворювання (CFSPH, 2023).

Клінічні ознаки і перебіг. Після інкубаційного періоду, який триває 3–15 днів у людей з'являються первинні ураження у вигляді еритематозної папули. У більшості пацієнтів гарячка не проявляється й вони не мають системних уражень. Через 1–2 тижні проксимальніше місця котячої подряпини або укусу розвивається підгострий регіональний лімфаденіт. Зазвичай це невелика локалізована папула, яка вперше спостерігається на місці впровадження збудника через 3–10 днів. У 10–15% випадків розвивається гнійне запалення. Через кілька тижнів після контакту легка місцева інфекція супроводжується незначною регіонарною лімфаденопатією, а згодом субфебрильною гарячкою, нездужанням, головним болем і міалгіями. Лімфаденіт може зберігатися місяцями; у деяких пацієнтів збільшення лімфовузлів триває протягом 12–24 місяців.

Таблиця 1 – Види збудника, вектори, резервуари, поширення (Kempf V., Autenrieth I., 2009).

Види	Вектор	Резервуар	Хвороба	Поширення
Специфічний для людини				
<i>B. bacilliformis</i>	<i>Lutzomyia</i> spp.	Люди	Гарячка Оройя	Пд. Америка
<i>B. quintana</i>	<i>Pediculus humanus vestimenti</i>	Люди (бактеріємія, ендокардит)	Окопна гарячка	Пд. Америка, США, Європа, Африка
Зоонози				
<i>B. henselae</i>	<i>Ctenocephalides felis</i> , кліщі	Коти (собаки)	Хвороба котятих подряпин, бактеріємія, ендокардит, бактеріальний ангіоматоз, пеліоз	Європа, США, Пд. Америка, Азія, Африка
<i>B. koehlerae</i>	Блохи?	Коти	Хвороба котятих подряпин	США
<i>B. clarridgeiae</i>	<i>Ctenocephalides felis</i>	Коти	Хвороба котятих подряпин, ендокардит,	Європа, США, Азія
<i>B. vinsonii</i> підвид <i>berkhoffii</i>	Кліщі?	Собаки	Гарячка, міокардит	Європа, США
<i>B. elizabethae</i>	<i>Xenopsylla cheopis</i>	Щури (собаки)	Бактеріємія, ендокардит	Європа, США
<i>B. rochalimae</i>	Піщані мухи?	Щури	Бактеріємія	
<i>B. grahamii</i>	<i>Ctenophthalmus nobilis</i>	Миші, полівки	Нейроретиніт	Європа, Азія, Канада
<i>B. vinsonii</i> підвид <i>arupensis</i>	?	Миші	Гарячка, бактеріємія	Європа, США
<i>B. vinsonii</i> підвид <i>vinsonii</i>	Блохи? Кліщі?	Миші	Гарячка, бактеріємія	Європа, США
<i>B. doshiae</i>	Блохи	Гризуні	Хвороба котятих подряпин	Європа
<i>B. washoensis</i>	<i>Ixodes</i> види?	Ховрахи	Міокардит	США
<i>B. alsatica</i>	?	Кролі	Бактеріємія, ендокардит	Європа
<i>B. tamiae</i>	?	?	Гарячка	Таїланд
<i>Candidatus B. mayotimonensis</i>	?	Кажани, миші?	Ендокардит	США

Здебільшого уражаються пахвові, шийні або пахові вузли, які залишаються збільшеними від декількох тижнів до декількох місяців, поки не настане одужання. В окремих випадках може спостерігатися гарячка, остуда, анорексія, нездужання та генералізована екзантема. Системна інфекція розвивається внаслідок гематогенного поширення інфекції. Вона проявляється тривалою бактеріємією зі швидко зростаючою інтермітуючою або персистувальною гарячкою, в цьому разі місцеві симптоми здебільшого відсутні. Гематогенне поширення інфекції може призводити до менінгіту та ендокардиту. Приблизно у 6% випадків *CSD* проявляється у вигляді окулогландулярного синдрому Паріно. Тяжкими ускладненнями є енцефалопатії (2%) з тривалою гарячкою, комою, судомами та (оборотною) сліпотою внаслідок неврити зорового нерва. Нечасто спостерігаються гранулематозний гепатит (0,3%), артрит/артралгія, остеомієліт (0,3%) та пневмонія (0,2%). Загальний прогноз сприятливий (Gandhi T.N. et al., 2015; Giladi M., Ephros M., 2015; Bauerfeind R. et al., 2015). В разі імунодефіцитних станів, таких як СНІД, інфекція *B. henselae* може бути важкою та може призвести до розвитку судинних проліферативних уражень (бацилярний ангіоматоз і бацилярний пеліоз) (Bedi J.S. et al., 2022).

B. henselae та інші *Bartonella* можуть інфікувати деяких людей безсимптомно. Хвороба котятих подряпин є основним клінічним синдромом у імунокомпетентних людей, інфікованих *B. henselae*. Імуносупресія підвищує ризик зараження людей від кішок, можуть виникати деякі атипів прояви, а також незвичайні синдроми, які зазвичай не спостерігаються у здорових людей. Це такі стани як бацилярний ангіоматоз і пеліоз печінки.

Отже, хвороба котячих подряпин у здорових молодих людей зазвичай характеризується поодинокую або (рідше) регіональною лімфаденопатією, яка іноді супроводжується легким грипоподібним захворюванням із субфебрильною гарячкою, якій часто передують виникнення одної або кількох маленьких, червонувато-коричневих, еритематозних папул, пустул, плям, везикул або виразок, які можна прийняти за укуси комах у місці запалення. Уражені лімфатичні вузли часто болючі, з чутливою шкірою над ними, місце ураження гаряче на дотик, почервоніле і ущільнене. Іноді лімфовузли можуть нагноюватися. Ураження шкіри і гарячка зазвичай швидко зникають; проте, лімфаденопатія зазвичай зберігається від кількох тижнів до кількох місяців, а іноді й довше. У деяких випадках це може супроводжуватися стійкою втомою. Гарячка котячих подряпин без прояву лімфаденопатії часто реєструється у людей похилого віку та/або пацієнтів з ослабленим імунітетом.

Поширеним очним ускладненням, спричиненим інфекцією *Bartonella*, є окулогландулярний синдром Паріно, який вражає приблизно 2–5% пацієнтів із симптомами (Carithers H.A., 1985). Синдром самообмеженого кон'юнктивіту, пов'язаний з преаурикулярною лімфаденопатією. Інші очні прояви також були описані (нейроретиніт і ретиніт) (Bedi J.S. et al., 2022).

Ускладнення у пацієнтів з типовою гарячкою котячих подряпин проявляються нечасто, але можуть виникати різноманітні стани, такі як нейроретиніт, увеїт, набряк диска ока, інфільтрація сітківки і закупорка судин сітківки. Нейроретиніт може бути результатом інших інфекційних захворювань і неінфекційних причин, характеризується раптовим початком безболісного ураження, зазвичай одностороннього, втрата зору зазвичай тимчасова.

B. henselae також іноді виявляється в інших органах і тканинах. Гранулематозні ураження були виявлені в печінці і селезінці деяких хворих на хворобу котячих подряпин, з клінічними ознаками стійкої гарячки, болю в животі тощо, у деяких випадках втрачається маса тіла, з проявом лімфаденопатії або без неї (табл. 1).

Остеомієліт або остеолітичні ураження, ендокардит (зазвичай в людей з аномаліями серцевих клапанів) і енцефалопатією є рідкісними ускладненнями. Енцефалопатія буває різної тяжкості, з клінічними ознаками, які можуть включати головний біль, зміни психічного стану, судоми, порушення дихання та рідкісні ураження, такі як мієліт або транзиторна периферійна нейропатія. Деякі пацієнти з енцефалопатією можуть швидко одужувати. Зустрічаються повідомлення про інші стани, такі як артропатія, абсцеси в різних тканинах (наприклад, грудної стінки, головного мозку), рідкісні повідомлення про легеневі ураження (атиповий пневмоніт) і неспецифічні висипання). Найімовірніші ускладнення та атипові прояви виникають у людей з ослабленим імунітетом та/або літніх людей, хоча вони також нечасто спостерігаються у здорових молодих людей. Імунокомпетентні особи з хворобою котячих подряпин зазвичай одужують спонтанно та без будь-яких ускладнень. Смертельні випадки дуже рідкісні, ендокардит зазвичай викликає найсерйозніше занепокоєння. Інфекції в осіб з ослабленим імунітетом можуть бути більш серйозними, і в цієї категорії людей описані повторні захворювання.

У людей з ослабленим імунітетом, часто спостерігаються бацилярний ангіоматоз і пеліоз печінки, які спричинюються різними видами *Bartonella*, включаючи *B. henselae*. Бацилярний ангіоматоз – судинно-проліферативне захворювання шкіри та/або внутрішніх органів, що було вперше виявлено в людей з дуже низьким рівнем CD_4 під час епідемії СНІДу у 1980-х роках. Найбільш очевидним симптомом є розвиток від однієї до сотні червонувато-коричневих, фіолетових або тілесного кольору папул, вузликів або ліхеноїдних бляшок на шкірі. Різні внутрішні органи, включаючи печінку, селезінку, органи дихального тракту, мозок, кістки або лімфатичні вузли також можуть бути вражені, що призводить до неврологічних симптомів, болю в кістках, втрати маси тіла або симптомів, пов'язаних з масивною вісцеральною лімфаденопатією, залежно від уражених органів. Бацилярний ангіоматоз став менше реєструватись після розробки ефективних антиретровірусних препаратів проти ВІЛ. Пеліоз печінки є рідкісним захворюванням, яке може бути спричинене *B. henselae*, а також інших патогенів, ліків та токсинів. Виникає судинна проліферація в печінці, яка може призвести до виникнення численних заповнених кров'ю кіст. Крім того, виникає гарячка, втрата маси тіла, біль у животі, нудота, блювання, діарея та гепатоспленомегалія. Пеліоз печінки може виникати одночасно з бацилярним ангіоматозом (Hozáková L. et al., 2017; CFSPH, 2023).

За експериментального інфікування *Bartonella* котів, вони мали легку, неспецифічну гарячку та/або минулі помірні клінічні ознаки, описані також неврологічні розлади (наприклад, зниження підвищеної чутливості до зовнішніх подразників, дезорієнтація, агресивність), що також можна віднести до поведінкових змін у кішок, які захворіли. *B. henselae* в деяких котів спричинювали збільшення лімфатичних вузлів, набряки, увеїти, остеомієліт, міозити, кропив'янку, міокардит (CFSPH, 2023).

Діагностика. CSD в людей можна запідозрити на основі типової клінічної картини (первинне ураження, регіональна лімфаденопатія) та анамнезу контакту з котями, зрідка з собаками через лизання, укуси чи подряпини.

Кращим поживним середовищем для виділення бартонел є середовище росту *Alphaproteobacteria* (BAPGM). Це рідке культуральне середовище підтримує ріст принаймні семи видів *Bartonella* (Maggi R.G. et al., 2005).

Лабораторний діагноз встановлюється здебільшого серологічно, переважно за допомогою імунофлуоресцентного тесту з використанням антигену *B. henselae* на клітинній культурі *Vero*. Доступні різноманітні комерційні тести (непрямий імунофлуоресцентний аналіз та імуноферментний аналіз). Антитіла зазвичай можна виявити, коли розвивається лімфаденопатія; однак низькі титри важко інтерпретувати через високу серопозитивність (наприклад, у 6–10% населення Німеччини присутня серопревалентність) та перекресні реакції.

Бартонели можна виявити безпосередньо в біоптатах лімфатичних вузлів за допомогою ПЛР.

Імуногістохімія та фарбування за *Warthin-Starry Silver* (WS) вважаються важливими засобами діагностики CSD у поєднанні з морфологічними характеристиками (Peng J. et al., 2020).

Для виявлення бартонелл у котів в дослідженнях також використовують ПЛР-тести. Виявлення антигенів *Bartonella* може бути проведене

імуногістохімічними методами. Серологічні тести на *Bartonella* включають імунофлуоресцентні тести на антитіла, ІФА та імуноблот (Вестерн-блот). Демонстрація внутрішньоочних *Bartonella*-специфічних антитіл допомагає обґрунтувати участь цього організму у випадках увеїту. Різні види *Bartonella* мають перехресну реакцію з іншими бактеріями, такими як *Chlamydia spp.* і *Coxiella burnetii*, що також може бути проблемою під час постановки діагнозу (Cheslock M.A., Embers M.E., 2019; CFSPH, 2023).

Диференційна діагностика. Потрібно виключити інфекційний мононуклеоз, мікобактеріальні інфекції, венеричну лімфогранульому, хворобу Ходжкіна та інші лімфоми і пухлини, туляремію, бруцельоз, токсоплазмоз і гістоплазмоз (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Як правило, CSD є доброякісною, самообмеженою і не потребує антимікробного лікування. Терапія здебільшого складається з анальгетиків та жарознижувальних засобів. Первинне ураження, що зберігається, слід лікувати теплими вологими компресами, і воно загоїться через 2–3 місяці. Іноді може знадобитися розріз гнійних лімфатичних вузлів, щоб отримати зразки для гістологічного та мікробіологічного аналізу. Особам з ослабленим імунітетом та у важких випадках рекомендується пероральний прийом азитроміцину (500 мг на 1-й день та 250 мг з 2-го по 5-й день). У разі неврити зорового нерва рекомендується пероральний прийом доксицикліну 2×100 мг/добу плюс рифампіцин 2×300 мг/добу протягом 4–6 тижнів. Рекомендують також еритроміцин і доксициклін (Bauerfeind R. et al., 2015; Mazur-Melewska K. et al., 2015).

Профілактика. Особи з ослабленим імунітетом піддаються високому ризику і повинні уникати контакту з дикими або безпритульними котами, а також з кошенятами віком до 12 місяців. Потрібно уважно ставитись до котячих подряпин або укусів. Їх порібно негайно промити водою й дезінфікувати. Не можна дозволяти котам зализувати рани, які є на шкірі у власників. У разі виникнення будь-яких симптомів CSD потрібно негайно звернутись до лікаря.

Боротьба з блохами зменшує ризик передачі *B. henselae* між кішками. Контроль над вектором має зменшити передачу. Можливість передачі з кров'ю слід враховувати у котів, які використовуються як донори крові (CFSPH, 2023).

ЕНДОКАРДИТ БАРТОНЕЛЬОЗНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Окопна гарячка (англ.: *Trench fever*)., яку спричинює *B. quintana*, стала рідкістю.

Історична довідка. Класичну траншейну гарячку спричинює *Bartonella quintana*, переносником якої є переважно воша. *B. quintana* розмножується в кишковому просвіті воші, а потім збудник передається шляхом інокуляції заражених фекалій на відкриту шкіру або кон'юнктиву. Комітет з медичних досліджень, створений Американським Червоним Хрестом, задокументував цей шлях передачі в 1918 році (Anstead G.M., 2016). Таким чином, прискорену передачу виявляють в умовах скупчення людей з поганою гігієною, наприклад, серед бездомних.

Збудник. *Bartonella quintana* є вибагливою аеробною грамнегативною паличкою (Anstead G.M., 2016). Хвороба, ймовірно, має зоонозне походження, причому основним господарем є людина, оскільки нині вона здебільшого

передається трьома видами вошей: *Pediculus humanus corporis* (тілесна воша), *Pediculus humans capitis* (головна воша) і *Pediculus humans pubis* (лобкова воша), в цьому разі тілесна воша є найпоширенішим переносником. В спеціальній літературі було принаймні одне повідомлення про можливість передачі через постільних клопів (*Cimex lectularius*) і котячих бліх (Chomel B.V. et al., 2014; Kernif T. et al., 2014; Leulmi H. et al., 2015). Передача можлива через фекалії, заражені бактеріями *Bartonella quintana*.

Ця бактерія, а також *B. henselae* та інші *Bartonella spp.* стали відомими як важливі причини тривалої бактеріємії та тяжкого ендокардиту. Хоча інфекції *B. quintana* трапляються переважно у бездомних осіб, пацієнти з уже наявними ураженнями клапанів належать до групи ризику ендокардиту, спричиненого *B. henselae* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Hunt і Rankin вперше дали назву цій хворобі в 1915 році, зазначивши, що вона відрізняється від черевного тифу, денге та зворотної гарячки (Anstead G.M., 2016). Комісія з розслідування окопної гарячки військового відомства не змогла довести, чи було це захворювання спричинене бактеріями чи найпростішими (Bruce D., 1921). У 1916 році Н. Torfer виявив, що воші, які особливо скопичувались на хворих на окопну гарячку, мали багато рикетсціальних тіл у кишечнику та фекаліях (Atenstaedt R. L., 2006). Подальший зв'язок з *Rickettsia* був встановлений у 1919 році, коли Arkwright et al. виявили, що коли воші харчувалися на пацієнтах з цим захворюванням, останні виділяли *Rickettsia quintana*, на відміну від тих, хто не був уражений траншейною гарячкою (Arkwright J.A., Duncan F.M., 1918). Збудник успішно культивували у 1961 році Vinson і Reed, що дозволило провести перше випробування специфічних антибіотиків для лікування цієї інфекції (Vinson J.W., Fuller H.S., 1961). Згодом патоген був перекласифікований з *Rickettsia quintana* на *Rochalimaea quintana* і нині відомий як *Bartonella quintana*.

Епідеміологічні аспекти. Окопна гарячка спричинила епідемію та стала значним джерелом захворюваності та смертності під час Першої світової війни, вразивши понад 1 мільйон солдатів. Потім вона знову виникла під час Другої світової війни, але не мала такої захворюваності та смертності, як під час Першої світової війни. Відтоді хвороба спричинила кілька значних спалахів в усьому світі, включаючи Ефіопію в 1964 р., Польщу в 1949 р., Мексику в 1954 р., СРСР у 1960 р., Туніс у 1961 р. (Vinson J.W., Fuller H.S., 1961; Tasher D. et al., 2017). Починаючи з 1990-х років, траншейна гарячка реєструється у вигляді невеликих спорадичних спалахів, які переважно проявляються у вигляді бактеріємії, ендокардиту або бацилярного ангіоматозу. У 2020 році, у Денвері, штат Колорадо, було виявлено невеликий спалах захворювання серед бездомних (Okorji O. et al., 2024).

Клінічні ознаки. Захворювання може варіюватися від легкого грипоподібного захворювання до помірного і, нарешті, до виснажливої хвороби. У пацієнтів, в яких з'являються симптоми, як правило, це відбувається після семиденного інкубаційного періоду. Характерною ознакою захворювання є гарячка, яка дещо подібна до гарячки за малярії. Гарячка може проявлятися по-різному, причому епізодична форма є найпоширенішою. На початку гарячка може бути малопомітною, але згодом температура підвищується й остання триває від

чотирьох до п'яти днів, такі епізоди гарячки повторюються від трьох до п'яти разів. Між ними реєструють безсимптомні періоди та постійні епізоди гарячки протягом 2–6 тижнів (Vinson J.W., Fuller H.S., 1961; Relman D. A., 1995).

Гарячковий період, що повторюється кожні п'ять днів, ще називають “гарячка квінтан”, за назвою бактерії, що спричинює хворобу. Інші симптоми включають неспецифічні грипоподібні симптоми, які характеризуються нездужанням, гарячкою, головний болем, запамороченням, болючістю кісток (здебільшого в ділянці гомілки), нудотою, блюванням та втратою маси тіла.

Під час обстеження в хворих пацієнтів виявляють гарячковий стан, як правило, температура вища за 38,4 °C (101,1 °F), спленомегалію та плямисто-папульозний висип, який спостерігається переважно в ділянці тулуба (Relman D. A., 1995).

Щодо прогнозу окопної гарячки, загалом загальна смертність низька. Деякі пацієнти не потребують лікування, оскільки інфекція може призвести до самообмеженої хвороби. Однак якщо відбувається бактеріємія лікування рекомендоване. Прогноз також може відрізнятися залежно від стану імунітету пацієнта. Більш важкі випадки, що призводять до критичних ускладнень і гірших результатів, спостерігаються у пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), після трансплантації й застосування імунодепресантів і алкоголізму.

В спеціальній літературі повідомлялося про випадки ускладнення, коли *Bartonella quintana* спричинювала ендокардит у хронічно інфікованих пацієнтів і бацилярний ангіоматоз, головним чином у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Пацієнти, у яких підтверджено наявність ендокардиту, зазвичай мають біль у грудях, задишку, втрату маси тіла, нічну пітливість та інші неспецифічні симптоми нездужання, кашлю та втоми. Обстеження зазвичай виявляє класичний ендокардит. Останній характеризується серцевими шумами, судинними та імунологічними порушеннями (Mohammadian M., Butt S., 2019; Patel S. et al., 2019).

Мікроорганізми, які здебільшого спричинюють ендокардит включають представників *Bartonella*, *Coxiella*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Aspergillus* і *Brucella* (Patel S. et al., 2019). У Франції, за даними Fournier P.E. et al. (2010) *Bartonella* є збудником приблизно в 20% усіх зареєстрованих випадків ендокардиту.

Не у всіх пацієнтів з окопною гарячкою розвивається бацилярний ангіоматоз, але його слід враховувати у пацієнтів із клітинно-опосередкованим імунодефіцитом, таким як ВІЛ, і пацієнтів після трансплантації, які отримують імуносупресивну терапію. *Bartonella quintana* може індукувати утворення нових кровоносних судин, що призводить до антипроліферативних пухлин (Akram S.M. et al., 2023). Останнє відбувається після накопичення високої концентрації збудника в організмі людини з ослабленим імунітетом. Згідно з Chiraviglio L. et al. (2010) мікроорганізми *Bartonella* експресують поверхневі адгезини та легко злипаються один з одним.

Діагностика. *Bartonella quintana* можна діагностувати за допомогою посіву, полімеразної ланцюгової реакції та гістопатологічних досліджень. Збудник важко культивується, оскільки це повільно зростаюча, вибаглива бактерія (La Scola B., Raoult D., 1999). У випадках з високою ймовірністю захворювання

рекомендується отримувати культури з використанням етилендіамінтетраоцтової кислоти (*EDTA*) або шоколадного агару з 5% вуглекислого газу, які інкубують за 35°C. За такими посівами повинні спостерігати щонайменше 21 день. Через повільний ріст збудника застосовують інші методи діагностики, наприклад, використовують полімеразну ланцюгову реакцію. ПЛР дослідження біопатів серцевих клапанів є попереднім методом прямого виділення збудника. Zeaiter et al. (2003) вказували на видоспецифічність полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскриптази (*RT PCR*) й порівнювали останню з серологією, що допомогло діагностувати всі три види *Bartonella*.

За допомогою серологічних реакцій можна виявити високі титри антитіл до збудника. Так, траншейна гарячка може бути діагностована серологічно шляхом визначення титрів антитіл до *B. quintana* за допомогою непрямого флуоресцентного аналізу (*IFA*) або твердофазного імуноферментного аналізу (*ELISA*). Використовуючи серологію, гострі інфекції можна диференціювати від хронічних інфекцій на основі більш високого рівня антитіл до *Bartonella* у пацієнтів з гострими інфекціями з титрами більше 1 : 256. Було зафіксовано, що серологія є найбільш чутливою у випадках ендокардиту (Zeaiter Z. et al., 2003).

Посіви на культурі клітин або на первинних культурах клітин крові рідко бувають позитивними (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Виключають малярію, яка спричинюється паразитом *Plasmodium*, який передається самками комара *Anopheles*, призводить до характерних циклічних гарячок. Існує п'ять видів *Plasmodium*: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae* і *Plasmodium knowlesi*. Симптоми можуть бути схожі на окопну гарячку, наприклад, головний біль, нездужання, слабкість, шлунково-кишкові розлади та болі в м'язах. Однак у важких випадках можуть бути характерні риси, включно з жовтяницею, сплутаністю свідомості, судомами та темною сечею. Золотим стандартом діагностики малярії є мікроскопічна оцінка товстих і тонких мазків зразка крові, забарвлених за Гімзою (Buck E., Finnigan N.A., 2023). *Висипний тиф* спричинює *Rickettsia prowazekii* та *Rickettsia typhi*. Симптоми включають гарячку, остуду, м'язові болі та висип. За зворотної гарячки пацієнти зазвичай мають симптоми рецидивної гарячки, остуди та нездужання. Ця хвороба спричинена спірохетою *Borrelia recurrentis*, і діагноз можна поставити з дослідженням мазків крові, забарвлених за Гімза, серологічного аналізу або ПЛР. Безжовтяничний прояв *лептоспірозу* може мати схожі симптоми з окопною гарячкою, такі як головний біль, кашель, висип без свербежу, гарячка, остуда, біль у м'язах, анорексія та діарея. Жовтяниця, також відома як хвороба Вейля, може проявлятися нирковою недостатністю, жовтяницею, крововиливами й респіраторним дистресом. Це захворювання слід розглядати та діагностувати за допомогою спеціального посіву або мікроскопічного тесту аглютинації (Wang S., Dunn N., 2024). Початкові симптоми гарячки Скелястих гір (*RMSF*) характеризуються гарячкою, головними болями та висипами, які зазвичай є петехіальними, але також можуть бути макулопапульозними. Диференційною ознакою від траншейної гарячки є прогресування висипу, який зазвичай поширюється від кінцівок до тулуба. Інші симптоми можуть включати лімфаденопатію та зміни в роботі центральної нервової системи, головним чином сплутаність свідомості або ригідність м'язів в

ділянці потилиці, міалгію та артралгію, гепатит, шлунково-кишкові розлади та серцево-судинну нестабільність. *RMSF* діагностується за допомогою серологічного визначення імуноглобуліну *M* (*IgM*) та імуноглобуліну *G* (*IgG*) (Okorji O. et al., 2024).

Лікування. Загалом рекомендоване лікування залежить від стану пацієнта та супутніх захворювань. За гострих або хронічних інфекцій без ендокардиту рекомендується пероральний доксициклін у дозі 100 мг або 200 мг один раз на день протягом чотирьох тижнів у поєднанні з гентаміцином 3 мг/кг внутрішньовенно один раз на день протягом перших 14 днів. Якщо гентаміцин не є варіантом через доступність, алергію чи інші протипоказання, можна використовувати рифампіцин у дозі 300 мг двічі на добу протягом перших 14 днів. Це лікування було детально описано в рандомізованому відкритому дослідженні, проведеному Foucault et al., де повна ерадикація була відзначена за протоколом аналізу у декількох пацієнтів (Foucault C. et al., 2003; Rolain J.M. et al., 2004).

Необхідно ретельно контролювати рівень гентаміцину, особливо у пацієнтів з порушенням функції нирок. Пацієнтів із хронічною окопною гарячкою слід обстежувати за допомогою ехокардіографії, щоб визначити можливий ендокардит, оскільки це призведе до тривалого курсу антибіотикотерапії.

Цефтриаксон 2 г/добу в/в протягом 6 тижнів плюс гентаміцин 3 мг/кг/добу в/в протягом 2 тижнів плюс доксициклін 2×100 мг/добу п/о протягом 6 тижнів. Інфіковані клапани слід видалити хірургічним шляхом (Bauerfeind R. et al., 2015).

БАРТОНЕЛЬОЗНІ ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ОСЛАБЛЕНИМ ІМУНІТЕТОМ

Етіологія. Більшість інфекцій роду *Bartonella* у пацієнтів з ослабленим імунітетом спричинені *B. henselae* та *B. quintana*. На відміну від імунокомпетентних господарів, у яких зазвичай розвиваються більш легкі захворювання, такі як хвороба котятих подряпин та окопна гарячка, пацієнти з ослабленим імунітетом, у тому числі ті, хто живе з ВІЛ/СНІДом і пацієнти після трансплантації, мають більше шансів на розвиток інших і важких захворювань, які загрожують життю. Крім згаданих двох збудників, інші види (*B. elizabethae*, *B. vinsonii* subspp. *berkoffii* та *arupensis*, *B. washoensis*) виявляються нечасто. У пацієнтів з дефектами клітинного імунітету можуть спостерігатися специфічні патології, тобто бацилярний ангіоматоз і пеліоз печінки, а також остеомієліт і ендокардит. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів хвороба починається повільно із загального нездужання, дифузних болів, втоми, головного болю, втрати маси тіла, гепатомегалії та періодичних гарячкових періодів з періодичним підвищенням температури (Fournier P.E. et al., 2001; Koehler J.E. et al., 2003; Mosepele M. et al., 2012; Bauerfeind R. et al., 2015).

Епідеміологічні особливості. Нині отримані докази присутності бартонел, за регіонарної лімфаденопатії, неспецифічних гарячкових захворювань, гранулематозних уражень печінки, міокардиту, неврологічних станів, очних розладів (наприклад, нейроретиніт). В спеціальній літературі також була описана безсимптомна бактеріємія у здорових донорів крові (CFSPH, 2023).

Кожен з основних видів *Bartonella*, пов'язаних із захворюваннями людини, має унікальну епідеміологію. У той час як переважна більшість видів *Bartonella*

мають ідентифікований зоонозний резервуар, такий як одомашнені тварини та сільськогосподарські тварини, тваринний резервуар як для *B. quintana*, так і для *B. bacilliformis* ще не ідентифікований. У той час як *B. bacilliformis* передається піщаною мухою, а основним переносником *B. quintana* є людська воша, *B. quintana* також виявлено в блохах гризунів, включаючи щурячих бліх, і, таким чином, висунуто гіпотезу щодо потенційного переносника (Bown K.J. et al., 2004; Marié J.L. et al., 2006; Mosepele M. et al., 2012).

B. henselae зустрічається в усьому світі. Це зооноз, який передається від природного резервуару, котів (*Felis catus*), зазвичай через котячі подряпини або укуси, рідше переносником, таким як котячі блохи (*Ctenocephalides felis*) або кліщі (Chomel B.V. et al., 2004). Перехресні серологічні дослідження показали 81% серопозитивності серед котів у різних регіонах світу. Бактеріємія переважно зустрічається у котів віком до 1 року (Chomel B.V. et al., 1995). Людина і собака – випадкові господарі (Mosepele M. et al., 2012).

Незважаючи на те, що *B. quintana* зустрічається в усьому світі, з покращенням санітарії та умов життя, захворювання, спричинені ним, різко зменшилися і нині виникають переважно у вигляді невеликих епідемій в умовах, що характеризуються скупченістю та поганими санітарними умовами.

Людина, ймовірно, є природним резервуаром *B. quintana*, який поширюється людськими вошами (*Pediculus humanis corporis*) (Chomel B.V. et al., 2004). Екскременти інфікованих вошей на шкірі людини спричиняють свербіж, а руйнування шкіри, яке є наслідком розчісування, забезпечує інвазивний шлях *B. quintana* (Raoult D., Roux V., 1999). Дикі гризуни також визначені як потенційні резервуари (Bown K.J. et al., 2004; Marié J.L. et al., 2006; Mosepele M. et al., 2012).

B. bacilliformis є ендемічним у гірських районах Перу, Колумбії та Еквадору (Maguina C., Gotuzzo E., 2000). Переносить його піщанка *Lutzomyia*, але тваринний резервуар ще не визначено.

Імунологічні особливості та патогенез. Незважаючи на широкі знання про хворобливі синдроми, спричинені різними видами *Bartonella* у людей, мало відомо про механізми гуморального та клітинного імунітету, залучені до встановлення та персистування *Bartonella* у людей. Експериментальні дослідження з використанням інокуляції *B. tribocorum* на моделі імунокомпетентних шурів показали, що за короткою бактеріємією після інокуляції йде 3–5-денне вікно без бактеріємії перед відновленням стійкої внутрішньоеритроцитарної бактеріємії, яка триває 8–11 тижнів (Koesling J. et al., 2001). Ця модель підкреслює можливе існування сховища, де початкова інфекція встановлюється до прояву латентної внутрішньоеритроцитарної інфекції. Наразі три таких потенційних місця-сховища включають (I) позаклітинний матрикс, де може бути досягнута висока локальна бактеріальна реплікація після початкової інфекції (Koesling J. et al., 2001) де (II) стовбурові клітини кісткового мозку, такі як еритроїдні клітини-попередники, та клітини CD_{34}^{+} у кістковому мозку можуть бути інфікованими з подальшим вивільненням інфікованих еритроцитів у кровотік (Fuhrmann O. et al., 2001) або ендотеліальні клітини-попередники, які також можуть інфікуватися в кістковому мозку до їх мобілізації в кровообіг для відновлення ендотелію (Salvatore P. et al., 2008), і, нарешті, (III) зрілі ендотеліальні клітини (Dehio C., 2001).

В разі бацилярного ангіоматозу бартонели проникають в ендотеліальні клітини та індукують ангіогенез у шкірі та підшкірній клітковині, рідше у слизових оболонках та кишечнику, внутрішніх органах, таких як печінка, селезінка, мозок, легені, а також у кістках. На шкірі та підшкірній клітковині виявляються поодинокі або численні (>100) вузлики кольору шкіри або світло-/темно-червоного кольору, які можуть перетворюватися у виразку, з якої виділяється серозна або кров'яниста рідина або утворювати кірки. Регіонарні лімфатичні вузли збільшені. Уражені ділянки можуть сильно кровоточити в результаті травмувань. Бацилярний пеліоз характеризується мікроскопічними до міліметрових кіст (наповнених кров'ю) в печінці, рідше в селезінці та лімфатичних вузлах, які можуть рясно кровоточити. Частина нервово-психічних проблем у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, таких як хронічний або гострий менінгоенцефаліт і прогресуюча деменція, може бути пов'язана з інфекціями бартонельозного походження (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. У пацієнтів з ослабленим імунітетом серологічна діагностика ненадійна, безпосередня візуалізація збудників у тканинах за допомогою фарбування за Вортін-Старі неспецифічна і складна для інтерпретації. Найкращим методом діагностики у випадках бацилярного ангіоматозу та пеліозу печінки є ПЛР (чутливість методу 50–100%). Методи культивування гомогенатів на твердих середовищах, у поєднанні з клітинними лініями, потребують тривалої інкубації (від 7 до 10 днів) і є малочутливими (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Потрібно диференціювати бартонельозний ендокардит від ендокардитів іншої етіології (наприклад, *Coxiella burnetii*) та хвороб, які можуть спричинювати енцефалопатію (*BLL*, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*)(Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Також рекомендується пероральний прийом кларитроміцину 2 × 500 мг/добу або азитроміцину 250 мг/добу, або ципрофіксацину 500–700 мг/добу, або доксицикліну 2 × 100 мг/добу; у тяжких випадках доксициклін 2 × 100 мг/добу п/о у поєднанні з рифампіцином 2 × 300 мг/добу, кожен протягом 8 тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015).

БОРЕЛІОЗИ

Першочергове значення для людини мають бореліоз Лайма та рецидивна гарячка. Кілька видів борелій, що зустрічаються у тварин, досі не були визначені як збудники інфекційних захворювань у людей, наприклад, *B. anserina* (в усьому світі виявляють у гусей, качок, курей, індиків), *B. coriacea* (причина мертвонароджень у північно-американської великої рогатої худоби), *B. latyschewii* (у рептилій в Ірані та Центральній Азії), а також *B. theileri* (збудник бореліозу великої рогатої худоби та коней у Південній Африці та Австралії).

БОРЕЛІОЗ ЛАЙМА

Лайм-бореліоз – це кліщовий зооноз, що спричинюється *B. burgdorferi sensu lato*, проявляється у людей і тварин різними дерматологічними, ревматологічними, неврологічними і кардіологічними симптомами.

Історична довідка. Свою назву хвороба отримала від міста Лайм у штаті Коннектикут, де вона вперше була виявлена у 1970-х роках у вигляді ураження суглобів у підлітків, яке спочатку було діагностовано як ювенільний ревматоїдний артрит. У 1977 році дослідники Єльського університету назвали цю хворобу “артритом Лайма”. У 1979 р. назву було змінено на “хворобу Лайма”, з’ясувалось, що неврологічні симптоми та сильна втома були пов’язані з цим захворюванням. Етіологічний агент був ідентифікований Віллі Бургдорфером у 1982 році. Основним переносником кліщів у Сполучених Штатах є *Ixodes scapularis*, потім *I. pacificus*; в Європі більшість випадків передається *I. ricinus*, потім ідуть кліщі *I. persulcatus*. Після відкриття збудника визнано, що штами *B. burgdorferi* в Європі були більш гетерогенними, ніж штами виявлені в Північній Америці. Тоді *B. burgdorferi sensu lato* було класифіковано на 3 основні геновиди. Спочатку виявлений геновид був названий *B. burgdorferi sensu stricto*. Другий геновид отримав назву *Borrelia garinii sp. nov.*, а третій був названий *Borrelia afzelii sp. nov.* Згодом таксономію родини *Borreliaceae* (і роду *Borrelia*) було переглянуто й їх розподілили на 2 основні роди, *Borrelia* та *Borrelia* (Barbour A.G., Gupta R.S., 2021). Спірохети, які спричинюють рецидивну гарячку, зберегли назву роду *Borrelia*, а спірохети, які спричинюють хворобу Лайма, були перейменовані на *Borrelia* (згодом – борелії Лайма). Однак ці зміни пізніше були оскаржені (Margos G. et al., 2020).

Бореліоз Лайма є найпоширенішою трансмісивною хворобою в Європі і США. Приблизно 476 000 випадків діагностується та піддається лікуванню щороку у США та більше 200 000 випадків на рік у Західній Європі. Більшість інфекцій людини спричинені трьома геновидами: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* і *B. garinii*. Серед них *B. burgdorferi sensu stricto* є провідним збудником хвороби Лайма в Північній Америці. У Європі та Азії, крім *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii* як збудників, виявляють інші споріднені види пов’язані з хворобою Лайма (Steere A.C., 2001; Bauerfeind R. et al., 2015; Steere A.C. et al., 2016; Stanek G., Strle F., 2018; Kugeler K.J. et al., 2021; Marques A.R. et al., 2021; Bedi J.S. et al., 2022).

Етіологія. Мікроорганізм зазвичай циркулює серед дрібних ссавців і птахів, де він передається численними шляхами різним видам іксодових кліщів. *Ixodes*

scapularis (чорноногий або оленячий кліщ) вважається основним переносником у Сполучених Штатах, тоді як *I. ricinus* та *I. persulcatus* є основними переносниками в Європі та Азії, відповідно. Важливим резервуаром збудника є миші, землерийки та інші ссавці й різні види птахів. Дорослі кліщі переважно харчуються на оленях, які мають імунітет до *B. burgdorferi*, але відіграють важливу роль в екології захворювань, переносючи кліщів і підтримуючи їх популяцію (Nelson C.A. et al., 2015).

Спірохети, виділені від основного переносника, тобто іксодових кліщів (*Ixodes spp.*) та від хворих на Лайм-бореліоз, належать до роду *Borrelia*. Вони грамнегативні і мають типову спірохетну будову з протоплазматичним циліндром, оточеним міжклітинною мембраною і пептидоглікановою стінкою. Протоплазма містить лінійну хромосому та багато лінійних і кільцевих плазмід. Джгутики у різній кількості (від 7 до 11 у *B. burgdorferi*; від 15 до 30 у *B. recurrentis*) беруть початок на кінцях протоплазматичного циліндра і оточені зовнішньою мембраною. Таким чином, це ендоефіагели, які зумовлюють спіральну форму та гвинтоподібну рухливість. Зовнішня мембрана містить імуногенні білки, які використовуються в діагностичних тестах.

Спірохети Лайм-бореліозу утворюють комплекс (*B. burgdorferi s.l.*), який нині містить 37 названих генотипів (див. www.bacterio.net). У межах цього комплексу *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* та *B. afzelii* є найбільш важливими патогенами людини. Всі ізоляти з США належать до *B. burgdorferi s.s.*, в той час як в Європі були виділені всі три види, хоча більшість з них належать до двох останніх видів. Ці епідеміологічні відмінності можуть пояснювати регіональні відмінності в клінічній симптоматиці. Чи можуть інші борелії, окрім тих, що згадані в таблицях 2 і 3, інфікувати людину, не встановлено (Bauerfeind R. et al., 2015).

Таблиця 2 – Види *Borrellia* медичного та ветеринарного значення, що зустрічається в Північній Америці (Straubinger R.K. et al., 2011).

Види	Вектор	Резервуар	Поширення	Хвороба	Господарі
<i>B. burgdorferi s.s.</i> ***	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. pacificus</i>	Миші, дрібні гризуни, зайці	Пн. Америка	Лайм-бореліоз	Людина, собака, кіт (кінь, велика рогата худоба)
<i>B. andersonii</i>	<i>I. dentatus</i> , <i>I. scapularis</i>	Не відомо	Пн. Америка	Невідомо	(Люди)
<i>B. bissettii</i>	<i>I. spinipalpus</i> , <i>I. pacificus</i>	Миші, птахи, кролі	Пн. Америка	Лайм-бореліоз (мігруюча еритема, лімфоцитоз)	Люди

Примітка: *** *s.s.*, в суворому сенсі.

Таблиця 3 – Види *Borrellia* медичного та ветеринарного значення, що зустрічається в Європі та Азії (Straubinger R.K. et al., 2011).

Види	Вектор	Резервуар	Поширення	Хвороба	Господарі
<i>B. burgdorferi</i> <i>s.s.</i> ****	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Миші, інші гризуни, зайцеподібні	Європа, Японія	<i>Lyme borreliosis</i>	Людина, собака, кіт (кінь, велика рогата худоба)
<i>B. garinii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Миші, дрібні ссавці, птахи	Європа, Азія	<i>Lyme borreliosis</i>	Людина, собака, (кіт, кінь, велика рогата худоба)
<i>B. afzelii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Миші, дрібні ссавці, зайцеподібні	Європа, Азія	<i>Lyme borreliosis</i>	Людина (собака, велика рогата худоба, кіт, кінь)
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Миші, дрібні ссавці, зайцеподібні, птахи	Європа, Азія	<i>Lyme borreliosis</i> (?)	Людина
<i>B. spielmanii</i>	<i>I. ricinus</i>	Соня, їжак	Європа, Азія	Ураження шкіри (?), васкуліт (?)	Людина
<i>B. lusitaniae</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. columnea</i>	Миші, ящірки	Європа, Японія	Ураження шкіри (?)	Людина
<i>B. bissettii</i>	<i>I. ricinus</i>	Миші, птахи, кролі	Європа (Словенія)	Лайм-бореліоз (мігруюча еритема, лімфоцитоз)	Людина
<i>B. japonica</i>	<i>I. ovatus</i> , <i>I. persulcatus</i>	Миші, птахи	Японія	Невідомо	Людина, собака
<i>B. tanukii</i>	<i>I. tanuki</i> , <i>I. ovatus</i>	Невідомо	Європа, Азія (Японія)	Невідомо	Собака, кіт
<i>B. turdi</i>	<i>I. turdus</i>	Невідомо	Азія (Японія)	Невідомо	Собака, кіт
<i>B. sinica</i>	<i>I. ovatus</i>	Невідомо	Азія (Китай)	Невідомо	Невідомо

Примітка: *s.s.*, в суворому сенсі.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Виникнення хвороби Лайма пояснюється відновленням популяції оленів, які не є компетентними господарями, однак вони є важливими репродуктивними господарями для дорослих кліщів *B. burgdorferi* (Barbour A.G., Fish D., 1993). Вважається, що збільшення чисельності оленів на початку двадцятого століття дозволило популяції кліщів зростати та поширюватися з невеликих залишкових популяцій, і це, ймовірно, значно сприяло початковому зростанню випадків хвороби Лайма (Levi T. et al., 2012). Вважалося, що хвороба Лайма на північному сході Сполучених Штатів у 1970 році була спричинена розширеною популяцією кліщів. Також це пов'язувалося із лісовідновленням та розширенням популяції оленів, як основного господаря, який забезпечує життєвий цикл кліщів. Крім того, інші фактори, такі як зміна клімату, зміна моделей землекористування та відносна чисельність і розподіл господарів резервуарів, дозволяють продовження географічного поширення кліща-переносника (Steere A.C., 2001). Більшість випадків хвороби Лайма в Сполучених Штатах спостерігаються в регіонах Середньої Атлантики, Північного Сходу та Верхнього Середнього Заходу. *B. burgdorferi s.s.*, який також зустрічається в Європі, спричинює більшість інфекцій людей у Сполучених Штатах; нещодавно визнаний вид *B. mayonii* (існування якого в Європі невідомо) є нечастою причиною захворювань людей у регіоні Верхнього Середнього Заходу Сполучених Штатів. Захворюваність на хворобу Лайма в Європі найвища в скандинавських і балтійських країнах на півночі Європи та в Австрії, Чехії, Німеччині та Словенії в центральній Європі. *B. afzelii* та *B. garinii* є геновидами, які здебільшого виявляються у кліщів *I. ricinus* та *I. persulcatus* і викликають більшість випадків хвороби Лайма в Європі (Steere A.C. et al., 2016; Stanek G., Strle F., 2018). Жоден геновид із зазначених не був виявлений у Сполучених Штатах. Передача *B. burgdorferi s.s.* кліщами *I. scapularis* або *I. pacificus* дуже рідко відбувається протягом перших 36 годин після

прикріплення кліща; навпаки, передача *B. afzelii* кліщами *I. ricinus* може відбуватися протягом 24 годин (Eisen L., 2018).

Лайм-бореліоз виявлений у всій Північній півкулі. Захворюваність у Центральній Європі оцінюється від 60 до 130 випадків на 100 000 жителів на рік, наприклад, від 40 000 до 90 000 нових випадків на рік у Німеччині. Рання стадія (мігруюча еритема) здебільшого спостерігається влітку, з піком у червні/липні. Через кілька тижнів або місяців, з піком у жовтні, з'являються неврологічні та серцеві симптоми. Пізня стадія з хронічними ураженнями шкіри та суглобів і неврологічними симптомами проявляється через 2–3 роки після інфікування.

Найбільш важливими резервуарами збудника є дикі гризуни, зокрема, лісові та жовтошийні миші, полівки та їжаки, кишечник яких не сприйнятливий до борелій (на відміну від них, кишечник домашніх тварин та оленів здатен лізувати борелії). Основними переносниками *B. burgdorferi s.l.* є різні іксодові кліщі, які живляться протягом кількох днів: у Європі – *I. ricinus*; у США – *I. scapularis* (син. *I. dammini*) та *I. pacificus*; в Азії – переважно *I. persulcatus*. У Центральній Європі рівень зараженості *I. ricinus* *B. burgdorferi s.l.* може досягати 42%, причому зараженими можуть бути всі стадії (1% личинок, 10% німф та 20% імаго). Для *I. hexagonus* (їжакового кліща) рівень зараженості досягав 12%. У штаті Коннектикут заражені від 10 до 50% німф та імаго *I. scapularis*. Ризик передачі борелій людині на заході США набагато нижчий (1–3%), оскільки лише незначна частина кліщів паразитує на гризунах, а основним проміжним господарем є ящірки, які не сприйнятливі до інфекції. Тим не менш, кліщ може сприяти поширенню хвороби, оскільки його можна знайти у багатьох диких і домашніх тварин, включно з птахами. У цьому випадку кліщ може передавати інфекцію птахам.

Виникнення Лайм-бореліозу у людей тісно пов'язане з зараженням кліщами. Кліщі віддають перевагу вологим місцям: низькорослі листяні ліси, луки, прилеглі до річок, парки та лісосмуги. У групі особливого ризику – лісники, туристи, які сплять у наметах, пішоходи, люди, діяльність яких пов'язана з діяльністю на свіжому повітрі (садівництво на присадибних ділянках, тощо) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Передача. Чи можуть інші кровосисні комахи, такі як оленячі гедзі (*Stomoxys calcitrans*) або кінські гедзі (*Tabanidae*), переносити борелії, не з'ясовано, але, ймовірно, це може бути пов'язано з незначним епідеміологічним значенням. Можливе одночасне інфікування людей *Babesia spp.* або *Ehrlichia spp.* і це слід враховувати (Bauerfeind R. et al., 2015).

Життєвий цикл *I. scapularis* зазвичай триває 2 роки, протягом яких кліщ тричі харчується кров'ю, по одному разу як личинка, німфа та імаго. Види кліщів-переносників можуть відрізнятися в різних регіонах. *B. burgdorferi s.l.*, мешкає в середній кишці кліща, експресує зовнішній поверхневий білок A (*OspA*), який опосередковує зв'язування з епітелієм середньої кишки кліща. Коли кліщ починає харчуватися на господарі, більшість борелій перестають експресувати *OspA* за високої температури й починають експресувати *OspC*. Ці процеси дозволяють бореліям вийти з середньої кишки, поширитися через гемолімфу і проникнути в слинні залози.

Потім через інфіковану слину вони потрапляють у рану після укусу. Протягом перших годин після присмокування кліща ризик інфікування є мінімальним, але зростає через 36 годин. Проспективні дослідження оцінюють ризик інфікування після будь-якого укусу кліща від 4 до 8%. Ризик після укусу кліща, інфікованого бореліями, становить 23% (Levi T. et al., 2012). Кліщі є неінфікованими, коли виходять з яєць; вони заражаються *B. burgdorferi*, живлячись на інфікованих резервуарних господарях, переважно мишах, землерийках, інших дрібних ссавцях та різних видах птахів. Чисельність дрібних ссавців вважається ключовим фактором, що визначає щільність інфікованих німф. Інфіковані кліщі можуть передавати збудника під час подальшого живлення на нових господарях, тим самим увічнюючи природний цикл. Кліщі живляться переважно на оленях, які підтримують їх цикл, але не цикл спірохет (вони не є резервуаром інфекції). Ці господарі забезпечують кліщів щедрим запасом їжі (наприклад, кров'ю), що дозволяє останнім виживати, розмножуватися та інфікувати людей. На відміну від резервуарних господарів, люди є випадковими або тупиковими господарями, які не підтримують велику кількість спірохет у своїх тканинах. Передача збудника найбільш вірогідна на стадії німфи, оскільки німфи є численними навесні та на початку літа, вони доволі дрібні й їх важко виявити неозброєним оком (рис. 2).

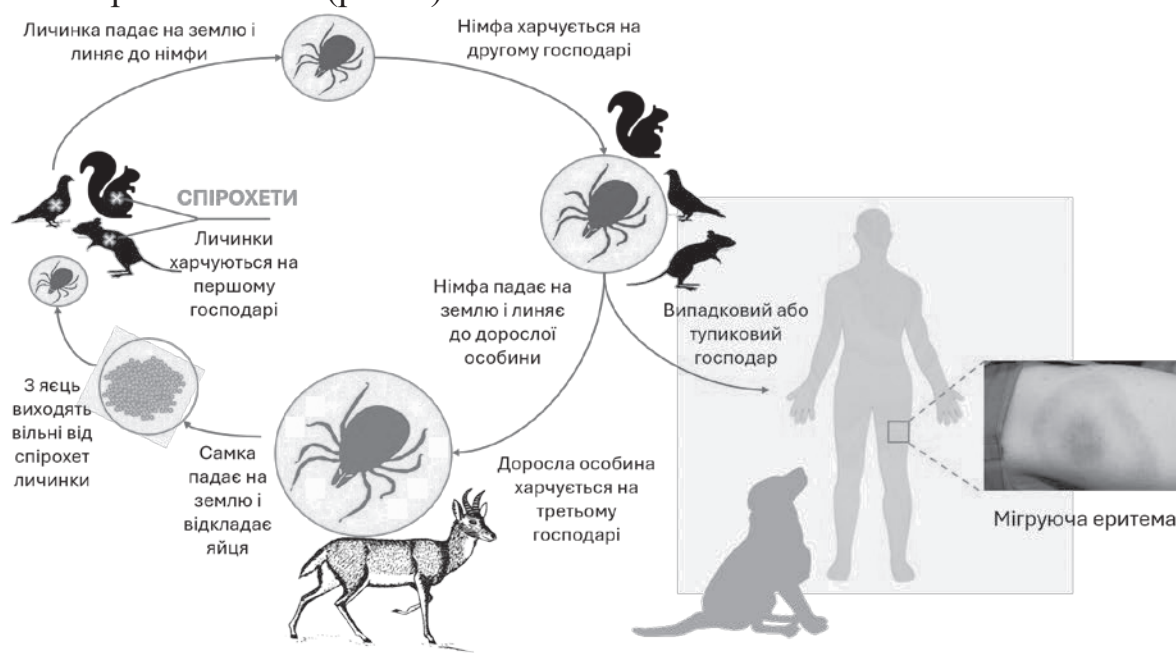


Рис. 2 – Шляхи поширення збудника.

Відповідно, пік захворюваності людей припадає на весняні та літні місяці. Дослідження передачі *B. burgdorferi* людям узгоджуються з дослідженнями на тваринах вказуючи на те, що передача від інфікованих німфальних кліщів, як правило, відбувається лише через 36–48 годин після прикріплення-присмокування, а передача від дорослих кліщів відбувається через ще довш тривалий період (≥ 48 годин) (Bamm V.V. et al., 2019).

Різноманітність видів *Borrelia*, що спричиняють інфікування людини, є більшою в Європі; 2 види *B. burgdorferi* s.l., разом спричиняють більшість інфекцій в Європі, *B. afzelii* та *B. garinii*, не зустрічаються на території

Сполучених Штатах, де більшість інфекцій спричиняє *B. burgdorferi sensu stricto*. Відмінності штамів, також пояснюють деякі відмінності в клінічних проявах хвороби Лайма, які можуть бути як незначними, так і суттєвими (Marques A.R. et al., 2021).

Іксові кліщі можуть переносити декілька збудників, а один укус кліща може призводити до передачі більше 2 збудників інфекцій. Збудники, які можуть передаватися кліщами *I. scapularis* людині, включають *B. burgdorferi s.s.*, *B. mayonii*, *B. miyamotoi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti*, *Ehrlichia muris eauclairensis* та підтип вірусу оленячого кліща *Powassan* (Nelder M.P. et al., 2016). Частота ко-інфекцій залежить від поширеності збудників інфекцій у кліщах, яка варіює в різних географічних регіонах. Наприклад, у Сполучених Штатах *A. phagocytophilum* і *B. microti* є переважними коінфекціями у пацієнтів з хворобою Лайма (CDC, 2020). На північному сході США біля 11% пацієнтів, інфікованих *B. miyamotoi*, спірохетою рецидивної гарячки, коінфіковані *B. burgdorferi s.s.*; слід зазначити, що інфекції *B. miyamotoi* самі по собі можуть спричинювати позитивні результати тестів першого рівня на хворобу Лайма, що потенційно призводить до діагностичної плутанини. Енцефаліт, спричинений вірусом оленячого кліща, зустрічається відносно рідко, але випадки можуть зростати. В Європі, крім борелій Лайма, кліщі *I. ricinus* можуть передавати вірус кліщового енцефаліту, *A. phagocytophilum*, види бактерій роду *Rickettsia*, *B. miyamotoi* та найпростіших *Babesia*. Вірус кліщового енцефаліту добре відомий як причина ко-інфекції у пацієнтів з хворобою Лайма в Європі (Velušček M. et al., 2019).

Статистичні дані щодо реєстрації серед населення хвороби Лайма вказують на значну поширеність та актуальність цього захворювання для України. Хоча для хвороби характерна сезонність, оскільки збудник передається через укуси іксових кліщів, впродовж 2014 – 2023 рр. на території нашої держави офіційно зареєстровано аж 30587 випадків серед населення. В цьому разі, аналіз статистичних даних по роках не вказує на покращення епідемічної ситуації, що може бути наслідком змін клімату та глобального потепління, внаслідок якого ареал кліщів розширюється та подовжується сезонний період активності. Так, за період 2014 – 2017 рр. (за 4 роки) діагноз на хворобу Лайма було встановлено у 1686 людей (3,72 на 100 тис. населення), у 3417 людей (7,55 на 100 тис.), у 2758 людей (6,45 на 100 тис.) та у 3955 людей (9,29 на 100 тис.), відповідно. Впродовж наступних двох років кількість хворих зросла до 5419 (12,78 на 100 тис.) та 4482 (10,62 на 100 тис.), а у 2020 – 2021 рр. – вона знизилася до приблизно 2500 хворих на рік. У 2023 та 2024 рр. знову відмічався зріст реєстрації позитивних випадків до 3875 (9,36 на 100 тис.) та 4911 (11,98 на 100 тис.), відповідно.

Аналіз даних по областях вказує на те, що хвороба Лайма реєструється серед населення всіх областей України, проте спостерігається чіткий тренд її превалювання у центральних та східних регіонах нашої держави. Так, найбільша кількість позитивних випадків впродовж десятилітнього періоду була зареєстрована у людей із Київської (3707) та Черкаської областей (2751). В межах 2000 випадків захворювання реєструвалося у Дніпропетровській, Полтавській, Сумській та Харківській областях. У той же час, лише у двох західних регіонах виявлялася значна кількість позитивів – Львівська (2177) та Тернопільська (1544).

Патогенез. У людини інфікування починається з місця укусу кліща, яке може бути відмежоване еритемою, мігруючою еритемою (ЕМ) або висипом. ЕМ або висип, який називають “бичаче око”, як правило, супроводжується грипоподібними симптомами. Спірохети мігрують з вогнища ураження через судинну та лімфатичну системи і можуть проникати в дистальні ділянки, зумовлюючи ураження в шкірі, суглобах, серці, нервовій системі, ендокринних залозах і шлунково-кишковому тракті.

Хворобу Лайма також називають “великим імітатором”, оскільки вона може спричинювати виснажливі захворювання, які імітують різні стани, такі як розсіяний склероз і рак. Прояв хвороби може значно відрізнятися у пацієнтів з різних географічних регіонів (Bamm V.V. et al., 2019).

Існує три стадії інфекції *B. burgdorferi*: рання локалізована, рання дисемінована і пізня дисемінована. Симптоми хвороби Лайма можна вважати переважно зумовленими вродженою та адаптивною імунною відповіддю організму господаря на інфекцію. Наприклад, рання хвороба Лайма характеризується високим рівнем імунних медіаторів, які можуть бути корисними для очищення від інфекції, але також можуть спричинювати такі симптоми, як гарячка та нездужання. У пацієнтів з тривалими та стійкими симптомами імунна відповідь організму може бути порушена через запальні або вторинні аутоімунні шляхи або неспецифічну імунну активацію. Інші системи, такі як центральні нейронні шляхи та мережі, також можуть бути порушені і мати значний вплив на симптоматику (Aguero-Rosenfeld M.E. et al., 2005; Bamm V.V. et al., 2019). Імунологічні процеси та генетична схильність також відіграють важливу роль у патогенезі захворювання.

Клінічні ознаки. За аналогією з інфекцією *Treponema pallidum*, клінічний перебіг Лайм-бореліозу поділяється на три стадії. Стадія 1 – рання локалізація інфекції; стадія 2 – рання дисемінація; стадія 3 – персистувальна інфекція (пізня дисемінація).

Стадія 1: після укусу інфікованого кліща, *B. burgdorferi* відцентрово поширюється в шкірі, яка після інкубаційного періоду від декількох днів до >1 місяця реагує у 60–80% пацієнтів типовою мігруючою еритемою, що іноді супроводжується гарячкою та регіональною лімфаденопатією. Зазвичай еритема розвивається повільно з невеликої червоної папули і поширюється протягом декількох днів або тижнів на більші площі з центральним згасанням. Однак, не завжди еритема зникає, й іноді спостерігаються кокардоподібні форми. Значно рідше зустрічається лімфоцитоматоз – безболісний синьо-червоний вузол або бляшка, який у дітей здебільшого з’являється на мочках вух або мошонці, а у дорослих – у ділянці сосків (Wormser G.P. et al., 2006).

Стадія 2: через 3–5 тижнів після укусу кліща борелії поширюються через кровотік і, можливо, через периферійні нерви, про що свідчать іпсилатеральна мігруюча еритема та центральні або периферійні нейропатії. Прояви дисемінації включають: – ознаки генералізованої інфекції, такі як нездужання, втома, слабкість, міалгії, артралгії; – гарячка (рідко) та нічна пітливість; – численні мігруючі еритеми або дисеміновані лімфоцитоматози (рідко в Європі, переважно в Америці); – періодичний біль у суглобах (рецидивні артрити великого суглоба є ознакою пізньої дисемінованої інфекції), сухожилках, м’язах або кістках, що

триває кілька годин; – ознаки раннього нейробореліозу приблизно у 5% випадків симптоматичних інфекцій. Після інкубаційного періоду від 4 до 7 тижнів у дітей розвивається легкий асептичний менінгіт та/або периферійний неврит черепних нервів, переважно лицьового нерва. У дорослих типовими є менінгорадикулоневрит (Баннварт) та/або парез черепних нервів. Симптоми починаються з нападів пекучого, колючого корінцевого болю, який погано піддається знеболюванню. Через один-чотири тижні більшість пацієнтів відчують рухові або чутливі порушення, особливо черепних нервів; розвивається кардіопатія. В разі ураження провідної системи можуть виникати тахіаритмії та атріовентрикулярні (AV) блокади 2-го або 3-го ступеня. Також описані кардіоміопатії та ендокардити.

Стадія 3: характеризується наявністю борелій в органах, в першу чергу в колагеновій сполучній тканині шкіри та суглобів. Пізні неврологічні симптоми хвороби Лайма можуть включати периферійну нейропатію, енцефалопатію або енцефаломієліт. Хронічний Лайм-бореліоз із ураженням суглобів характеризується стійким набряком суглоба або рецидивними епізодами запалення.

Хронічний атрофічний акродерматит (ХАА) – це хронічне прогресуюче фіброзне захворювання шкіри, яке зазвичай виникає через кілька років після первинного інфікування. Руки й ноги стають набряклими та набувають синьо-червоного забарвлення, зокрема над розгинальними поверхнями суглобів. Пізніше шкіра стає атрофічною, тонкою, як папір, і майже прозорою. Персистувальні ознаки часто поєднуються з полінейропатією.

Класичний артрит Лайма: суглобові симптоми починаються через роки після первинного зараження. Вони проявляються у вигляді моно- або олігоартриту великих суглобів (тазостегнових, колінних, гомілковостопних). Інфекція може “стрибати” з суглоба на суглоб, утворюючи випоти протягом декількох годин. Артрит може відступити спонтанно; в інших випадках *IL-1* та простагландини індукують синовіальну проліферацію та активують колагенази, що призводить до незворотного пошкодження хряща. Такі пацієнти мають антигени гістосумісності *Human Leukocyte Antigen (HLA) DR₂* і *HLA DR₄* приблизно втричі частіше, ніж здорові люди.

Хронічний Лайм-бореліоз: аксональна дегенерація периферійних нервів призводить до больової нейропатії та втрати чутливості. В Європі полінейропатія, як правило, пов’язана з акродерматитом; в США вона може виникати без акродерматиту.

Хронічний прогресуючий Лайм-енцефаломієліт: рідкісний і пов’язаний з ураженням центральної нервової системи. Залежно від локалізації уражених ділянок мозку, може спричинити хронічний прогресуючий енцефаломієліт, церебеліт, спастичні парепарези, атаксію, поперечну мієлопатію, паралічі черепно-мозкових нервів та психічні розлади (рідко – деменцію). Боррелії можуть персистувати в центральній нервовій системі (ЦНС), незважаючи на лікування антибіотиками. Симптоми можуть нагадувати ознаки розсіяного склерозу або нейросифілісу, але їх можна диференціювати за наявністю специфічних інтратекальних антитіл.

Поодинокі повідомлення про трансплацентарні інфекції з пошкодженням плоду були зустрінуті зі скептицизмом. Хоча гризуни та дикі тварини, схоже, хворіють лише на приховану форму бореліозу, коні та велика рогата худоба, можливо, також можуть хворіти на клінічну форму бореліозу. У собак спостерігалися рецидивні моно- або олігоартрити, гарячка і нездужання, а у бернських гірських собак і ретриверів – захворювання нирок, такі як гломерулонефрит і ниркова недостатність. Неврологічні та серцеві прояви зустрічаються рідко. Після інкубаційного періоду, який триває від 2 до 4 місяців зазвичай спостерігається від одного до п'яти загострень, кожне з яких триває від 2 до 5 днів. Одуження настає через 6–8 тижнів, хоча мікроорганізми можуть персистувати в різних тканинах. У коней також можуть спостерігатися різні симптоми, переважно рецидивний артрит, нейропатія та виразковий кератит. Останні були інтерпретовані як ознаки бореліозу, оскільки діагностичні тести були позитивними, але не могли бути відтворені в контрольованих експериментах. Виявлені у великої рогатої худоби ознаки артриту, міокардиту, пневмонії та мертвонародження були інтерпретовані як ознаки бореліозу (Bauerfeind R. et al., 2015).

Серед тварин хвороба Лайма може клінічно проявлятися у собак. Найпоширеніша клінічна ознака у собак – це артрит, який спричинює раптову кульгавість, біль та іноді набряк одного або декількох суглобів. Інші ознаки, які можуть спостерігатися, включають гарячку, відсутність апетиту, зневоднення, пригнічення і збільшення лімфатичних вузлів. У важких випадках інфекція може спричинити ниркову недостатність і смерть, хоча така важка форма не є поширеною у собак (Bedi J.S. et al., 2022).

Діагностика. Хоча історія укусів кліщів може дати цінну підказку, діагноз повинен ґрунтуватися на клінічних і серологічних результатах.

Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) та Німецьке товариство гігієни та мікробіологічних стандартів якості рекомендують поетапну діагностику. Перший тест – це ІФА з очищеними або рекомбінантними антигенами. У разі позитивного результату необхідний підтверджувальний тест, як правило, імуноблот, який дозволяє диференціювати *IgM* та *IgG*. В разі інфекції *B. burgdorferi s.l.* можна виявити багато імунологічно значимих білків, які розташовані на поверхні (*Osp*) і в самій клітині. Через кілька тижнів (перша стадія) після інфікування можна виявити антитіла класу *IgM* до перехресно реагуючого фіагеліну та до специфічного *OspC*. На другій стадії можна виявити антитіла до інших білків, наприклад, *VlsE* або *BmpA*, що експресуються *in vivo*. На третій стадії характерною є наявність антитіл до *p83/100*. Смуги імуноблоту повинні бути інтерпретовані відповідно до офіційних рекомендацій. Чутливість тестів на антитіла на 1 стадії становить 20–50%, на 2-й стадії – 70–90% (*IgM*); на 3-й стадії – майже 100% (*IgG*). Діагноз фіоридного Лайм-бореліозу, однак, може бути поставлений лише з урахуванням клінічних симптомів. Якщо лікування було успішним, серологічна реакція зменшиться, але це може тривати роками. Доказом нейробореліозу є виявлення інтратекальних антитіл. Позитивний індекс спинномозкової рідини (СМР)/сироватка може залишатися навіть після успішного лікування (Agüero-Rosenfeld M.E. et al., 2005).

Виділення збудника на селективних середовищах, таких як середовище Барбура-Штеннера-Келлі за температури 30–35°C, є складним і тривалим процесом. Виділення з крові є досить незвичним, а зі спинномозкової рідини вдається у 10–30% випадків. Оптимальною є біопсія шкіри (60–80% позитивних результатів). ПЛР була успішною в ряді випадків, з найкращою чутливістю під час виявлення компонентів збудника в суглобовій рідині (50–70%). Результат може залишатися позитивним, незважаючи на успішне лікування, але це не обов'язково означає, що бактерії є життєздатними (Steere A.C., 2001; Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. За диференційної діагностики мігруючої еритеми слід враховувати *кільцеподібну відцентрову еритему* (асоційовану з ревматичною гарячкою), *бешиху* (яка розвивається швидше і поширюється протягом декількох днів), *бешихове запалення* (пов'язане з професійним анамнезом, наприклад, у м'ясників) та *мультиформну ексудативну еритему*. Артрит також виникає за первинного хронічного поліартриту та як пара- або постінфекційне ускладнення інфекцій, спричинених *ієрсиніями*, *сальмонелами* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Своєчасна діагностика та належне лікування на ранніх стадіях хвороби Лайма мають важливе значення для запобігання серйозних ускладнень. Раннє лікування хвороби Лайма відповідними антибіотиками зазвичай призводить до повного одужання.

Терапія залежить від стадії та локалізації. Стадія 1: доксициклін 2 × 100 мг/добу п/о, або амоксицилін 3 × 500 мг/добу п/о, або цефуроксиму ацетил 2-3 × 500 мг/добу п/о протягом 2–3 тижнів; або азитроміцин перорально 500 мг/добу протягом 10 днів. Частота успіху >90%. Кардіопатія: АВ-блокада 1-го ступеня: лікування п/о, як на 1-й стадії; АВ-блокада 2-го та 3-го ступеня: цефтриаксон 2 г/добу в/в або пеніцилін G від 4 до 5 млн. МО/добу в/в протягом 2–3 тижнів. Артрит: доксициклін або амоксицилін, як зазначено вище, або цефтриаксон (або цефуроксим) чи пеніцилін G, як зазначено вище, але протягом 2–3 місяців. Акродерматит: доксициклін, як зазначено вище, протягом 1–2 місяців. Менінгіт та енцефаліт: цефтриаксон, як зазначено вище, або пеніцилін, як зазначено вище, протягом 2–4 тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015; Vamm V.V. et al., 2019).

Здебільшого ранні випадки хвороби Лайма можна вилікувати за допомогою відповідних антибіотиків; однак у пацієнтів іноді можуть спостерігатися симптоми болю, втоми або неврологічні ознаки, які можуть тривати більше 6 місяців після закінчення лікування. Цей стан називається синдромом хвороби Лайма після лікування (PTLDS). Повідомлялося, що *B. burgdorferi* може спричинювати “аутоімунну” реакцію, що викликає симптоми, які тривають довго після усунення інфекції. Аутоімунні реакції відомі і після інших інфекцій, наприклад, кампілобактеріозу (синдром Гійєна-Барре), хламідіозу (синдром Рейтера), стрептококової інфекції (ревматична хвороба серця) тощо. Однак зв'язок між PTLDS та персистувальною інфекцією *B. burgdorferi* все ще залишається нез'ясованим. Також існує гіпотеза, що симптоми PTLDS можуть бути зумовлені іншими причинами, не пов'язаними з інфікуванням пацієнта *B. burgdorferi* (Wormser G.P. et al., 2006).

Специфічна профілактика. Вакцина проти *B. burgdorferi* s.s. для людей була розроблена в США. Остання запобігала фіксації борелій у кліща з антитілами *OspA*, й більше не виробляється.

Однак вакцинація рекомендується для собак, які живуть в ендемічних з Лайма районах або тих тварин, які проводять багато часу в лісі (*Borrelym* 3). Вакциновані собаки все одно можуть заразитися *B. burgdorferi* після контакту з іншим штамом, ніж той, що був включений у вакцину, або через недостатній рівень вироблення антитіл.

Профілактика захворювання в людини має бути спрямована на експозицію, тобто носіння захисного одягу, гумових чобіт тощо. Довгі штани слід заправляти в шкарпетки. Розпилення перметрину на одяг та репелентів на зап'ястки покращить захист. Носіння світлого одягу полегшить виявлення кліщів. Уникнення територій, заселених кліщами, є найкращим способом профілактики хвороби Лайма, але професійна та рекреаційна діяльність і близькість житлових районів до лісових масивів часто роблять такі вказівки непрактичними.

Ризик захворювання є низьким протягом 24–36 годин після укусу. Після прогулянки по зараженій місцевості пошук кліщів слід починати відразу, а найпізніше – через 24 години. В разі спроби видалити кліща, виверніть його пінцетом за ротову частину. Більшість пінцетів для кліщів недостатньо тонкі, і вони можуть розчавити кліща. Краще використовувати протикліщові картки, які просовуються під кліща (не використовуйте олію або клей). Якщо відомо, що територія має високий ступінь зараженості, і якщо відомий час укусу, слід розглянути можливість профілактичного перорального прийому доксицикліну 1 × 200 мг. Елімінація кліщів в їхньому природному середовищі досі не мала успіху. Використання грибних бластоспор і нематод перебуває на стадії експериментів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Деякі міркування спеціалістів CDC (2022), які слід взяти до уваги, включають наступне: – укуси кліщів можна попередити, застосовуючи репеленти, що містять *N,N*-діетилметатолуамід (*DEET*) у концентрації не менше 20%, або закриваючи шкіру довгими штанами та сорочками. Купання протягом 2 годин після контакту також може бути ефективним, оскільки кліщам потрібно більше, ніж 2 години, щоб повністю прикріпитися; – рекомендується регулярно перевіряти одяг та поверхню тіла на наявність кліщів та належним чином їх видаляти; – завжди потрібно носити захисний одяг (одяг з довгими рукавами, мисливські черевики тощо) під час активного відпочинку на природі, наприклад, полювання; – чисельність кліщів навколо будинків та рекреаційних зон можна зменшити за допомогою обприскування акарицидами, видалення опалого листя та створення буферних зон з деревної тріски або гравію між лісами та газонами; – потрібно утримувати домашніх собак у чистоті та на відстані від територій де мешкають кліщі. Собаки не є прямим джерелом інфекції для людей, але кліщ-переносник може бути занесений в будинок на шерсті домашнього собаки; – освітня та інформаційна робота з груп ризику може відігравати важливу роль у профілактиці захворювання.

РЕЦИДИВНА ВОШИВА ГАРЯЧКА

Рецидивна вошива гарячка (англ.: *Louse-borne relapsing fever*, абр.: *LBRF*) – це гостре інфекційне захворювання, спричинене бореліями, що передаються людині членистоногими, яке характеризується періодичними нападами гарячки. З епідеміологічних міркувань можна виділити дві форми: епідемічну, що передається вошами, та ендемічну, що передається кліщами. Рецидивна вошива гарячка є класичним епідемічним захворюванням, яке асоціюється з війною, голодом, біженцями, бідністю, скупченістю людей і недотриманням особистої гігієни.

Історична довідка. Історія захворювання починається з часів Гіппократа, “жовтої чуми” VI століття, епідемій в Ірландії, Шотландії й Англії в XIX столітті й двох великих пандемій в Африці й на Близькому Сході в XX столітті. Катастрофи, спричинені війною, вимушеними міграціями, бідністю, голодом, порушенням особистої гігієни та сезонними періодами холодної, вологої погоди, сприяють скупченню людей і підвищують ризик зараження вошами та передачі *LBRF*, висипного і поворотного тифу, окопної гарячки та інших хвороб, що передаються вошами. В історичних описах епідемій вошивих хвороб можна ідентифікувати *LBRF* за повторними рецидивами гарячки між безсимптомними періодами тривалістю 4–7 днів та за двома типовими симптомами – жовтяницею і кровотечею. Найперший переконливий опис цієї хвороби дав Гіппократ у V столітті до нашої ери на острові Тасос у Північній частині Егейського моря: “У переважної більшості (хворих) криз настував на шостий день, з перервою в шість днів, за якою слідував криз на п’ятий день після рецидиву”. Іншими ознаками, характерними для *LBRF*, були сильне залякання, жовтяниця, рясні епістаксиси і схильність до прискороного переривання вагітності (Mac Arthur W., 1957; Lloyd GER, 1983). W. MacArthur (1957) переконливо довів, що “жовта чума”, яка охопила Європу в 550 році н.е., після чуми Юстиніана, і голодні гарячки 17–18 століть в Ірландії та інших країнах, визначальною ознакою яких була жовтяниця, були переважно *LBRF*.

Нещодавно історичний геном *B. recurrentis* був відновлений зі скелета молодої жінки, знайденого під час розкопок на кладовищі біля церкви Святого Миколая в Осло. Радіовуглецеве датування показало, що його вік становив 1430–1465 років нашої ери. Середньовічний європейський геном демонстрував спадковий ген *oppA-1* і втрату гена в місцях антигенної варіації (варіабельні гени короткого та довгого мембранного білка), що призвело до зменшення генома на 1,2% пангенома та на 5,1–21% уражених плазмід, можливо, пов’язаних із підвищеною вірулентністю, але зменшеною кількістю рецидивів (Guellil M. et al., 2018).

У Дубліні в 1770 році J. Rutty описав “гарячку взагалі без супутніх злоякісних утворень (висипний тиф), тривалістю шість або сім днів, що закінчується критичним потінням, в цьому разі пацієнти були схильні до рецидиву, навіть у третій або четвертий раз, і все ж одужували”. В Единбурзі в 1843 році D. Craigie диференціював *LBRF* від висипного тифу та ввів назву “рецидивна гарячка”. Henderson (1844) детально описав відмінності між двома інфекціями. У Британії, у XIX столітті, *LBRF* зайняв важливе місце в трактаті Чарльза Мерчісона про тривалу гарячку. Він прокоментував її періодичну появу та епідемічний характер: “Поворотна гарячка повністю зникла з Британії після

1828 року, й коли після чотирнадцяти років вона знову проявила себе як епідемія в 1843 році, молоді представники професії не змогли визначити її, й хворобу було розцінено як нове захворювання” (Murchison C., 1862). У Берліні в 1866 р. Обермайер виявив спірохети, які тепер визначаються як *B. recurrentis*, у крові пацієнтів з гарячкою (Wright D.J., Maria B., 2011). Передачу збудника вошами людини довів Макі в 1907 році (Mackie F.P., 1907).

У XX столітті, з 1903 по 1936 рік, величезна пандемія охопила Північну Африку, Близький Схід і Африку, спричинивши приблизно 50 мільйонів випадків із 10% смертністю. Друга епідемія в 1943–46 рр. спричинила 10 мільйонів випадків (Sangaré A.K. et al., 2016).

Ендемічний осередок зберігається в Ефіопії та прилеглих територіях Африканського Рогу. Починаючи з 2015 року, обізнаність про *LBRF* в Європі, як про хворобу, що знову з’являється, різко зросла завдяки виявленню цієї інфекції у десятків біженців, які прибувають з Африки в Європу.

Етіологія. Збудником епідемічної форми є *Borrelia recurrentis*, тоді як ендемічна форма, яка передається через кліщів спричинюється переважно *B. duttonii* і рідше *B. persica*, *B. hermsii*, *B. venezuelensis*, *B. mazzottii* та *B. hispanica*.

Збудник хвороби, спірохета *Borrelia recurrentis*, має геном, настільки подібний до *B. duttonii* і *B. crocidurae* (збудників східно- і західноафриканської кліщової рецидивної гарячки), що зараз вони розглядаються як екотипи одного геномного виду. Передача обмежується тілесною вошею людини *Pediculus humanus corporis* і, можливо, головною вошею *P. humanus capitis*, хоча останнє не доведено. Зараження відбувається шляхом інокуляції вошиної целомічної рідини або фекалій під час розчісування. Внутрішньолікарняні інфекції можливі через зараження інфікованою кров’ю. У перервах між харчуванням кров’ю воші живуть в одязі до тих пір, поки температура тіла господаря не підвищиться або не знизиться, коли вони шукають нове місце проживання (Warrell D.A., 2019).

B. recurrentis, велика, вільно згорнута, рухлива спірохета (родина *Spirochaetaceae*, яка також включає *Treponema*), з кінцями, що звужуються, довжиною 12–22 мкм і товщиною 0,2–0,6 мкм, з середньою довжиною хвилі 1,8 мкм, амплітудою 0,8 мкм і 8–10 периплазматичними джгутиками (Cutler S.J. et al., 1997).

Вони діляться поперечним бінарним поділом. *B. recurrentis* можна культивувати на хоріоаллантаїдній мембрані курчат і підтримувати в організмі гризунів (Felsenfeld O., 1971). Штами імунодефіцитних мишей (*SCID*, у яких відсутні *B*- і *T*-клітини, і *SCID BEIGE*, у яких відсутні *B*-, *T*- і *NK*-клітини) були запропоновані як тваринні моделі *LBRF* (Larsson C. et al., 2009). *B. recurrentis* можна культивувати *in vitro*, використовуючи середовище Барбура-Штеннера-Келлі (*BSK-II*) (Cutler S.J. et al., 1994), *BSK-H* з додаванням 10% термоінактивованої сироватки кроля та модифіковане середовище Келлі-Петтенкофера (*МКР*) з додаванням 50% фетальної сироватки теляти (Marosevic D. et al., 2017). Середовище *BSK* підтримує швидкий початковий ріст борелій, але після цього відбувається деформація і загибель клітин, тоді як середовище *МКР* покращує швидкість ізоляції, морфологію і рухливість (Ružić-Sabljić E. et al., 2017).

На відміну від інших бактерій, борелії мають фрагментований геном, що складається з лінійної хромосоми, 1–15 лінійних плазмід і 1–9 кільцевих плазмід.

B. recurrentis має найпростіший геном з усіх, що складається з однієї лінійної хромосоми і лише семи лінійних плазмід, і лише 990 генів, що кодують білки. Він демонструє низьку генетичну мінливість (Marosevic D. et al., 2017). Геноми *B. recurrentis* і *B. duttonii* ідентичні, за винятком того, що у *B. recurrentis* 30 генів або родин генів *B. duttonii* або відсутні, або пошкоджені. Це було наведено як доказ того, що *B. recurrentis* має геном, що розпадається, і є лише штамом або підгрупою *B. duttonii*, який швидко адаптувався до передавання вошами за допомогою редукції геному (Lescot M. et al., 2008). У *B. recurrentis* відсутні білки *RecA* та *RadA*, які відповідають за репарацію ДНК. Середня нуклеотидна ідентичність між африканськими бореліями, *B. crocidurae*, *B. duttonii* та *B. recurrentis*, становить 99%, що дозволяє припустити, що вони є лише екотипами одного генотипу “*B. africana*” (Elbir H. et al., 2014).

Морфологічно борелії не відрізняються, є рухливими грамнегативними бактеріями з типовою спірохетною структурою.

Борелії збудники рецидивної гарячки здатні уникати імунологічного захисту через антигенні зміни в організмі господаря. Одна борелія може продукувати до 30 антигенних варіантів, кожен з яких експресує унікальний варіабельний основний білок (*Vmp*), що зустрічається у двох класах: великий (*Vlps*) з масою 36 КДа і малий (*Vsps*) з масою близько 20 КДа. У кожній фазі спірохетемії переважає популяція, що складається майже повністю з одного типу. Під час рецидиву в популяції переважає тип, відмінний від попереднього (Bauerfeind R. et al., 2015).

Таблиця 4 – Рецидивні гарячки спричинені *Borrelia spp.* (медичне та ветеринарне значення) (Straubinger R.K. et al., 2011).

ВИДИ	ВЕКТОР	РЕЗЕРВУАР	ПОШИРЕННЯ	ХВОРОБА, РЕЦИДИВНА ГАРЯЧКА	ГОСПОДАР(І)
<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus</i>	Людина	По всьому світу	Через воші	Людина
<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Миші, дрібні ссавці	Східна Африка	Через кліщі	Людина
<i>B. crocidurae</i>	<i>O. erraticus</i>	Ссавці	Пн./Сх. Африка, Близький Схід, Пд./Сх. Європа	Через кліщі	Людина
<i>B. persica</i>	<i>O. thozalani</i>	Миші, дрібні ссавці	Азія	Через кліщі	Людина, кіт (?)
<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus</i>	Миші, дрібні ссавці	Іспанія	Через кліщі	Людина
<i>B. hermsii</i>	<i>O. hermsii</i>	Дрібні ссавці, птахи	Пн. Америка	Через кліщі	Людина
<i>B. turicatae</i>	<i>O. turicata</i>	Миші, дрібні ссавці	Пн. Америка	Через кліщі	Людина
<i>B. parkeri</i>	<i>O. parkeri</i>	Миші, дрібні ссавці	Пн. Америка	Через кліщі	Людина
<i>B. coriaceae</i>	<i>O. coriaceus</i>	Велика рогата худоба, чорнохвостий олень, дрібні ссавці	Пн. Америка (Пд./Сх.)	Через кліщі, аборт у великої рогатої худоби	Людина, велика рогата худоба
<i>B. lonestari</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Чорнохвостий олень, велика рогата худоба	Пн. Америка	STAR ¹	Людина
<i>B. anserina</i>	<i>Argas persicus</i>	Птахи	По всьому світу	Через птахів	Індичка, курка, гуси
<i>B. theileri</i>	<i>Rhipicephalus spp.</i> , <i>Boophilus spp.</i>	Жуйні тварини, коні	Африка, Австралія	Кліщовий спірохетоз	Жуйні тварини, коні

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Рецидивна гарячка зустрічається в усьому світі. Переносниками збудника часто є головні та тілесні воші, які містять борелії у своїй гемолімфі. Люди в ендемічних районах (північно-східна Африка, Болівія та Перу) піддаються особливому ризику, якщо вони перебувають у тісному контакті в умовах війни та поневірянь. Цей кліщовий зооноз є ендемічним у центральній, східній та південній Африці, де його спричинює *B. duttonii* та інші збудники, тоді як на заході США основним збудником є *B. hermsii*. Інфіковані кліщі передають бактерію нащадкам переважно трансоваріально. Резервуаром збудника є дикі гризуни (миші, щури, хом'яки, ласки, бурундуки) та домашні тварини (коні, велика рогата худоба, свині)(табл. 4). Особливому ризику піддаються туристи, які розбивають намети і здійснюють походи в ендемічних районах у будь-яку пору року (Bauerfeind R. et al., 2015).

Зараження людини *B. recurrentis* відбувається не через укуси воші, а через інфіковану гемолімфу, яка виділяється під час роздавлювання воші, або через втирання фекалій воші в шкіру, в яку активно проникають борелії. *B. duttonii*, однак, передається доволі швидко (від 15 до 90 хв) кровосисними м'якими кліщами (*Ornithodoros spp.*), які переносять збудника в слині або коксальній рідині. Пряма передача *B. duttonii* від людини до людини трапляється рідко (Bauerfeind R. et al., 2015; Warrell D.A., 2019).

На відміну від більшості борелій, передача *B. recurrentis* обмежується одним переносником – тілесною вошею *Pediculus humanus corporis* і, можливо, гловною вошею *P. humanus capitis*. Хоча *B. recurrentis* було виявлено у головних вошей, в тому числі у вошей, що паразитують на пігмеях в Республіці Конго, за межами визнаного нині географічного поширення *LBRF* (Amanzougaghene N. et al., 2016). Тілесні воші, на відміну від педикульозних, відступають від шкіри після годівлі, щоб сховатися, і відкладають яйця в шви одягу, а не на волосяні стрижні. В Аддіс-Абебі у одного старого чоловіка виявили понад 21 500 вошей в одязі (Sholdt L.L. et al., 1979). Воші є облігатними гематофагами людини, які живляться бореліями, що містяться в їхній крові (Sangaré A.K. et al., 2016). Вони не переносять відхилень температури тіла людини, спричинених гарячкою, кліматичним впливом або смертю, а також в разі викидання зараженого одягу. Тоді вони знаходять нового господаря, якому можуть передаватися борелії. Через пошкоджену шкіру або неушкоджені слизові оболонки, такі як кон'юнктива, через подряпини, з серозною рідиною з розчавленої воші або фекалій вошей, інфікованих *B. recurrentis*, збудник може потрапляти до організму людини. Переливання крові, уколи голкою та забруднення пошкодженої шкіри інфікованою кров'ю є потенційними причинами внутрішньолікарняних інфекцій (Bryceson A.D. et al., 1970). Оскільки воші, на відміну від кліщів, не можуть інфікувати своє потомство, вони не є резервуаром інфекції. Трансплацентарне інфікування було підтверджено на мишачій моделі за інфікування *B. duttonii* (Larsson C. et al., 2006), є також повідомлення про вроджене інфікування *B. hermsii* та іншими кліщовими спірохетами (Fuchs P.C., Oyama A.A., 1969).). Відомого резервуару для тварин немає, тому персистування збудника між епідеміями може відбуватися лише через легкі або безсимптомні інфекції у людей.

Ендемічний осередок зберігається на Африканському Розі (Sparrow H., 1958). У холодну сиру погоду бідні люди в одязі, заповненому вошами, збираються разом, шукаючи тепла та притулку. Ці незаможні вуличні мешканці, які погано харчуються, поденники (типові робітники), як правило, молоді чоловіки та в'язні, є найбільш уразливими до інфекції. На Ефіопському нагір'ї щорічно виникають тисячі випадків хвороби, що збігаються з дощами. Спалахи також реєструвалися в Сомалі. В окрузі Румбек, Південний Судан, у 1999–2000 роках було зареєстровано 20 000 випадків захворювання з приблизно 2 000 летальними випадками, 580 лише у січні 1999 року (Warell D.A., 2019). У 1985 році в районі Чавін, провінція Анкаш в перуанських Андах на висоті понад 3800 м, було зареєстровано 60 клінічних випадків серед уражених вошами сільських жителів (Valdizan M. et al., 1985). В провінції Калка в долині Урубамба в Перу антитіла до *B. recurrentis* були виявлені у двох із 194 жителів села (Raoult D. et al., 1999). Виявлення *B. recurrentis* у головних вошей у конголезьких пігмеїв підвищує ймовірність інших невідомих людських резервуарів (Amanzougaghene N. et al., 2016).

Починаючи з липня 2015 року, *LBRF* діагностувався майже у 100 чоловіків біженців (переважно молодих), які прибули до кількох європейських країн (переважно Італії та Німеччини), з Ефіопії, Еритреї, Сомалі, Лівії та інших африканських країн (Ciervo A. et al., 2016; Hoch M. et al., 2015; *European CDC*, 2015; Antinori S. et al., 2016; Hytönen J. et al., 2017; Marosevic D. et al., 2018; Isenring E. et al., 2018). Це найбільш часто зареєстрована інфекція серед еритрейських іммігрантів (Isenring E. et al., 2018). Здається ймовірним, що багато інших випадків могли залишитися непоміченими та незареєстрованими (*European CDC*, 2015). Більшість пацієнтів були з Африканського Рогу, але тривалість їх симптомів показала, що більшість із них були заражені в Лівії. Однак два випадки, діагностовані в Турині (Італія) були громадянами, які здавали житло нещодавно прибулим іммігрантам, що свідчить про можливість автохтонної інфекції (Antinori S. et al., 2016). Деякі, з африканських громадян країн, не ендемічних з *LBRF*, таких як Малі, ймовірно, були заражені під час своєї подорожі, у переповнених транзитних гуртожитках у Лівії, Італії тощо (Grecchi C. et al., 2017). *LBRF* був значною мірою невідомим у Німеччині та інших європейських країнах до його повторного виникнення після 2015 року (Hoch M. et al., 2015), але нині існує можливість, що він може з'явитись у деяких бідних та переповнених іммігрантським населенням частинах Європи (Antinori S. et al., 2016).

Патогенез. Напади рецидивної гарячки раптово закінчуються, коли специфічні бактерицидні антитіла до імуноглобуліну *M*, продукуються субгрупою клітин *B1b*, лізують спірохети в крові, незалежно від комплементу та *T*-клітин. У проміжках між рецидивами спірохети можуть персистувати позаклітинно в селезінці, печінці, нирках, оці та інших місцях. Рецидиви, що супроводжуються спірохетемією, пояснюються антигенною варіативністю, яка була детально вивчена у північноамериканського кліщового збудника *B. hermsii*. Послідовності мовчазних генів, які зберігаються в плазмідах, транспонуються на один кінець експресійної лінійної плазмиди, де їх рекомбінація призводить до синтезу нового варіабельного основного ліпопротеїну зовнішньої мембрани (*vmp*) (Barbour A.G.,

Hayes S.F., 1986). Нова зовнішня мембрана дозволяє бореліям уникати гуморальної імунної відповіді господаря, доки не утворюються антитіла до нового серотипового антигену *vmp*, що пояснює послідовну появу борелій, які експресують різні *vmp* під час нелікованої інфекції. Стимуляція масового вивільнення фактора некрозу пухлини α (*TNF- α*) на початку реакції Яриша–Герксгеймера (*J-HR*) під час лікування антибіотиками за *LBRF* також відбувається за рахунок *vmp* (Vidal V. et al., 1998). *B. recurrentis* захищений від впливу вродженого імунітету господаря шляхом експресії рецепторів, які вибірково зв'язують *C4bp* і *C1-Inh*, ендогенних регуляторів класичного та лектинового шляху комплементу, білка *HspA*, який, зв'язуючись з плазмінном, зменшує відкладення *C3b* та специфічного рецептора для сироваткового інгібітору комплементу альтернативного шляху (*CFH*) (Grosskinsky S. et al., 2010). Ці механізми дозволяють уникнути лізису шляхом активації комплементу. Іншим можливим захисним механізмом є розетка еритроцитів навколо деяких спірохет *Borrelia*, яка маскує або виключає їх стеричними перешкодами від антитіл господаря. Однак встановлено, що *B. crocidurae* і *B. duttonii* індукують розетку з еритроцитів, але в *B. recurrentis* цього не виявлено (Guo B.P. et al., 2009).

Клінічні ознаки. Епідемічна форма клінічно тяжча за ендемічну. Після інкубаційного періоду від 2 до 12 (здебільшого 5–8) днів хвороба починається раптово, без продромального періоду, з гарячки (39–41°C) та остуди. Спірохетемія може становити 10 000 або 100 000 000 тіл збудника в 1 мл крові за вошивого та кліщового варіантів, відповідно. Температура нормалізується через 5–7 і 3–4 дні для кожної форми. Під час афебрильних інтервалів пацієнт почувається нормально, а фебрильні інтервали з часом стають коротшими та менш інтенсивними, з'являється головний та м'язовий біль, втрата апетиту, запаморочення, нудота, блювання і тахікардія. Гепатоспленомегалія може з'явитися вже на другий день після початку хвороби. Кон'юнктива може мати жовтуватий відтінок. На шкірі можуть бути присутніми ознаки кровотечі, такі як петехії та екхімози. Ускладнення включають бронхіт, бронхопневмонію, міокардит з аритмією, гепатит, артрит, нефрит, іридоцикліт та ураження ЦНС (ураження черепних нервів, геміплегія та кома). Можливий аборт. У менш тяжких випадках після кількох гарячкових епізодів настає спонтанне одужання. Прогноз загалом сприятливий, але без лікування летальність може сягати 50% через крововилив у мозок або печінкову недостатність. Існує короточасний імунітет, який поширюється лише на гомологічні види борелій (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні ознаки, пов'язані з поганим прогнозом, включають кому; шок; гіперпірексію; міокардит з гострим набряком легень (Parry E.H. et al., 1970); гострий респіраторний дистрес-синдром; печінкову недостатність; розрив селезінки та гемостатичну недостатність через тромбоцитопенію, пошкодження печінки та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, що призводить до внутрішньочерепної, масивної шлунково-кишкової, легеневої або перипартальної кровотечі (Bryceson A.D. et al., 1970; Warrell D.A. et al., 1970; Ramos J.M. et al., 2009). Ускладнюючі супутні інфекції, такі як дизентерія, сальмонельоз, тиф, висипний тиф, туберкульоз, бактеріальна пневмонія, вісцеральний лейшманіоз і малярія, підвищують смертність (Bryceson A.D. et al., 1970; Anderson T.R., Zimmerman L.E., 1955).

Отже, найбільш характерна особливість *LBRF* – явище рецидиву, яке пов'язане з антигенною варіацією борреліального ліпопротеїну зовнішньої мембрани. Висока температура, остуда, головний біль, біль і прострація починаються раптово, через 2–18 днів після інфікування. Петехіальний висип, епістаксис, жовтяниця, гепатоспленомегалія та дисфункція печінки є поширеними. Тяжкі прояви включають гіперпірексію, шок, міокардит, що спричиняє гострий набряк легенів, гострий респіраторний дистрес-синдром, церебральну або шлунково-кишкову кровотечу, розрив селезінки, печінкову недостатність, реакції Яриша-Герксгеймера (*J-HR*) та опортуністичний черевний тиф або інші ускладнюючі бактеріальні інфекції. Вагітні жінки мають високий ризик переривання вагітності та високу перинатальну смертність (Warrell D.A., 2019).

Патолого-анатомічні зміни. Периваскулярний гістіоцитарний інтерстиціальний міокардит, виявляють у більшості летальних випадків, й він може бути відповідальним за порушення провідності, аритмії та міокардіальну недостатність, що призводить до раптової смерті. Іншими причинами смерті є розрив селезінки з масивними крововиливами, крововиливами у мозок і печінковою недостатністю (Salih S.Y. et al., 1977). Виявляють також гепатит з плямистими міжзональними крововиливами і некрозом, менінгіти і периспленіти. Серозні порожнини та поверхні внутрішніх органів усіяні петехіальними крововиливами, іноді масивними легeneвими кровотечами, що нагадує лептоспіроз. Іноді виявляють тромби, що закупорюють дрібні судини, але про периферичну гангрену, яка є ознакою висипного тифу, що передається вошами (інфекція *Rickettsia prowazekii*) (Perine P.L. et al., 1992), за *LBRF* не повідомлялося (Bryceson A.D. et al., 1970).

Діагностика. Діагноз підтверджується мікроскопією забарвленого мазка крові, взятого під час гарячки. Активно рухомі борелії можна побачити вже в незабарвленій краплі крові за допомогою фазового контрастного мікроскопу, темнопольної мікроскопії або збагачення мікрогематокриту флуоресценцією (*QBC*-збагачення, що використовується для діагностики малярії). Препарати найкраще отримувати шляхом метанольної фіксації мазків крові або товстих крапель, забарвлених за Гімзою або акридиновим оранжевим. Товсті та тонкі мазки крові слід робити під час гарячки та фарбувати за Гімза, Мей-Грюнвальд-Гімза, Райтом, Райтом-Гімза, Філдом, або Діфф-Квік, чи досліджувати в темному полі. Пороги позитивності тонкого та товстого мазків крові оцінюються відповідно на рівні 10^5 та 10^4 спірохет на см^3 крові (Hovette P. et al., 2001). Описано двостадійний метод концентрування центрифугуванням (Larsson S., Bergström S., 2008). Також можлива кількісна техніка баффі-коут (акридиновий оранжевий). Вища та більш стійка спірохетемія за *LBRF* робить мікроскопічний діагноз більш надійним, ніж за інших бореліозів. Екслагелюючі мікрогамети *Plasmodium vivax* можна помилково прийняти за спірохети (“псевдобореліоз”) (Berger S., A., David L., 2005), але мікрофілярії занадто великі, щоб це могло заплутати лабораторних працівників.

Важливим проривом стала розробка методу мультиплексної ПЛР у реальному часі (*MR-TPCR*) для диференціації чотирьох основних видів *Borrelia* в Африці (Elbir H. et al., 2013). Він націлений на ген *16S rRNA* (виявляє всі чотири

види); ген *glpQ* (*B. croidurae*); ген *recN* (*B. duttonii*/*B. recurrentis*) і ген *recC* (*B. hispanica*). Аналіз має 100% чутливість і специфічність для *B. duttonii*/*B. recurrentis*, але не вдалося розрізнити ці два види через їхню дуже близьку генетичну та геномну близькість, що свідчить про те, що вони можуть бути одним видом (Lescot M. et al., 2008; Elbir H. et al., 2014). ПЛР виявила 100 копій, що виявилось більш чутливим, ніж 10^3 – 10^5 борелій/см³, видимих під мікроскопом. Серед інфікованих іммігрантів, які прибули до Європи ПЛР підтверджувала видовий діагноз на *B. recurrentis* (Hoch M. et al., 2015; Antinori S. et al., 2016; Hytönen J. et al., 2017) і виявляла деякі позитивні проби за негативного результату мікроскопії (Hoch M. et al., 2015; Antinori S. et al., 2017).

Сироватки пацієнтів із *LBRF* можуть давати позитивні реакції на *Proteus* *ОХК*, *ОХ19* та *ОХ2*, що може свідчити про підтвердження діагнозу. Хибнопозитивні серологічні відповіді на сифіліс виявлялися в 5–10% випадків. Загалом серологія виявилася ненадійною та неспецифічною, але її було вдосконалено завдяки використанню гена *glpQ* як рекомбінантного антигену (Porcella S.F. et al., 2000) або моноклональних антитіл (до *B. croidurae*) (Fotso Fotso A. et al., 2016). Серологічні реакції все-таки недостатньо специфічні, комерційно не доступні та не виявляють гострі інфекції (Porcella S.F. et al., 2000; Fotso Fotso A. et al., 2016).

Серологічні тести не є рутинними. Звичайні трепонемні тести показують перехресні реакції з бореліями. Якщо вони негативні через 2 тижні після інфікування, можна виключити рецидивну гарячку. У крові виявляється лейкоцитоз (від 15 000 до 30 000 в мікролітрі), іноді анемія (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційний діагноз. У людей виключають *черевний тиф*, *висипний тиф*, *траншейну гарячку*, *малярію*, *лептоспіроз*, *бруцельоз*, *жовту гарячку*, *гарячку Ріфт-Валлі* та інші *геморагічні гарячки* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Доксициклін 2 × 100 мг/добу п/о або еритроміцин 4 × 500 мг/добу п/о протягом 7–10 днів. У пацієнтів із симптомами з боку ЦНС, цефтриаксон 2 г/добу в/в протягом щонайменше 2 тижнів. Часте виникнення реакції Яриша-Геркса-Геймера вимагає госпіталізації під час лікування. В разі вошивої форми необхідні відповідні обробки проти носіїв збудника (Bauerfeind R. et al., 2015).

Криз, що наближається приблизно на п'ятий день невилікованої хвороби, або *J-HR* приблизно через 1–2 години після лікування антибіотиками, проявляється занепокоєнням і побоюванням, за якими йдуть тривожно інтенсивні остуди, що тривають від 10 до 30 хвилин (Bryceson A.D.M. et al., 1970; Warrell D.A. et al., 1970). Під час цієї фази остуди різко зростає температура, частота дихання та пульсу, а також артеріальний тиск, що супроводжується делірієм, шлунково-кишковими симптомами, кашлем і болями в кінцівках. Може виникнути летальна гіперпірексія. Фаза припливу, що характеризується рясним потовиділенням, падінням артеріального тиску та повільним зниженням температури, може тривати багато годин. Протягом цього періоду пацієнти можуть знепритомніти та померти, якщо вони встають, або може розвинутися прогресуюча та невиліковна гіпотензія, особливо якщо вони страждають від гострої міокардіальної недостатності, спричиненої борреліальним міокардитом

(Parry E.H. et al., 1970). Лікування із внутрішньовенним застосуванням тетрацикліну має найвищий ризик провокування *J-HR*, досягаючи 100% у деяких дослідженнях (Bryceson A.D.M. et al., 1970). Низькі дози препарату або пеніциліни з уповільненим вивільненням спричиняють менше негативних реакцій, але можуть не запобігти рецидивам. У дітей *J-HR* зустрічаються рідше.

Під час спонтанного кризу або *J-HR* необхідно активно запобігати гіперпірексії за допомогою жарознижуючих засобів, енергійного обдування та прохолодної губки. Подовжена наступна фаза припливу створює небезпеку гіпотензивного шоку та постуральної гіпотензії, тому пацієнти повинні знаходитися в ліжку щонайменше 24 години після лікування. Більшість пацієнтів зневоднені та відносно гіповолемічні, а дорослим може знадобитися 4 літри або більше ізотонічного фізіологічного розчину введеного внутрішньовенно протягом перших 24 годин. Вливання не повинно бути надмірним, але його слід ретельно контролювати, спостерігаючи за яремним венозним або центральним венозним тиском. Борреліальний міокардит сприяє розвитку гострої міокардіальної недостатності під час фази припливу, коли існує потреба у високому серцевому викиді для підтримки артеріального тиску в умовах системної вазодилатації. Тривожними ознаками є симптоми гострої міокардіальної недостатності, підвищення центрального венозного тиску вище 15 см H_2O та подовження інтервалу *QTc* на ЕКГ (Parry E.H. et al., 1970). Один мг дигоксину, введений внутрішньовенно протягом 5–10 хв, виявився ефективним у цій ситуації (Parry E.H. et al., 1967). Діуретики можуть погіршити недостатність кровообігу, спричиняючи відносну гіповолемію за наявності інтенсивної вазодилатації. Під час реакції слід давати кисень, особливо у важких випадках. Пацієнтів із подовженим протромбіновим часом слід лікувати вітаміном *K*. Гепарин не ефективний у контролі коагулопатії, тому його не слід застосовувати. Ускладнювальні опортуністичні інфекції (черевний тиф, сальмонельоз, бактеріальна дизентерія, туберкульоз, висипний тиф, вісцеральний лейшманіоз, малярія) необхідно передбачити та лікувати відповідним чином.

Профілактика. Проти збудника *B. burgdorferi* була розроблена ефективна вакцина для собак. Проте у фірм розробників вакцин не було інтересу до розробки вакцин проти рецидивуючих борелій.

Передача вошей має важливе значення для контролю над епідемією. Інфікований одяг слід очистити за допомогою тепла ($>60\text{ }^{\circ}\text{C}$) або прати речі за температури $52\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв. Хворих слід купати з милом. Воші розвинули деяку стійкість до найбільш часто використовуваних місцевих педикулицидів, включаючи 10% дихлор-дифеніл-трихлоретан, ліндан, 1% малатіон, 2% темефос, 1% пропоксур і 0,5% перметрин (Sangaré A.K. et al., 2016). Головних вошей слід видаляти миттям або голінням, хоча їх роль у *LBRF* не доведена. Відокремлення зараженого одягу від носіїв протягом 10 днів призводить до смерті вошей від голоду за будь-якої температури навколишнього середовища (Barker S.C., Barker D., 2019). Найважливішими заходами є боротьба з вошами і кліщами та захист від цих членистоногих. В ендемічних районах особливу увагу слід приділяти гігієнічним умовам у домівках, особливо щодо одягу (Bauerfeind R. et al., 2015).

БРУЦЕЛЬОЗ

Бруцельоз – ендемічна зоонозна, переважно хронічна інфекційна хвороба, яка проявляється у самок тварин здебільшого абортами, затримкою посліду, ендометритами, у самців – орхітами й епідидимітами, крім того у тварин реєструють розлади опорно-рухової системи (бурсити) та відтворювальної функції. Періодичне виникнення бруцельозу на певних територіях й поява нових вогнищ часто пов'язані з дикими тваринами-резервуарами або переміщеннями хворих домашніх тварин із неблагополучних територій на благополучні (Schumaker, 2013; Pedersen et al., 2014; Roop et al., 2021). Використовують також синонімічні назви цієї інфекції в людини (мальтійська гарячка, середземноморська гарячка, мелітококоз, кам'яна гарячка) і тварин (інфекційний аборт, епізоотичний аборт, хвороба Банга, інфекційний епідидиміт баранів).

Хоча бруцельоз є ендемічним для багатьох країн, проте часто його просто не діагностують, і відповідно не повідомляють про це захворювання у звітах. Нерідко, навіть медичні працівники або неправильно діагностують бруцельоз або не зв'язують не надто типові клінічні ознаки із цим захворюванням (Christopher et al., 2010). За повідомленнями Madkour M.M. (2001) приблизно 2% людей із недіагностованим бруцельозом помирають від нього. Звідси дослідники вказують, що офіційна кількість випадків бруцельозу в світі є значно заниженою (Dean et al., 2012). Нерідко виникають ситуації коли повідомляється про хворих людей за відсутності хвороби у тварин (Godfroid et al., 2005).

Історична довідка. Девід Брюс в 1887 році виділив *Micrococcus melitensis* (згодом названий *B. melitensis*) з селезінки солдата, який помер від мальтійської гарячки. Бенхард Банг в 1987 році відкрив паличку Банга, яка спричинювала аборт у великої рогатої худоби. Фемістокл Замміт в 1905 році продемонстрував зоонозну природу бруцельозу й виділив *B. melitensis* з козячого молока. В 1941 році виготовлена перша ліцензована жива атенуйована вакцина зі “штаму *B. abortus*-19” проти бруцельозу.

Етіологія. Бруцели – грамнегативні кокоподібні або короткі палички, нерухомі, з помірною здатністю до виживання поза організмом господаря. З таксономічної точки зору, яка ґрунтується на ДНК-ДНК гібридизації та гомології послідовностей генів *16SrRNA*, *Brucella* вважається моноспецифічним родом, а “види” – лише біологічними варіантами *B. melitensis* (www.bacterio.net).

Збудниками, що інфікують людину, є *Brucella abortus* (провідний господар – велика рогата худоба), *B. melitensis* (вівці, кози, верблюди), *B. suis* (свині, північні олені, дикі кабани, зайці; у Південній Америці – також велика рогата худоба), нечасто *B. canis* (собака). Бруцели, що інфікують морських ссавців це *B. ceti* (кити), *B. pinnipedialis* (тюлені, дельфіни), які також можуть передаватися людині й спричинювати захворювання. В жодному разі від людини не виділяли *B. neotomae* (провідний господар пустельний щур), *B. ovis* (вівця) та *B. microti* (польова миша). Не так давно відкрита *B. inopinata* (виділена від людини) (Bauerfeind R. et al., 2015), *B. rapionis* виділено від бабуїнів, *B. vulpis* виділено від червоних лисиць (El-Sayed A., Awad W., 2018; Bedi J.S. et al., 2022).

Brucella spp. досить чутливі до звичайних дезінфікуючих засобів і швидко гинуть у процесі пастеризації молока. Організм не витримує кислотності нижче 4. Збудник виживає у пилу до 15–40 днів, у водопровідній воді до 60 днів, у

вологому ґрунті до 70 днів, у козячому сирі до 180 днів, у рідкому гної до 2 років (Gotuzzo E., Carillo C., 2004; Bedi J.S. et al., 2022).

Brucella spp. мають систему секреції типу IV під назвою *VirB* і периплазматичні циклічні β -1,2-глюкани. Останнє дозволяє бруцелам перенаправляти свій внутрішньоклітинний транспорт, щоб уникнути злиття та внутрішньоклітинного обміну й елімінації в лізосомах, і таким чином досягають своєї кінцевої ніші реплікації в ендоплазматичному ретикулумі.

Після проникнення в ендоплазматичний ретикулум бруцели екстенсивно розмножуються без обмежень. Є припущення, що ліпополісахариди допомагають блокувати розвиток вродженого та специфічного імунітету на ранній стадії інфекції та захищають збудника від мікробоцидної дії імунної системи (Franco M.P. et al., 2007; Bedi J.S. et al., 2022).

Велика рогата худоба є звичайним господарем для *Brucella abortus*. Цей організм також спричинює бруцельоз у бізонів, водяних буйволів, верблюдів і лосів, а також іноді вражає інші види тварин. Більшість людей заражаються заражаються під час безпосереднього контакту з інфікованими тваринами або їхніми тканинами, або в разі вживання в їжу заражених молочних продуктів. У деяких країнах *B. abortus* вдалося викоринити, але він продовжує спричиняти економічні збитки від абортів та втрати в торгівлі в інших країнах. У країнах, вільних від *B. abortus*, все ще витрачають на нагляд для запобігання його реінтродукції значні кошти. Резервуарна роль диких тварин є важливою в багатьох країнах. Наприклад в США природними носіями збудника є бізони та лосі. Тварини-резервуари можуть передавати бруцельоз худобі, особливо великій рогатій худобі, яку випасають на відкритих пасовищах. Принаймні одна інфікована популяція диких бізонів також існує в Канаді, але навколишня буферна зона запобігає передачі інфекції великій рогатій худобі. Додатковою проблемою, пов'язаною з бруцелами, є та, що ці організми можуть бути перетворені на зброю і використані для біотерористичних атак.

B. abortus уражує велику рогату худобу, яків (*Bos grunniens*), гаялів (*Bos frontalis*), бізонів (*Bison spp.*), буйволів (*Bubalus bubalis*), африканських буйволів (*Syncerus caffer*), лосів (*Cervus canadensis*) та верблюдів, з окремими випадками у коней. Інші види, які, як відомо, можуть бути сприйнятливі до природного зараження, з клінічними ознаками або без них, включають овець, кіз, свиней, диких свиней, собак, котів, благородних оленів (*Cervus elaphus*), лосів (*Alces alces*), гірських баранів (*Ovis canadensis*), сарн (*Rupicapra rupicapra*), еланд (*Tragelaphus oryx*), козуль (*Kobus ellipsipymnus*), китайських водяних оленів (*Hydropotes inermis*), горалів (*Naemorhedus goral raddeanus*), єнотів (*Procyon lotor*), опосумів (*Didelphis virginiana* та *D. marsupialis*), койотів (*Canis latrans*), лисиць, вовків (*Canis lupus*), левів (*Panthera leo*), оцелотів (*Leopardus pardalis*), ягуарів (*Panthera onca*), гризотів (*Galictis furax huranox*) та капібар (*Hydrochoerus hydrochaeris*). Антитіла, які, як вважають, вказують на інфікування *B. abortus*, були виявлені у додаткових диких тварин, що живуть на волі та в неволі, таких як білохвостий олень (*Odocoileus virginianus*), гризлі (*Ursus horribilis*) та чорні ведмеді (*U. americanus*); однак, серологічні реакції, спричинені *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis* та іншими бруцелами, які містять “гладкий” ліпополісахарид (ЛПС), не можна розрізнити за допомогою наявних тестів. Лами, кілька видів

оленів та гризунів, включаючи ховрахів (*Spermophilus richardsonii*) були інфіковані експериментально. Чорні ведмеді виявились сприйнятливими до експериментального зараження вакцинним штамом *B. abortus* RB51, що дозволяє припустити, що вони також можуть бути інфіковані польовими штамми. Велика рогата худоба, американські бізони (*Bison bison*), водяні буйволи, африканські буйволи та лосі є типовими резервуарними господарями *B. abortus*. Інші види також можуть бути здатні підтримувати цей збудник протягом тривалого часу. *B. abortus* може циркулювати в одній отарі овець щонайменше протягом 3 років, й збудник було виявлено в одній північно-американській популяції диких свиней після того, як великої рогатої худоби була оздоровлена від цього захворювання (збудника).

B. melitensis найпоширеніший вид бруцел який спричинює захворювання у людини. За деякими оцінками, він є відповідальним за 70% усіх інфекцій. Більшість людей заражаються цим мікроорганізмом за прямого контакту з інфікованими тваринами або їх тканинами, чи після вживання заражених молочних продуктів. *B. melitensis* було викорінено в деяких країнах, проте він продовжує завдавати значних збитків, які складаються зі зниження продуктивності та втрат в торгівлі в більшості країн, що розвиваються. У країнах, вільних від *B. melitensis*, вартість нагляду для запобігання його повторної інтродукції є значною. В цих країнах також існує занепокоєння, що цей збудник може бути використаний як агент біотероризму. Вівці та кози є основними господарями *B. melitensis*. Інфекції, спричинені цим мікроорганізмом також були виявлені у великої рогатої худоби, яків (*Bos grunniens*), водяного буйвола, двогорбого та одnogорбого верблюда, альпаків, собак, блакитних лисиць (*Vulpes lagopus*), коней та свиней. В дикій природі збудник виявляли у диких альпійських козлів (*Capra ibex*), серн (*Rupicapra rupicapra*), іберійських диких кіз (*C. pyrenaica*), імпал (*Aepyceros melampus*), чорної антилопи (*Hippotragus niger*), а також у аравійського орікса (*Oryx leucoryx*), що утримується в неволі. *B. melitensis* є зоонозним збудником. Штам із живої ослабленої вакцини Rev-1 виявився патогенним для собак і людей.

B. suis біовари 1, 2 і 3 здебільшого реєструються у домашніх свиней і диких кабанів, які всі належать до виду *Sus scrofa*, і деяких інших представників свиней родини (*Suidae*). Біовари 1 і 3 циркулюють у домашніх свиней, але вони також у деяких районах закріпилися серед диких свиней, і навіть, у пекарі (*Tayassu tajacu*). Звичайними резервуарними господарями для біовару 2 є кабани в Європі, але цей збудник може легко поширюватися серед домашніх свиней. Біовар 2 також зберігається у диких європейських зайців (*L. europaeus*; раніше ідентифікований як *L. capensis*). Біовар 1 кілька разів виділяли від диких європейських зайців у Південній Америці. Дослідники вважають, що ці види можуть підтримувати циркуляцію *B. suis* на відповідних територіях.

Біовари *B. suis* також були виявлені у великої рогатої худоби, овець, кіз, яків, коней, верблюдів, собак, котів, опосумів (*Didelphis marsupialis*), броненосців (*Chaetophractus villosus*), і козуль (*Capreolus capreolus*), з клінічними ознаками або без них. *B. suis* також було ідентифіковано за допомогою ПЛР в архівних зразках антилоп гну (*Connochastes spp.*), зебр і гієн в Африці. Кролі (*Oryctolagus cuniculus*) були експериментально заражені ізолятом біовару 1 отриманим від

диких зайців із Південної Америки. Біовар 4 підтримується в організмі карібу та північних оленів (*Rangifer tarandus* та його різноманітних підвидів). Інші види, які, як відомо, сприйнятливі до інфекції та/або хвороби, включають велику рогату худобу, лосів (*Alces alces*), овцебиків (*Ovibos moschatus*), зубрів (*Bison bison*), арктичних лисиць (*Alopex lagopus*), червоних лисиць (*Vulpes vulpes*) і вовків (*Canis lupus*). Експериментально вдалося заразити ведмедів грізлі (*Ursus arctos horribilis*), білохвостих оленів (*Odocoileus virginianus*) і гризунів. Виявлення серопозитивних ведмедів та собак в Арктиці, довело, що вони піддавались впливу біовару *B. suis* 4. Біовар 5 описаний лише у диких гризунів. Біовари 1–4 *B. suis* є зоонозними. Біовар 5 не був описаний і виявлений у людей, станом на 2018 рік.

Brucella canis є причиною репродуктивних розладів у собак, особливо в розплідниках. Інфекція може призводити до абортів і мертвонародження у сук, а також епідидиміту, простатитів, орхітів і аномалії сперми у кобелів. Хоча стерилізовані або кастровані собаки не мають репродуктивних ознак ураження, іноді у них розвиваються інші клінічні ознаки, такі як захворювання очей і дискоспондиліт. *B. canis* може зберігатися в організмі цих тварин навіть після лікування антибіотиками. У розплідниках інфікованих собак часто піддають евтаназії, щоб запобігти зараженню ними інших собак або людей. Крім того, бруцельоз собак важко діагностувати за допомогою доступних тестів. У людей зареєстрована незначна кількість випадків, спричинених *B. canis*, і більшість із описаних у спеціальній літературі були легкими. Проте людські інфекції, спричинені цим мікроорганізмом, можуть бути недодіагновані, оскільки симптоми є неспецифічними.

У собак бруцельоз здебільшого спричинюють *Brucella canis*. Хоча під час захворювання собак виділялись також *B. abortus*, *B. melitensis* і *B. suis* (CFSPH, 2023).

Собаки вважаються провідними господарями *B. canis* серед одомашнених тварин. Антитіла до цього мікроорганізму були виявлені у котів у Південній Америці, але бактерій від цих тварин не виділили. Після орального зараження у 3 з 14 експериментально інфікованих котів розвинулася бактеріємія, однак аглютинабельних антитіл не виявлено. Про виявлення антитіла до *B. canis* також іноді повідомлялося в диких собачих, включаючи лисиць, койотів (*Canis latrans*), шакалів (*Canis aureus*), дикого єнота (*Procyon lotor*), різних м'ясоїдних тварин, включаючи сивих лисиць (*Lycalopex vetulus*), маленьких плямистих кішок (*Leopardus tigrinus*), тайри (*Eira barbara*) і, можливо, коатиси (*Nasua nasua*). Нуклеїнові кислоти *B. canis* були виявлені в пум (*Puma concolor*), які утримувались у неволі, оцелотів (*Leopardus pardalis*), ягуарів (*Panthera onca*). Експериментально вдається заразити нелюдиноподібних приматів, лабораторних гризунів (мишей, морських свинок) і кролів. Вівці, свині і велика рогата худоба виявилися високостійкими до інфікування через ротову порожнину та кон'юнктиву; однак повідомлялося про рідкісні польові інфекції *B. canis* у великої рогатої худоби.

B. canis має зоонозний потенціал. Описаний також один клінічний випадок, спричинений лабораторним *M*-штамом *B. canis* зі зниженою вірулентністю, який використовується як антиген в серологічних дослідженнях. Вірулентність цього мікроорганізму для людини відносно низька, оскільки було задокументовано

відносно небагато клінічних випадків (< 100 станом на 2018 рік), і більшість зареєстрованих випадків були легкими за перебігом. Однак також можливо, що це захворювання недостатньо діагностовано, враховуючи низьку клінічну підозру серед лікарів і труднощі в постановці остаточного діагнозу (CFSPH, 2023).

У великої рогатої худоби, овець, кіз і свиней сприйнятливість до бруцельозу висока у статевозрілих тварин. Молоді тварини часто стійкі до певного віку. Латентні інфекції нерідко реєструються серед тварин у неблагополучних стадах. Такі тварини особливо небезпечні в епізоотологічному відношенні. Природний захист проти бруцельозу зазвичай короткочасний і неповний, а довічний імунітет не виникає, тому можливі повторні інфекції. Наявність еритролізу в тканинах самців і самок вважається важливим для визначення тканинного тропізму *B. abortus*. Це є добре відомий факт, що плацентарна тканина великої рогатої худоби багата на еритролиз, і під час вагітності *B. abortus* інтенсивно розмножується в плацентарних трофобластах, що може спричинювати руйнування плаценти, ушкодження плоду й аборт. *Brucella spp.* заражають людину як випадкового господаря, в організмі якого збудник може розмножуватися навіть у фагоцитарних клітинах. В організм людини бруцела може потрапити аліментарним або аерогенним шляхом, або через кон'юнктиву або через пошкодження шкіри. Внутрішньоклітинний спосіб життя бруцел обмежує вплив на організм господаря й адаптивні реакції імунної системи та частково захищає збудник від дії деяких антибіотиків (CFSPH, 2024).

Нині відомо два види бруцел: *B. ceti*, який переважно циркулює в китоподібних (кити, морські свині та дельфіни), і *B. pinnipedialis*, який вражає переважно ластоногих (тюленів, морських левів і моржів). Ці мікроорганізми, можуть інфікувати багатьох тварин, не спричинюючи клінічних ознак; проте, інфекції також були пов'язані з репродуктивними втратами, менінгоенцефалітом, орхітом, артритом, дискоспондилітом, підшкірними абсцесами та іншими синдромами.

B. ceti виявляли культуральними методами або методом ПЛР у багатьох видів китоподібних, включаючи морських свиней (*Phocoena phocoena*), короткодзьобих звичайних дельфінів (*Delphinus delphis*), смугастих дельфінів (*Stenella coeruleoalba*), афалін (*Tursiops truncatus*), атлантичних білобоких дельфінів (*Lagenorhynchus acutus*), білодзьобих дельфінів (*Lagenorhynchus albirostris*), дельфінів Мауї (*Cephalorhynchus hectori maui*), білоголових дельфінів/Гекторові дельфіни (*Cephalorhynchus hectori*), продельфінів Климене (*Stenella clymene*), смугастих китів (*Balaenoptera acutorostrata*), косаток (*Orcinus orca*), дзьобатих китів Совербі (*Mesoploden bidens*), гринд (*Globicephala melas*), південних гладких китів (*Eubalaena australis*) і нарвалів (*Monodon monoceros*). Є також кілька повідомлень про виділення *B. ceti* у морських звичайних тюленів (*Phoca vitulina*) і гренландських тюленів (*Pagophilus groenlandicus*). ST27 генотип цього збудника був виділений у афалін і каліфорнійських морських левів (*Zalophus californianus*), а нуклеїнові кислоти збудника були виявлені у малих китів. За допомогою бактеріологічних досліджень *B. pinnipedialis* виділили у багатьох видів ластоногих, включаючи тюленів, кільчастих тюленів (*Pusa hispida*), хохляків (*Cystophora cristata*), сірих тюленів (*Halichoerus grypus*), північних морських котиків (*Callorhinus ursinus*) і Каліфорнійських морських

левів. Цей збудник також був виявлений у білух (*Delphinapterus leucas*) і дрібних китів, а також у морських видр (*Enhydra lutris*), які є морськими ссавцями, проте не є китоподібними і ластоногими. Інфекцію, спричинену цим збудником виявили у європейських видр (*Lutra lutra*), напівводних ссавців, які живуть в прісноводному середовищі.

Антитіла виявлені до цих бруцел дозволяють припустити, що збудник може заражати інших морських ссавців, у тому числі морських левів Стеллера (*Eumetopius jubatus*), австралійських морських левів (*Neophoca cinerea*), атлантичних моржів (*Odobenus rosmarus rosmarus*), декількох видів тюленів (крім згаданих), морських свиней, дельфінів і китів. Антитіла до цих бруцел, виявлені у білих ведмедів. Останнє вважається результатом контакту з інфікованими тюленими та іншою здобиччю. В спеціальній літературі повідомлялося про еспериментальні інфекції ізолятами бруцел від морських ссавців у великої рогатої худоби, овець, свиней і в лабораторних тварин (миші, морські свинки). Станом на 2018 рік було зареєстровано чотири клінічні випадки у людей. Три з них були спричинені генотипом ST27, а четвертий генотипом *B. ceti* (CFSPH, 2023).

Унікальні ознаки патології в інфікованих господарів зазвичай поділяються на три різні фази: (i) інкубаційна фаза до появи клінічних симптомів, (ii) гостра фаза, під час якої патоген вторгається та поширюється в тканині господаря, і (iii) хронічна фаза, яка може призвести до важкого пошкодження органів і смерті господаря.

Бруцельоз у людей зазвичай проявляється хвилеподібною гарячкою високого ступеня. Однак хронічний бруцельоз може вражати багато органів, що призводить до артриту, орхіту, гепатиту, енцефаломієліту та ендокардиту. Низька кількість вірулентних організмів, необхідних для інфікування (інфекційна доза 10–100 організмів) у поєднанні зі здатністю до аерозольної передачі сприяє тому, що *Brucella spp.* класифікується як патоген категорії B і є потенційним збудником біотероризму (de Figueiredo P. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

B. abortus є зоонозним збудником. Живі ослаблені бруцели у вакцинах штаму 19 та RB51 також виявились патогенними для людини; однак штам RB51 є більш безпечним, ніж штам 19 (CFSPH, 2024).

B. abortus виявляється у великої рогатої худоби в усьому світі, за виключенням Ісландії. Програми з ліквідації цього збудника в ряді європейських країн (Канаді, Австралії, Новій Зеландії, Японії та Ізраїлі) виявились успішними. США також вільні від *B. abortus*, за винятком одного регіону. Спорадичні випадки захворювання можуть реєструватися у мандрівників та іммігрантів у країнах, вільних (благополучних) від *B. abortus*.

Відомо, що резервуари *B. abortus* у дикій природі існують у деяких частинах Африки та Північної Америки. У Північній Америці цей організм зберігається в організмі бізонів та лосів у Великому Йеллоустоунському національному парку в США, а також у бізонів у канадському Національному парку Вуд-Баффало та на прилеглий території Північно-Західних Територій в Канаді. У США додатковий резервуар – дикі свині був виявлений у Південній Кароліні. Інфіковані бізони в Канаді відокремлені від великої рогатої худоби буферною зоною, проте дикі тварини іноді передають *B. abortus* худобі в США, де велику рогату худобу випасають на відкритих ранчо та громадських землях поблизу інфікованих диких

тварин. Немає жодних доказів того, що дикі копитні тварини можуть бути інфікованими в європейських країнах, які ліквідували *B. abortus* (CFSPH, 2024).

Велика рогата худоба часто заражається *B. abortus* через контакт із збудником у вагінальних виділеннях та навколоплідними водами (або плацентою, плодом, фетальними рідинами) від інфікованих тварин. Проковтування і передача через слизові оболонки вважаються основними шляхами, але збудник також може потрапляти до організму через пошкоджену шкіру. У багатьох випадках велика рогата худоба залишається інфікованою протягом багатьох років або на невизначений термін. Іноді *B. abortus* може зникати з організму тварини, однак завжди можлива реінвазія. *B. abortus* з організму інфікованої тварини також виділяється з молоком, сечею та спермою. Виділення з молоком може бути переривчастим. Молочна залоза зазвичай колонізується під час системної інфекції; однак, збудник також може потрапляти з навколишнього середовища через дійки. Окремі телята заражаються *B. abortus* під час годування, а незначна кількість можуть народитися інфікованими. Постійно інфіковані молоді тварини можуть залишатися невиявленими за допомогою діагностичних тестів, включаючи серологічні тести, аж до народження або аборту. Природне парування не є основним шляхом передачі інфекції у великої рогатої худоби, але передача венеричних хвороб є більш ефективною, коли *B. abortus* осідає в матці, а заражена сперма може містити цей збудник і бути фактором передачі інфекції під час штучного запліднення.

Інші ятрогенні джерела включають забруднені шприци.

Немає жодних доказів того, що членистоногі відіграють певну роль в епідеміології бруцельозу, проте бруцели, включаючи *B. abortus*, були виявлені у кровосисних членистоногих, таких як кліщі та воші (*Haematopinus tuberculatus*). Було встановлено, що *B. abortus* передається морським свинкам через укуси кліщів в лабораторних умовах. Повідомлялося що трансваріальна передача *B. melitensis* була зареєстрована у кліщів. *B. abortus* був виявлений у спермі зубрів, важливість передачі статевих захворювань у цього виду ще належить з'ясувати.

Водяні буйволи, схоже, передають цей організм вертикальним шляхом здоровим телятам, подібно до великої рогатої худоби. Собаки і койоти можуть виділяти *B. abortus* з репродуктивними виділеннями і можуть інфікувати велику рогату худобу, що утримується в тісному контакті в експериментальних умовах. Однак, жодного підтвердженого випадку передачі інфекції від собак до великої рогатої худоби не існує, крім того, відсутні епідеміологічні докази того, що м'ясоїдні тварини є джерелом збудника інфекції, про що зазначається в програмах ліквідації. Експериментально інфіковані вовки виділяють з фекаліями незначну кількість збудника, й така концентрація не є інфекційною дозою для великої рогатої худоби. Щури, народжені від експериментально інфікованих самиць, можуть стати латентними носіями. Люди заражаються *B. abortus* під час ковтання збудника або через слизові оболонки (включаючи кон'юнктиву і дихальні шляхи) та пошкоджену шкіру.

Шляхи передачі бруцел від людини до людини включають переливання крові, трансплантацію кісткового мозку, контакт із зараженим матеріалом під час надання допомоги під час пологів, статевого акту та догляду за немовлятами. Немає жодних доказів того, що *B. abortus* може передаватися між людьми під час

випадкових контактів. *B. abortus* може передаватися з фекаліями, контамінованими їжею та водою.

Повідомлялося, що *Brucella spp.* виживає у навколишньому середовищі від одного дня до > 8 місяців, залежно від таких факторів, як температура, вологість, вплив сонячного світла та наявність органічних речовин. За низької температури виживання є довшим. В умовах високої вологості, низьких температур і відсутності сонячного світла цей збудник може залишатися життєздатним протягом декількох місяців у воді, абортіваних плодах, гної, вовні, сіні та інших матеріалах. Вони часто витримують висихання, за наявності органічних матеріалів, можуть виживати в пилу та ґрунті. Їх стійкість у непастеризованому сирі залежить від таких факторів як тип ферментації, температура, вміст води, *pH* і час дозрівання. У замороженому м'ясі збудник може виживати роками.

B. melitensis може поширюватися з різними факторами передачі, включаючи корм і воду. *Brucella spp.* може виживати в навколишньому середовищі від одного дня до більш як 8 місяців, залежно від таких факторів, як температура, вологість, вплив сонячних променів і наявність органічних речовин. Довше виживання можливе за низьких температур. В умовах високої вологості, низьких температур і відсутності сонячного світла, ці збудники можуть залишатися життєздатними протягом кількох місяців у воді, абортіваних плодах, гної, вовні, сіні та інших матеріалах. Вони можуть витримувати висихання, особливо в присутності органічного матеріалу, також добре зберігаються в пилу та ґрунті. Їх виживання в непастеризованих сирах зумовлюється типом бродіння, температурою, вмістом води, *pH* і часом дозрівання. Повідомлялося про виживання збудника протягом декількох років у замороженому м'ясі (CFSPH, 2023).

Бруцели легко вбиваються найпоширенішими й доступними дезінфікуючими засобами, включаючи розчин гіпохлориту, гідроксид натрію, четвертинні амонієві сполуки, 70% етанол, ізопропанол, йодофори, фенольні дезінфектанти, формальдегід, глутаральдегід і ксилол. Бруцели досить швидко інактивуються в кислому середовищі *pH* < 3,5. Вони також можуть бути знищені вологим теплом за температури 121°C (250°F) протягом щонайменше 15 хвилин, сухого жару 320–338°F (160–170°C) протягом щонайменше 1 години, гамма-опромінення та пастеризації. Кип'ятіння протягом 10 хвилин зазвичай є ефективним для рідин (Korniienko L.Ie. et al., 2009; CFSPH, 2023).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Це захворювання становить значну небезпеку для людей і їх здоров'я. Зараження людей збудником бруцельозу часто відбувається після споживання непастеризованого молока та молочних продуктів, вироблених не централізовано, де відсутня санітарія й задовільне ветеринарне обслуговування. Міграція людей і тварин, торгівля продуктами тваринного походження сприяють поширенню хвороби у раніше благополучних регіонах (Korniienko et al., 2009; Khurana et al., 2021). Наприкінці минулого століття в країнах Середнього Сходу хворіло на бруцельоз щорічно більше 90 тисяч людей (Korniienko et al., 2009). Кожного року у світі виявляють більш як 500 000 нових випадків бруцельозу людей (Pappas et al., 2006; Johansen et al., 2017; Barki et al., 2018). На думку окремих дослідників реальна захворюваність на бруцельоз у 10–25 разів перевищує зареєстровані випадки, оскільки часто інфекція не розпізнається або хворі не повідомляють про хворобу органам

охорони здоров'я (Sabra et al., 2021). Деякі дослідники оцінюють реальну захворюваність на бруцельоз у світі в 5 000 000–12 500 000 випадків на рік (Hull & Schumaker, 2018). Найбільш високі показники захворюваності на бруцельоз серед людей спостерігалися в таких країнах, як Монголія (391,0 випадків на 100 000), Таджикистан (211,9), Сирія (160,3)(Hull & Schumaker, 2018), Кенія (203,07 випадків на 100 000), Ємен (89,96), Греція (42,96), Еритрея (21,82)(Wang & Jiang, 2020), Іран (18,6)(Musallam et al., 2016). У 2017 році у 28 країнах Європейського Союзу зареєстрували 381 випадок бруцельозу з середніми показниками 0,09 випадків на 100 000 людей. Наприклад, у 2014 році в Мексиці було зареєстровано 5 514 спалахів, в Китаї – 2 138, Греції – 1 268 і Бразилії – 1 142 (Hull & Schumaker, 2018). В країнах Африки і Південної/Південно-Східної Азії середній діапазон серопревалентності в овець і кіз становив – 0–88,8%, у великої рогатої худоби – 0–68,8%, у верблюдів – 4–20%, у свиней і собак – 0–12,9 % (McDermott et al., 2013). В країнах Латинської Америки серопревалентність бруцельозу великої рогатої худоби коливалась у межах 0,5–10% (Lucero et al., 2008). З 1990-х років захворюваність на бруцельоз в Китаї зростала й досягла піку в 2014 році, з 2008 по 2018 рік хвороба увійшла до списку 10 найпоширеніших інфекційних захворювань в цій країні (Lai et al., 2017). В Африці та Азії було визначено значну поширеність захворювання (більше 11%) серед людей які за професійними обов'язками мали справу з тваринами (працівники ветеринарної медицини, тваринники, працівники боєнь тощо)(McDermott et al., 2013), в Іспанії 12% захворілих людей на бруцельоз виявились лабораторними працівниками, які працювали із збудником (Bouza et al., 2005; Köse et al., 2014).

Збудники бруцельозу є важливими патогенами людини та тварин, а бруцельоз людини доволі поширений зооноз у світі. Збудники є переважно внутрішньоклітинними паразитами в організмі тварин і людей, вони проявляють імуносупресорну дію на організм господаря, виживають та розмножуються в макрофагах і плацентарних трофобластах (Głowacka et al., 2018). Дослідники вказують, що дві важливі детермінанти вірулентності зіграли вирішальну роль у еволюції бруцел. Це система секреції типу IV, яка секретує ефекторні молекули в цитоплазму клітини-господаря, що керують внутрішньоклітинним переміщенням бруцел і модулюють імунні відповіді господаря, і ліпополісахаридна частина, яка погано стимулює запальні реакції організму. Саме ці чинники є не останніми в поясненні того, настільки тяжко вести боротьбу з цим зоонозом у сучасному світі (Roop et al., 2021), навіть використовуючи підходи концепції “Єдиного здоров'я”. Дослідники зазначають, що бруцельоз також проявляє циклічні характеристики можливої передачі збудника людям, домашнім тваринам і диким тваринам (Assenga et al., 2015). В історії України максимальну кількість випадків бруцельозу в людей було зареєстровано в 1952 році (свіжі форми бруцельозу) – 1107 випадків. Аналіз епідемічної ситуації в нашій державі показав, що за період 1994–2021 років було зареєстровано 45 випадків захворювань в людей, приблизно половина цих випадків, це завезений із-за кордону бруцельоз. На один рік припадає 1,7 випадків бруцельозу, тобто останні є переважно спорадичними (Korniienko et al., 2023). За повідомленнями (Markovych, 2020) встановлено, що загалом більш як за 20-річний період захворюваність людей в Україні склала 0,07 на 100 000 населення. У 2000 році у Миколаївській області під час одного

локального спалаху було зареєстровано 5 випадків захворювання у людей від місцевого джерела інфекції. Також за повідомленням (Chemych et al., 2017) відомо, що значна частина випадків бруцельозу в людей в Україні є завезеними. Так, у 2007 р. у Сумській області виник гострий бруцельоз у двох людей, які перед цим перебували у сільських районах Туркменістану. В цьому ж році захворів мешканець Київської області, який перебував в сільській місцевості в Індії й вживав молочні продукти від місцевої худоби. В 2008 році випадок бруцельозу було зареєстровано в киянина, який перед цим протягом тривалого часу перебував в Азербайджані. Результати епідеміологічних досліджень за період 2010–2017 років вказують, що з 11 захворілих людей 8 заразились за кордоном (Мала та Середня Азія, Кавказ, Північний Кавказ, Індія, Болгарія, Росія) (Novokhatnii et al., 2017). В нашій країні такі випадки “закордонного” зараження також були зареєстровані в Одеській (2013), Київській (2014), Донецькій областях (2017). Не викликає сумнівів теза про те, що постійна серопозитивність серед диких тварин (постійне джерело збудника інфекції) сприяє серопозитивності серед сільськогосподарських, а вже від останніх, зараженню піддається людина.

Аналіз епідемічної й епізоотичної ситуації з бруцельозу в світі за даними бази *ProMed* (<https://promedmail.org/promed-posts/>) за період 2000–2021 років показав, що практично усі випадки зараження людей пов’язані з тваринами і тваринницькою продукцією. Це споживання молочних продуктів, переважно сирів і контамінованого молока від різних видів тварин, зараження працівників ветеринарних лабораторій під час роботи з біологічним матеріалом, зараження працівників боєнь під час роботи з зараженими й хворими тваринами. Хворих на бруцельоз тварин часто виділяють під час моніторингових серологічних досліджень. Зареєстровані випадки завезення тварин-резервуарів збудника у зоопарки з неблагополучних територій (з М’яни в Німеччину в 2013 році). Практично усі випадки захворювання людей у Швеції, наприклад, стались внаслідок мандрівок до неблагополучних з бруцельозу країн. Описані навіть випадки зараження домашніх тварин (собак, котів) після споживання ними недостатньо стерилізованих кормів тваринного походження. Дикі тварини-резервуари збудників цього захворювання представлені оленями, карibu, лосями, сернами, дикими кабанями, бізонами, буйволами, морськими ссавцями. З свійських і домашніх тварин хворобу здебільшого реєстрували серед овець, кіз, великої рогатої худоби, верблюдів, свиней, собак (Korniienko et al., 2023). *B. canis* широко поширена в Північній, Центральній і Південній Америці, а також частини Азії, Африки та Європи. Нова Зеландія та Австралія вільні від *B. canis*; однак Австралія повідомила про деякі інфекції *B. suis* у собак, головним чином, у тварин, які використовуються для полювання на диких свиней (CFSPH, 2023).

Збудник цього захворювання може передаватись людям аерогенним шляхом (для зараження достатньо 10–100 бактерій). Зараження призводить до розвитку хронічного, тяжкого за перебігом захворювання, потребує сучасних підходів у лікуванні (комбінація препаратів), маніфестні форми перебігу ніби стерті й часто не мають класичних форм перебігу (Pappas et al., 2006). Бруцельоз людини переважно спричинюють збудники *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis* і *B. canis* (Lai et al., 2021), однак доведено, що людина може бути заражена будь-яким різновидом збудника, значна його кількість долає захисні бар’єри в сприйнятливому

організми, й в принципі кожен вид є потенційно небезпечним (Sohn et al., 2003; Covert et al., 2009; Olsen & Palmer, 2014). Передача збудника людям від тваринних резервуарів є провідним шляхом зараження людини, адже передача останнього від людини до людини відбувається не часто (Olsen & Tatum, 2016).

Бруцельоз, спричинений *B. melitensis* зустрічається на Близькому Сході, у деяких країнах Південної та Східної Європи, а також частини Азії та Латинської Америки, включаючи Мексику. Цей організм відсутній у домашніх тварин в Північній і Центральній Європі, Канаді, США, Австралії, Новій Зеландії, Японії та деяких інших країнах. На цих територіях іноді реєструють спорадичні випадки цього захворювання у мандрівників та іммігрантів.

Дрібні жуйні часто отримують *B. melitensis* під час контакту з вагінальними виділеннями із плаценти, власне самою плацентою, абортіваним плодом, фетальними рідинами. Більшість тварин інфікується під час ковтання збудника через ротову порожнину та слизові оболонки кон'юнктиви. Цей збудник також може передаватися статевим шляхом і через пошкоджену шкіру. Вівці та кози можуть залишатися інфікованими роками. Вони можуть виділяти *B. melitensis* незалежно від того, чи вони абортують або виношують плід до кінця кінності. Повторна інвазія матки може статися під час наступних вагітностей. Виділення збудника з матки, після абортів або викиднів, може тривати 2–3 місяці, і можливо, довше. *B. melitensis* також виділяється з молоком, сечею та спермою. Молочна залоза зазвичай колонізується під час системної інфекції; однак збудник також може потрапити у вим'я з навколишнього середовища, через соски. У фекаліях козенят і ягнят *B. melitensis* міститься тоді, коли їх годують природно (ссуть маток). Дрібні жуйні інфіковані одразу після народження, іноді стають стійкими переносниками збудника. Вони можуть залишатися невиявленими за допомогою діагностичних тестів, включаючи серологію, поки вони не стають кітними й потім у них може виникнути аборт. Незначний відсоток тварин можуть народжуватися інфікованими, але більшість заражається *B. melitensis*, під час ссання маток. Потенційні ятрогенні джерела інфекції включають забруднені шприци. Членистоногі відіграють певну роль в епідеміології бруцельозу; однак бруцели, включаючи *B. melitensis*, були виявлені у кровосисних членистоногих, таких як кліщі, адже доведено, що *B. abortus* передається морським свинкам через укуси кліщів в лабораторних умовах. Повідомлялося про трансваріальну передачу *B. melitensis*. Вважається, що інші види тварин, крім овець і кіз, заражаються і виділяють *B. melitensis* подібними шляхами. Цей збудник виявлено в абортіваному посліді й витоках, в молоці зараженої великої рогатої худоби та верблюдів, в сечі верблюдів. За хронічних інфекцій верблюдів, бактерії локалізувалися переважно в лімфатичних вузлах. Люди зазвичай заражаються під час ковтання збудника або через слизові оболонки (включаючи кон'юнктиву і дихальні шляхи), через потертості шкіри. Передача в людей бруцел може здійснюватись під час переливання крові, трансплантації кісткового мозку, в разі надання допомоги під час пологів, статевого акту та годування немовлят.

Більшість порід кіз легко заражається *B. melitensis*, але повідомлялося що окремі породи овець більш сприйнятливі ніж інші. Рівень абортів може бути високим, коли цей організм вперше потрапляє в інтактне стадо. За експериментального зараження кіз рівень абортів може становити 70–100%.

Однак показники кількості абортів зазвичай є значно нижчими, коли *B. melitensis* закріплюється в стаді. У деяких випадках клінічні ознаки можуть бути циклічними, з періодичним збільшенням кількості абортів, а потім реєструють періоди, коли значні репродуктивні втрати відсутні. *B. melitensis* також поширена у верблюдів і великої рогатої худоби в деяких країнах зі значними популяціями дрібних жуйних, особливо там, де переважають стада змішаних видів. *B. melitensis* не зберігається в більшості популяцій диких копитних в Європі, навіть там, де тварини в дикій природі зрідка заражалися від домашніх тварин. Однак збудник закріпився в одній локалізованій популяції альпійських козлів в північних французьких Альпах. Повідомлялося, що рівень серопревалентності серед козлів у цьому регіоні становив 38–45%, в той час як рівень зараження інших диких копитних був набагато нижчим: антитіла були виявлені приблизно в 2–3% серн, всі тестовані козулі (*Capreolus capreolus*) і червоні олені (*Cervus elaphus*) виявились серонегативними (CFSPH, 2023).

B. suis поширений серед одомашнених свиней у деяких частинах Латинської Америки та Азії. Контрольні програми ліквідації дозволили знищити цей організм у свійських свиней в низці європейських держав, США, Канаді та Австралії. Однак *B. suis* все ще зберігається в дикій природі в диких кабанів у багатьох із цих регіонів, що призводить до спорадичної передачі домашнім свиням. Біовари 1 і 3 *B. suis* циркулюють в усьому світі. Про виявлення біовару 2 здебільшого повідомлялося в Європі, де він переважно циркулює серед диких кабанів, але також збудник виявляють у домашніх свиней в Єгипті. Біовар 4 циркулює в Арктиці, регіонах Північної Америки та Євразії, де є його тварини-господарі (Сибір, Канада та Аляска).

Вважається, що більшість одомашнених свиней заражаються *B. suis* коли вони ковтають корм або воду, забруднені збудником після контакту з плідними водами, плацентами, фетальними рідинами, вагінальними виділеннями від інфікованих свиноматок або після поїдання тваринами мертвих плодів і посліду. Свині також виділяють цей мікроорганізм з молоком, сечею та спермою. Кнури можуть хворіти як із проявом симптомів, так бути й безсимптомними бактеріоносіями, й вони передають збудника статевим шляхом. Поросята можуть заразитися під час ссання маток або годівлі, внутрішньоутробно. Деякі з цих молодих тварин можуть стати серонегативними носіями збудника. Свині можуть також заражатися *B. suis* під час вдихання, через кон'юнктиву або через пошкоджену шкіру, але ці шляхи, мають мінімальне епідеміологічне значення. Багато тварин стають хронічними носіями збудника. Передача *B. suis* біовар 2 у диких кабанів подібна до такої, як і у свійських свиней. *B. suis* біовар 4 може передаватися через контакт з абортованими плодами та іншими факторами передачі. Свинячий біовар *B. suis* може закріплюватися в молочній залозі жуйних і згодом виявлятися в молоці. Колонізація молочної залози може відбуватися під час системної інфекції або збудник потрапляє в молочні залози з навколишнього середовища, через соски. Експериментально інфікована велика рогата худоба виділяє цей збудник з молоком не менше 2 років. Інфекції *B. suis* в мисливських собак стаються після прямого контакту з дикими свинями або їхніми тканинами, навіть описані випадки підозри передачі від собаки до собаки. Деякі молоді собаки можуть інфікуватись від суки під час щеніння. *B. suis* було виявлено в

сім'яниках собак, слинних залозах і нирках. Люди зазвичай заражаються цим збудником під час ковтання забрудненої їжі, через слизові оболонки (включаючи кон'юнктиву і дихальні шляхи) і потертості шкіри. *B. suis* може передаватися людям через непастеризовані молочні продукти від оленів або інших інфікованих тварин, в тому числі від великої рогатої худоби. В спеціальній літературі описані випадки інфікування цим біоваром, які пов'язані із сирим кістковим мозком карібу, який є регіональним делікатесом. Передача бруцел від людини до людини включає переливання крові, трансплантацію кісткового мозку, зараження відповідними матеріалами під час надання допомоги під час пологів, статевого акту і годування підсисних поросят.

Бруцельоз свиней залишається серйозною проблемою для свиней в окремих частинах Азії та Латинської Америки, але поширеність *B. suis* в деяких інших регіонах серед поголів'я худоби стало дуже низьким. Навіть там, де програми управління практично усунули контакти комерційних стад з дикими свинями, проблема ще залишається. Збудник становить більший ризик для свиней, які утримуються просто неба. Поширеність *B. suis* у диких свиней може значно відрізнятися між регіонами. Щільність популяції диких тварин впливала на поширеність біовару 2 у диких кабанів. Під час введення в стадо свиней-носіїв *B. suis*, збудник може швидко поширюватися, заражаючи 50–80% стада. Репродуктивні втрати в таких господарствах можуть досягати 80%. Коли інфекція переходить у хронічну форму й збудник “закріпився” в стаді, бруцельоз може проявлятися лише як неспецифічне безпліддя, дещо знижується кількість опоросів і відбуваються нерегулярні цикли тічки. Загибель тварин відбувається рідко, за винятком плодів (аборт) та новонароджених поросят.

B. suis є важливим патогеном серед собак в Австралії, де з 2011 року задокументовано біля 100 випадків. Більшість інфекцій були зареєстровані у собак, які брали участь у полюванні на диких свиней або їх годували сирим м'ясом від впольованих свиней. Проте дослідження проведені на собаках показали, що загальний ризик передавання збудника від собаки до собаки низький. Приблизно 40% відомих інфекцій перебігали безсимптомно. *B. suis* також було виявлено у собак у деяких частинах Південної Америки, де він може бути відносно поширеним у цього виду, а також у США, Європі та інших регіонах. Інфекції, спричинені у людей біоваром 2 зареєструються рідко, і багато з цих пацієнтів мали хронічні захворювання та/або імуносупресивні стани. Проте бруцельоз, спричинений біоваром 2, може спричинювати захворювання і в здорових людей (CFSPH, 2018).

B. canis виявляють в плодах, плацентах, фетальних рідинах і вагінальних виділеннях від інфікованих сук. Збудник може зберігатися в вагінальних виділеннях протягом кількох тижнів. Останній також може виділятися зі звичайними вагінальними виділеннями (особливо під час тічки) або з молоком. У самців сперма може містити високі концентрації *B. canis* протягом кількох тижнів або місяців після інфікування, і періодичне виділення менших кількостей може тривати протягом років. Цей мікроорганізм також виділяється з сечею, в незначній кількості. Збудник можна виділити з слини, носових і очних виділень, калу. У собак *B. canis* здебільшого потрапляє в організм сприйнятливої тварини через слизові оболонки статевих органів, ротової порожнини та кон'юнктиви, але

також можлива передача через пошкоджену шкіру. Вважається, що більшість випадків набуті венеричним (статевим) шляхом (включаючи шлях через штучне запліднення) або шляхом контакту з плодом і плідними оболонками після абортів і мертворожденень. Проте цей мікроорганізм також може передаватися між собаками під час близьких контактів, навіть за відсутності парування або вагітності. Однак *B. canis* не передається легко між собаками. Цуценята можуть бути інфіковані внутрішньоутробно і можуть виглядати цілком здоровими але залишаються носіями. Цуценята також можуть заражатися через молоко, але важливість цього шляху є суперечливою. Потенційні ятрогенні джерела інфекції включають переливання крові та забруднені шприци. Відсутні докази, що членистоногі відіграють якусь роль у епідеміології бруцельозу собак; хоча, як уже зазначалось, *B. abortus* передається морським свинкам через укуси кліщів в лабораторії. Крім того, серед кліщів була доведена трансваріальна передача бруцел.

Загалом до бруцельозу сприйнятливі всі породи собак. *B. canis* може швидко поширюватися в обмежених популяціях, особливо під час парувальної компанії чи після абортів. Збудник також може швидко поширюватись і в племінних розплідниках. Хоча загибель тварин за бруцельозу собак реєструється нечасто, репродуктивні втрати можуть бути значними. Часто реєструють випадки загибелі плодів і новонароджених цуценят. В спеціальній літературі є повідомлення, що у інфікованому розпліднику отримали приблизно на 25% менше цуценят, ніж у благополучному з цієї хвороби.

За межами розплідника *B. canis* може становити серйозну проблему в популяціях собак, де не контролюється процес розведення. В різних країнах рівень серопревалентності становив 1–15% у різноманітних групах собак, причому вищі показники виявлялися у бродячих тварин. В останні роки високу серопревалентність виявляли в деяких збіднелих районах Південної Америки (наприклад, 30% в одному з районів Аргентини), а також у сільських собак (21%) і міських собак (13%) в Зімбабве. Окремі звіти з розвинутих країн свідчать про те, що захворюваність на бруцельоз серед собак може зростати (CFSPH, 2023).

B. ceti і *B. pinnipedialis* вважаються широко поширеними в популяціях морських ссавців. Збудник було виділено шляхом бактеріологічних досліджень або виявлено антитіла серологічними методами у морських тварин на узбережжі більшості континентів і в багатьох морях і океанах, у тому числі в Арктиці та Антарктиці. Більшість ізолятів походять від тварин із північної півкулі, але це може відображати вибірку а не справжнє поширення інфекції. Станом на 2018 рік генотип ST27 був виділений від тварин і в Тихому й Атлантичному океанах, а також в Адріатичному морі.

Передача бруцел серед морських тварин і савців вивчена погано. Є лише обмежені докази існування будь-яких шляхів передачі. У наземних тварин часто виявляються види бруцел, які передаються через контакт з інфікованими тканинами (наприклад, плацента, плід, фетальні рідини) і вагінальним секретом, а також іноді статевим шляхом та іншими способами. Окремі молоді тварини, інфіковані внутрішньоутробно, можуть вижити і продовжують бути носіями бруцел. Морські ссавці можуть передавати бруцел аналогічними шляхами; *B. ceti* та/або *B. pinnipedialis* виділено від самців та самиць з репродуктивних органів,

продуктів пологів (включно з плацентою, рідинами та органами плода), молока або молочних залоз. Збудник також може поширюватися через прямі чи непрямі контакти. Виділення *B. pinnipedialis* з калом описане у морських тюленів, а укуси є ще одним шляхом зараження, адже на їх місці виникають абсцеси, з яких виділяють бруцел. Деякі види респіраторних нематод розглядаються як потенційні вектори. *B. pinnipedialis* виявлено у легеневих хробаків (*Parafilaroides* sp.) у морських тюленів, *B. ceti* – у *Pseudalius inflexus* у морських свиней. Припускають, що печінкова двуустка (*Pseudamphistomum truncatum*) може бути вектором для бруцел у сірих тюленів і інших ластоногих. Деякі автори вважають, що бруцели також можуть передаватися морським ссавцям під час проковтування інших морських ссавців або інфікованої риби. Адже в спеціальній літературі є описання природного та експериментального зараження нільського сома наземним видом *B. melitensis*, тривалого виживання *B. pinnipedialis* в атлантичній трісці (*Gadus morhua*) після внутрішньочеревної ін'єкції.

В спеціальній літературі описаний один клінічний випадок зараження людини, яка працювала з *B. ceti* в лабораторії, але джерело зараження трьох інших людей залишилось невідомим. Потенційні шляхи в усіх трьох випадках включали вживання сирої риби або моллюсків, обробку сирої риби та купання в океані. Вважають, що білі ведмеді можуть заражатись цим збудником, споживаючи м'ясо заражених тюленів. Велику рогату худобу вдалося заразити експериментальним шляхом внутрішньовенним введенням інфекційного матеріалу. Через кон'юнктиву цими видами брул вдалося заразити велику рогату худобу та овець (CFSPH, 2023).

B. ceti і *B. pinnipedialis* досить поширені серед морських ссавців. Оцінки їх поширеності різняться залежно від виду. Дослідники зазначають, що показники серопревалентності становлять 10–50%. Рівень захворюваності та смертності в морських ссавців невідомий, але хвороба, відносно нечасто зустрічається у китоподібних і рідко у ластоногих. Деякі синдроми, однак, такі як репродуктивні втрати, можуть бути ідентифіковані в одних видів та бути відсутніми в інших. Менінгоенцефаліт відносно часто зустрічається у смугастих дельфінів, що свідчить про те, що вони можуть бути надзвичайно чутливими до цього синдрому. В білих ведмедів в Арктиці було виявлено антитіла до *Brucella* в 10–15% випадків, припускають, що зараження відбувається під час споживання інфікованих тюленів. Клінічні ознаки у білих ведмедів поки не реєстрували. Морські бруцели значно менш вірулентні для великої рогатої худоби та овець, ніж *B. abortus* або *B. melitensis*. В одному з досліджень було показано, що ці збудники можуть спричинити репродуктивні втрати у великої рогатої худоби, якщо чисельність бруцел буде відносно високою, оскільки аборти траплялися у експериментальних тварин в разі їх внутрішньовенного зараження, але не в разі зараження через кон'юнктиву. Тут слід зауважити, що внутрішньовенний спосіб зараження дозволяє збуднику обходити деякі бар'єри природного захисту організму. *B. ceti* та *B. pinnipedialis* також виявилося маловірулентними для гризунів, порівняно з іншими видами бруцел.

Загальні ризики для людини від *B. ceti* та *B. pinnipedialis* невизначені. Зараження морськими бруцелами може бути недодіагностоване через відсутність клінічних даних або їх нечіткість. В обмеженій кількості наукових статей

зазначалось, що антитіл до бруцел у людей, які професійно контактували з морськими ссавцями не виявляли. Проте в одній статті зазначалось, що дослідник, який регулярно проводив розтин морських ссавців у Перу мав недіагностований бруцельоз, крім того, жінка, яка продавала китове м'ясо на місцевому ринку мала подібні симптоми. Дослідження, проведені у гризунів, овець і великої рогатої худоби показали, що *B. ceti* і *B. pinnipedialis* менш вірулентні для наземних ссавців, ніж бруцели, з якими зазвичай асоціюються захворювання людини (*B. melitensis*, *B. abortus* і *B. suis*)(CDC, 2018; CFSPH, 2018).

Отже, люди зазвичай заражаються від представників роду *Brucella* шляхом ковтання організмів або через забруднення слизових оболонок (в тому числі кон'юнктиви та дихальних шляхів) і ушкодженої шкіри. Люди здебільшого можуть заразитись *B. canis* після тісного контакту з собаками, особливо тваринами, які нещодавно абортували або народили. Іноді реєструють випадки зараження без встановлення джерела збудника інфекції. Відсутні повідомлення про передачу *B. canis* від людини до людини, хоча теоретично це можливо. Для інших видів *Brucella*, описані випадки передачі збудника від людини до людини через переливання крові, трансплантацію кісткового мозку, в разі надання допомоги під час пологів, статевих актів та вигодовування немовлят (CFSPH, 2023).

Бруцельоз у людей тісно пов'язаний з виникненням і поширенням *Brucella spp.* у тварин, особливо у сільськогосподарських тварин. Захворюваність знизилася після того, як було ліквідовано багато неблагополучних пунктів з бруцельозу тварин. В Європі бруцельоз тварин все ще спостерігається в середземноморських та балканських країнах (Португалія, Іспанія, Італія, Мальта, Боснія і Герцеговина, Хорватія, Греція, Кіпр, Туреччина, Македонія та Сербія). За межами цього регіону країни Африки (Алжир), Азії (Сирія, Іран) та Латинської Америки (зокрема, Бразилія та Мексика) демонструють відносно високу захворюваність серед сільськогосподарських тварин. Бруцельоз собак спорадично реєструється в Європі з 1973 року. У кількох європейських країнах, включаючи Німеччину, зайці та дикі кабани є епідеміологічно важливими резервуарами *B. suis*.

Загалом ендемічність бруцельозу показана в багатьох країнах світу. Країнами й територіями з зонами високого ризику вважаються: Мексика, Південна та Центральна Америка, Східна Європа, Азія, Африка, Карибський басейн, Близький Схід і Середземноморський басейн (Португалія, Іспанія, Південна Франція, Італія, Греція, Туреччина та Північна Африка). Туристи й подорожуючі в цих регіонах наражаються на значну небезпеку зараження у разі контактів із худобою, а також під час споживання сирих продуктів тваринного походження (м'ясо, непастеризовані молочні продукти тощо)(*Brucellosis Reference Guide*, 2017). Здебільшого бруцельоз реєструють у країнах із незначними доходами, де кози та вівці є переважними видами худоби, яких утримує населення, забезпечуючи своє існування (Rossetti et al., 2017).

Особливому ризику піддаються люди, які контактують з основними господарями, це часто працівники ветеринарної медицини, фермери, персонал із догляду за тваринами, доярки, ті, хто працює в тваринництві, працівники, які займаються штучним заплідненням, працівники боєнь та забійних цехів, мисливці

і, перш за все, ті, хто працює в ендемічних районах, де також існує небезпека інфікування через недостатньо прогріте або сире молоко. Хворобу іноді реєструють у лабораторних працівників, а отже мікробіологи також знаходяться в зоні ризику. Бруцели вважаються потенційною біологічною зброєю (Bauerfeind R. et al., 2015). Бруцельоз вважається важливим професійним зоонозом.

Хвороба дуже заразна. Інфіковані тварини є основним джерелом збудника захворювання. Бруцела також може проникати через потерту/ушкоджену шкіру та слизові оболонки.

Природне зараження тварин відбувається здебільшого за допомогою наступних механізмів: – вживання їжі або води, забрудненої виділеннями з матки, плідними водами, плідними оболонками й послідом, і навіть через облизування геніталій інфікованих тварин; – забруднення шкіри або слизових оболонок і впровадження збудника у соскові канали через інфіковані доїльні стакани; – інфіковані самці можуть поширювати інфекцію через статевий контакт (можливе зараження самиць через інфіковану сперму)(Banai M., Corbel M., 2010)

Важливі шляхи передачі збудника бруцельозу у людей наступні: – контакт із зараженою твариною (тваринами) або їх виділеннями. Ризикова діяльність передбачає тісний контакт з інфікованими тваринами, наприклад, поводження з абортіваними тваринами, клінічне обстеження матки, стриження, вакцинації та лікування заражених тварин; – передача через вдихання аерозолів, що утворюються через забруднені виділення під час абортів заражених тварин або в умовах лабораторії (так звані лабораторні інфекції – *LAI*). Слід зазначити, що лабораторні інфекції трапляються через низьку обізнаність або наявність біологічної небезпеки. Запобіжні заходи мають включати належне поводження зі збудником у лабораторії й використання шаф біобезпеки рівня 3 (*BSL-3*) під час роботи зі збудником; – випадкове зараження вакцинними штамами живої вакцини, особливо серед працівників ветеринарної медицини під час вакцинації; – різні ризиковані практики в деяких регіонах світу, включно зі зняттям шкір з мертвнонароджених ягнят, козенят і абортіваних плодів або перетискання зубами пуповини новонароджених ягнят і козенят; – аліментарний шлях передачі бруцельозу включає споживання непастеризованих молочних продуктів або зараженого м'яса та м'ясних продуктів; нечасто, але передача бруцельозу між людьми може відбуватись через розрив плаценти, під час лактації й статевого акта, під час переливання крові та пересадження кісткового мозку (Bedi J.S. et al., 2022).

Зараження людини відбувається під час безпосереднього контакту з виділеннями та екскрементами інфікованих тварин (наприклад, лохіями під час пологів або абортів), через слизові рота, кон'юнктиву або невеликі пошкодження шкіри. Інший шлях – пероральне вживання сирого або недостатньо прогрітого молока або молочних продуктів, наприклад, сиру, виготованого з непастеризованого овечого або козячого молока. Інфіковані матері можуть виділяти бруцел з молоком, тим самим інфікуючи немовля. Також можлива аерогенна передача, наприклад, через інфекційні аерозолі або частинки пилу на бойнях або в лабораторіях. Інфекційна доза для людини дуже незначна (менше 100 органолептичних одиниць). Статева передача можлива, але відіграє важливу роль лише у тварин (рис. 3) (Bauerfeind R. et al., 2015).

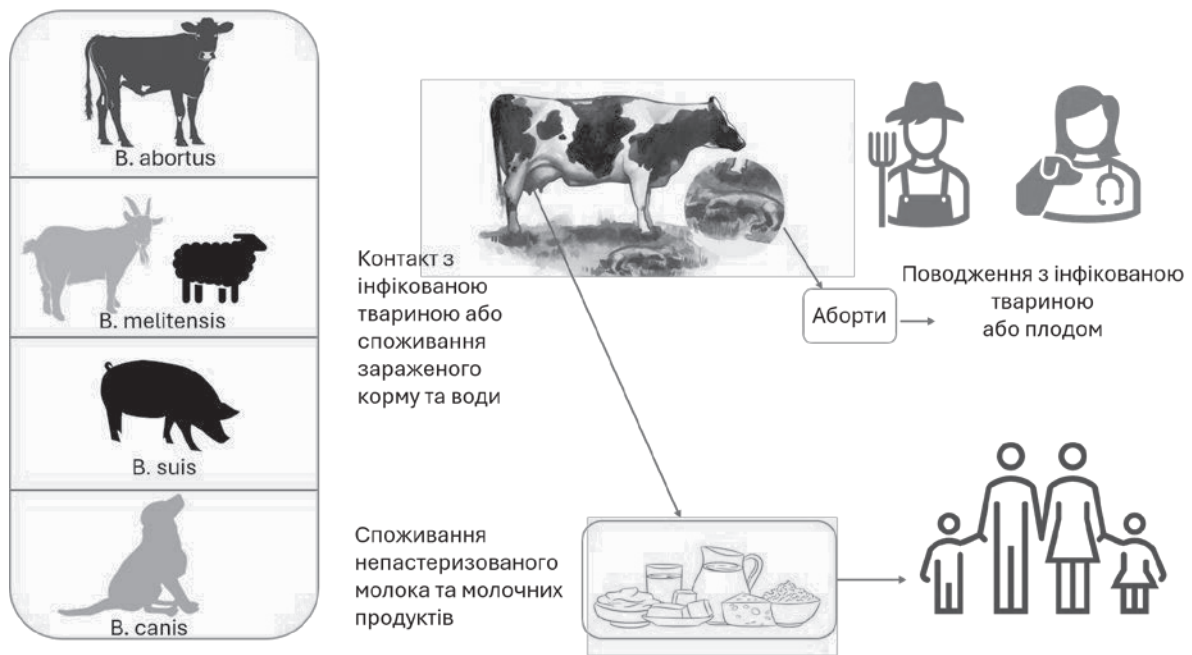


Рис. 3 – Найбільш важливі шляхи передачі *Brucella*.

Період між зараженням і репродуктивними втратами є доволі варіабельним, оскільки тварини можуть бути інфіковані в будь-який час (в тому числі до того, як вони завагітніють), але аборти зазвичай відбуваються на пізніх термінах вагітності.

Клінічні ознаки. Аборти у корів проявляються зазвичай у другій половині вагітності. Мертвонародження та народження слабкого потомства є переважаючими клінічними ознаками у великої рогатої худоби. Слабкі телята можуть загинути незабаром після народження. У більшості тварин аборт відбувається лише один раз, і наступні вагітності зазвичай протікають нормально. Молоковіддача може значно знижуватися. Клінічні ознаки маститу зазвичай відсутні, хоча *B. abortus* виділяється з молоком. Неускладнені репродуктивні втрати зазвичай не супроводжуються ознаками захворювання; однак затримка плаценти та вторинний метрит є частими ускладненнями. Епідидиміт, орхіт або абсцеси яєчок іноді виникають у бугаїв. Безпліддя або знижена фертильність виникають здебільшого в обох статей, через метрит або орхіт/епідидиміт. Також можуть спостерігатися артрити та гігроми, особливо за тривалого перебігу інфекції. Летальні випадки у дорослих тварин трапляються рідко. Можуть гинути плоди (внутрішньоутробно) й новонароджені телята. Інфекція у невагітних корів зазвичай протікає безсимптомно. *B. abortus* також пов'язана з репродуктивними втратами у верблюдів, буйволів, бізонів, овець, кіз, гірських баранів, лосів, експериментально інфікованих лам та інших копитних. У верблюдів *B. abortus* спричинює аборти і мертвонародження. Повідомлялося, що затримка плаценти є нечастим явищем у верблюдів і лосів, однак такі явища майже завжди виникали у бізонів.

У інших копитних за ураження їх *B. abortus* описані орхіт, епідидиміт, артрит, гігроми, спондиліт та абсцеси в різних органах. Бурсит зап'ястка, синовіт і тендиніт, як повідомляється, часто зустрічаються у хронічно інфікованих лосів, що прикінцево призводить до сильної кульгавості. У верблюдів, хворих на

бруцельоз, спостерігається зниження надоїв. Лосі можуть сильно постраждати від *B. abortus*. Цей організм був виявлений у хворих і вмираючих диких лосів, а експериментально заражені лосі швидко гинули, можливо, в результаті септицемії й ураження багатьох органів і систем. Самці товстоногів та вівцебиків не проявляли клінічних ознак захворювання, окрім ураження яєчок, але також гинули без видимих причин. Внаслідок чого вчені припустили, що інфекції *B. abortus* іноді можуть бути летальними для цих видів. У коней *B. abortus* може спричинювати запалення супраспінальної або супраатлантичної бурси; ці синдроми відомі, відповідно, як фістульний свищ холки. В цьому разі бурсальна сумка розтягується прозорим, в'язким, солом'яного кольору ексудатом і розкриває потовщену стінку. Після розкриття останньої часто виникають вторинні інфекції. У хронічних випадках також можуть бути залучені прилеглі зв'язки та спинні хребцеві відростки, які іноді можуть некротизуватися. Повідомлялося про асоційовані з бруцельозом аборти у коней, але вони є рідкісним явищем. Аборти, орхіт/епідідиміт, артрит та інші клінічні ознаки, характерні для бруцельозу собак інфікованих *B. abortus*. На одній з інфікованих ферм цей збудник був виявлений у виділеннях з матки кішки з піометрою. Експериментально інфіковані вовки залишаються безсимптомними носіями. Природно інфіковані койоти та лисиці є безсимптомними носіями збудника (CFSPH, 2023).

Переважаючими клінічними ознаками у овець і кіз (*B. melitensis*) є аборти (здебільшого в останньому триместрі), мертвонародження і народження слабкого потомства. Більшість тварин абортують один раз, а наступні вагітності зазвичай проходять нормально. Зменшення надоїв є звичайним явищем. За великих доз зараження *B. melitensis* реєструють мастит, однак таке явище реєструється нечасто. Неускладнені репродуктивні втрати зазвичай не супроводжуються ознаками хвороби; однак, можлива затримка плаценти і, як ускладнення, вторинний метрит. Гострий орхіт і епідідиміт іноді спостерігається у баранів і козлів. Останні можуть призводити до безпліддя. Багато інфікованих, невагітних овець і кіз залишаються безсимптомними носіями збудника, частими клінічними ознаками у тварин-носіїв збудника є артрити і гігрома. Гігрома здебільшого зустрічається в зап'ястному суглобі. Хворі кози й вівці гинуть нечасто, виняток становлять плоди або новонароджені. *B. melitensis* пов'язують з репродуктивними втратами. Цей збудник може спричинювати орхіти, епідідиміти, гігрома у великої рогатої худоби, верблюдів та диких копитних. У верблюдів можуть реєструвати аборти та мертвонародження (переважно молоді самиці під час першої вагітності). В інфікованих диких копитних, крім клінічних ознак описаних у свійських овець і кіз, реєструють неврологічні симптоми, сліпоту, абсцеси молочних залоз, нефрити і спленіти. У аравійського орікса, який утримувався у неволі, проявлялися неспецифічні клінічні ознаки, в т.ч прогресуюча втрата маси тіла, з розвитком орхіту та артрити. У коней бруцели можуть спричинювати запалення надатлантичної бурси; цей синдром відомий, як норицева холка. Бурсальний мішок розтягується за рахунок прозорого, в'язкого ексудату солом'яного кольору та має потовщену стінку. Може виникати розкриття цього утворення, що призводить до вторинної інфекції. У хронічних випадках, також можуть бути уражені сусідні зв'язки та спинні хребці, іноді прогресують

некротичні явища. Повідомлялося про аборти, пов'язані з бруцелозом у коней, але їх реєструють нечасто. У собак інфекції *B. melitensis* часто бувають безсимптомними, і, як повідомляється, цей збудник, в деяких випадках швидко елімінується з організму. Проте в цього виду тварин реєструють аборти, орхіти, епідидиміти та інші ознаки бруцельозу. В спеціальній літературі описаний випадок зараження собаки, вакцинним штамом Rev-1. У тварини розвинулася рецидивна гарячка, дизурія та дискоспондиліт, і вона загинула після лікування різними антибіотиками і кортикостероїдами. У блакитних лисиць, у неволі, було описано спалах, під час якого аборти відбулись у 55% вагітних тварин, реєструвалась також висока смертність у новонароджених цуценят (CFSPH, 2024).

У свиней найбільш поширеними клінічними ознаками (у разі ураження *B. suis* біовари 1, 2 і 3) є репродуктивні втрати, які можуть включати аборти, мертвонародження, народження слабких поросят (які можуть рано загинути) тощо. Аборти можуть виникати у будь-який час порісності, але здебільшого вони виникають в середині та на пізніх термінах останньої. Оскільки плоди можуть бути канібалізовані, і часто виділення з піхви є мінімальними, аборти класифікують як безпліддя. Аборти можуть не відбуватись, навіть після пологів частина поросят може виживати. Неускладнених абортів зазвичай не буває, як правило, вони ускладнюються затримкою плаценти і вторинним метритом. Іноді спостерігаються епідидиміт та орхіт у кнурів, що може призводити до безпліддя. У свиноматок, які не є порісними захворювання перебігає безсимптомно; однак у них іноді проявляється артрит, розвиваються паралічі задніх кінцівок або різні ускладнення, пов'язані з утворенням абсцесів в інших тканинах і органах. У хронічно інфікованих стадах серед тварин можуть проявлятися ледь помітні ознаки, наприклад, неспецифічне безпліддя, дещо знижена частота опоросів, і нерегулярні цикли течки. Смертельні випадки трапляються рідко, за винятком абортованих плодів або новонароджених. Відносно мало відомо про перебіг хвороби після зараження *B. suis* біовар 2 у диких кабанів, але цей збудник був причетний до абортів, метритів і орхітів. У коней *B. suis* може спричинювати запалення надостної або надатлантичної бурси; ці синдроми є відомими, відповідно, його знають як “норицева холка”. Бурсальний мішок розтягується за рахунок прозорого, в'язкого ексудату солом'яного кольору та має потовщену стінку. Останнє призводить до розкривання, витоку вмісту назовні й до виникнення вторинних інфекцій. У хронічних випадках, сусідні зв'язки та спинні хребці також є залученими й іноді стають некротичними. Повідомлялося про аборти, пов'язані з бруцелозом, у коней, але таких повідомлень замало. Клінічні ознаки бруцельозу *B. suis* в собак, характеризуються наявністю субклінічних інфекцій. В окремих тварин виникали неспецифічні ознаки, як то гарячка, млявість і блювання, а також дискоспондиліт, кульгавість, орхіт, епідидиміт, збільшення простати, гематурія та аборт. Системні ознаки не обов'язково спостерігаються за локалізованою інфекцією. Природно набуті й експериментальні зараження у великої рогатої худоби загалом свідчать про інфекцію *B. suis*, яка перебігає безсимптомно у цього виду, навіть якщо суки є вагітними. Біовар 4 *B. suis* може спричинювати репродуктивні розлади у карібу і північних оленів. Іноді аборти можуть ускладнюватись затримкою посліду та метритом. У цього виду

повідомлялося також про розвиток артрити, теносиновіту, гігром, підшкірних абсцесів, маститів і нефритів, у самців, крім того, розвивалися орхіт, епідидиміт і насіннєвий васкуліт. У вівцебиків (ураження біоваром 4) описані кісткові абсцеси, ураження суглобів і сім'яників, у лосів – патології зап'ястя та остеомієліт. У експериментально зараженого лося розвинулася септицемія з неспецифічними ознаками анорексії, гарячка й пригнічення. Експериментальне зараження зубрів біовар 4 не призводило до розвитку будь-якої патології (CFSPH, 2018).

Інкубаційний період за бруцельозу собак є доволі варіабельним. За репродуктивного ураження здебільшого трапляються аборти в останньому триместрі вагітності, а на ранніх стадіях вагітності відбувається ембріональна смертність (переважно через кілька тижнів після статевої передачі). За епідидиміту інкубаційний період становить 5 тижнів або більше. *B. canis* може спричинювати аборти та мертвородження у вагітних сук. Частина цуценят можуть народжуватися живими, частина – мертвими; проте, живі цуценята часто слабкі й гинуть незабаром після народження. Окремі інфіковані цуценята виглядають нормально, але згодом у них може розвиватися бруцельоз. Більшість абортів відбувається під час останнього триместру, особливо між 45 і 55 днями, і як правило, не мають значимих провісників. Аборти зазвичай супроводжуються слизовими, серозно-кров'янистими або сіро-зеленими виділеннями з піхви, й такі виділення тривають протягом кількох тижнів. Іноді реєструють випадки загибелі ембріонів й їх резорбції через декілька тижнів після спарювання, і останнє може бути оцінено як невіддале запліднення. Репродуктивні втрати можуть повторюватися протягом наступних вагітностей у деяких собак, але в інших можуть бути цілком нормальні вагітності. У собак інфікованих *B. canis* може реєструватися лімфаденіт, і він може бути регіональним або генералізованим. Епідидиміт і набряк мошонки може виникнути під час гострої стадії у інфікованих кобелів, іноді в них спостерігається орхіт. Самоотравування (наприклад, облизування) може призводити до мошонкового дерматиту. Одночасний простатит є поширеним явищем і може призводити до болісного сечовипускання і дефекації. Одностороння або двостороння атрофія сім'яників може спостерігатися за хронічних інфекцій і у деяких кобелів, що часто призводить до безпліддя. Інші кобелі можуть мати аномальну сперму з морфологічними аномаліями і зниженою життєздатністю. Іноді у хворих собак проявляються клінічні ознаки бруцельозу, які включають млявість або втому, непереносимість фізичних вправ, зниження апетиту та маси тіла, поведінкові аномалії (втрата пильності, погане виконання завдань); проте у більшості тварин не проявляються типові клінічні ознаки бруцельозу, і багато з них є безсимптомними носіями інфекції. Виникає дискоспондиліт, часто скутість, кульгавість або біль у спині. Реєструють хронічний увеїт, односторонній ендoftальміт, дерматит, ендокардит, остеомієліт та менінгоенцефаліт/менінгіт. Гарячка виникає нечасто. Собаки під час бруцельозу можуть одужувати спонтанно, приблизно через рік після інфікування, але одужання здебільшого настає через 2–3 роки, а деякі тварини залишаються хронічно інфікованими протягом багатьох років. Смертельні випадки трапляються рідко, за винятком випадків загибелі плодів або новонароджених (CFSPH, 2023).

Види бруцел, які циркулюють у морських ссавців *B. ceti* і *B. pinnipedialis* здебільшого не проявляють себе клінічно. Нині більшість клінічних випадків зареєстрована в китоподібних. *B. ceti* відповідальний за плацентит та/або аборти в дельфінів. Інфекцію також виявили в дельфінів Мауї. Епідидиміт або орхіт, спричинений бруцелою було виявлено в кількох видів морських тварин, включаючи морських свиней, малих китів і китів Брайда. Менінгоенцефаліт часто виявляли в смугастих дельфінів, але така клінічна ознака також реєструвалась у кількох інших видів дельфінів. Деякі з клінічних ознак, пов'язані з цим синдромом у китоподібних, включають дезорієнтацію, порушення координації, опістотонус, тремор, судоми та нездатність підтримувати плавучість. Інші синдроми, пов'язані з бруцельозом у китоподібних включали метрит, ендокардит, підшкірні абсцеси, абсцеси печінки, перитоніт, дискоспондиліт, остеомієліт, ураження суглобів включаючи артрит. Значну кількість бруцел виявляють у разі шкірних виразок у морських свиней. Деякі китоподібні мали легеневі ураження, за яких також було виявлено бруцел. *B. ceti* часто виявлялась в нормальних легенях морських тварин з респіраторним дистресом під час потрапляння таких особин на міліну.

B. pinnipedialis був пов'язаний із захворюванням тварин лише у деяких випадках. Цей мікроорганізм асоціюється з тяжким плацентитом у північного морського котика (*Callorhinus ursinus*). *B. pinnipedialis* було виявлено у виснажених тюленів, особливо дитинчат, в легенях. У дикої південної морської видри (*Enhydra lutris nereis*) інфікування бруцелами було виявлене під час розтину трупа, патзміни включали остеомієліт та артрит, ураження стоп і ласт, підшкірні абсцеси. *B. ceti* та *B. pinnipedialis* були виділені в поодиноких випадках від сільськогосподарських тварин, але спостерігали лише незначні ураження та низький рівень сероконверсії (CDC, 2018; CFSPH, 2023).

Про декілька клінічних випадків спричинених морськими бруцелами повідомлялось у спеціальній літературі. В людини, яка заразилась у лабораторії, спостерігали головний біль, втому та сильний синусит. Їй був застосований активний курс антибіотикотерапії. Нейробруцельоз і внутрішньомозкові гранульоми були первинними синдромами у двох інших людей. Один із цих пацієнтів мав 3-місячну історію періорбітального болю, головного болю та періодичних судом. Інший мав однорічну історію головного болю, нудоти, блювань та прогресуючого погіршення зору. Четверта людина мала остеомієліт хребта з гарячкою протягом 2 тижнів, остудою і чутливістю у поперековій ділянці. Два таких випадки були зареєстровані у перуанців. У дослідника морських ссавців у Перу розвинулося неспецифічне захворювання з клінічними ознаками хвилеподібної гарячки, головного болю, нічної пітливості, хронічної втоми, анорексії, втрати маси тіла, судом, сильною міалгією та болем у спині. Подібні клінічні ознаки також розвинулись у перуанки, яка продавала китове м'ясо (CDC, 2018; CFSPH, 2018).

Отже, підсумовуючи наведене, у тварин бруцельоз може перебігати латентно протягом декількох років. Характерними, але неспецифічними ознаками бруцельозу у більшості тварин-господарів є аборт на пізніх термінах (третій триместр) або передчасні пологи, безпліддя, затримка плаценти, мертвородження або народження слабкого потомства. Заражені корови

зазвичай абортують один раз, але деякі тварини можуть абортувати під час наступної вагітності. У багатьох випадках бруцели локалізуються в супрааммарних лімфатичних вузлах і молочних залозах інфікованих тварин і призводить до виділення збудника з молоком протягом усього їхнього життя. Загалом хвороба була пов'язана зі зниженням середньої надоїв у інфікованих тварин. У самців інфекція може викликати набряк яєчок (орхіт), епідідиміт і артрит, згодом безпліддя. Гігрома колінних суглобів є частим клінічним результатом у самців. У великої рогатої худоби та інших тварин спостерігалися поліартрити, тендовагініти та бурсити. У коней *Brucella* спричиняє бурсит (також відомий як норицева холка та свищева хвороба (набряк шиї або спини внаслідок запалення надостистої бурси). У свиней спостерігаються пізні аборти, тривала бактеріємія, кульгавість, параліч, спондиліт і метрит. У собак аборт відбувається в останньому триместрі вагітності з тривалими виділеннями з піхви. У собак реєструють епідідиміт, періорхіт і простатит. У диких тварин також можуть виникати аборти, безпліддя, виснаження і навіть смерть. Хижаки, такі як ворони, грифи та ведмеді, можуть виступати переносниками збудника хвороби (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Точний інкубаційний період у людей невідомий; він може становити від 1–4 тижнів (для *B. melitensis*) до 3–6 місяців (для інших бруцел). Моноцити та макрофаги є клітинами-мішенями для бруцел. Вони захоплюють бруцели у фагосоми, зберігають життєздатність, пригнічують злиття фагосоми з лізосоною, та інгібують апоптоз клітин господаря. Вони розмножуються у вакуолях ендоплазматичного ретикулуму і звідти поширюються в різні органи, зокрема в клітини ретикулоендотеліальної системи, печінки, селезінки, скелетних м'язів і сечостатевого тракту, де спричиняють гранулоцитарну інфекцію з некрозом або казеозом чи без них.

Brucella spp. це “приховані” збудники, які індукують хронічні інфекції у людей. Клінічний спектр захворювань коливається від безсимптомних до важких, загрозливих для життя форм. Клінічні симптоми бруцельозу різноманітні і залежать, серед іншого, від виду збудника. Найтяжчі інфекції спричинює *B. melitensis*, за нею йдуть *B. suis* і *B. abortus*. *B. canis* є найменш вірулентним агентом. Симптоми, часто нечіткі та мізерні, включають головний біль, біль у спині, депресію, гарячку (>90%), пітливість, анорексію, лімфаденопатію (10–20%) та гепатоспленомегалію (20–30%). По мірі прогресування захворювання з'являються шлунково-кишкові симптоми, такі як біль у животі, нудота, блювання. Часто виникають гепатит, діарея або запор. Опорно-руховий апарат уражається у 20–60% хворих людей й проявляється у вигляді спондиліту, артрити (особливо сакроілеїту) та остеомієліту, ЦНС – у 5% у вигляді менінгоенцефаліту та радикулоневрити, серця – у 2% у вигляді ендо- або перикардиту (ендокардит залишається переважною причиною смерті від бруцельозу), ураження дихальної системи проявляється у вигляді бронхопневмонії та плевральних випотів, сечостатева система – у вигляді епідідиміту та орхіту, рідко – у вигляді абортів. У пацієнтів може спостерігатися анемія, лейкопенія та тромбоцитопенія, розвиток яких зумовлений гемофагоцитарним лімфогістіоцитозом. Іншими проявами хвороби є іридоцикліт, хоріоїдит, тиреоїдит та неврит. Інфекції, спричинені *B. melitensis* і *B. suis* можуть супроводжуватися хвилеподібною гарячкою, тобто

епізодами гарячки тривалістю від 1 до 3 днів, що чергуються з афебрильними періодами тривалістю кілька днів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Наслідки інфекції після контакту з зоонозними бруцелями варіюється від безсимптомних інфекцій до різноманітних синдромів, які можуть виникнути підступно або різко. Гострий бруцельоз зазвичай є гарячковим захворюванням з неспецифічними грипоподібними ознаками, такими як гарячка, остуда, головний біль, нездужання, біль у спині, міалгія та лімфаденопатія, які можуть супроводжуватися спленомегалією та/або гепатомегалією. Пацієнти можуть відчувати сильну пітливість, особливо вночі. Неспецифічні шлунково-кишкові ознаки, включають анорексію, також спостерігається блювання, діарея та запор. Деякі люди одужують спонтанно, а в інших розвиваються стійкі неспецифічні симптоми (наприклад, гарячка, слабкість). Локалізовані інфекції в різних органах і тканинах можуть призвести до широкого спектру синдромів. Гарячка може бути відсутня або бути незначною. Можуть уражуватись кістки і суглоби, часто реєструють артрит, спондиліт, сакроіліїт, остеомієліт, бурсит і теносиновіт. Інші синдроми включають неврологічні ураження (наприклад, менінгіт, менінгоенцефаліт, мозкові абсцеси), очні ураження (увеїт, неврит зорового нерва, ендокфальміт та інші ознаки), анемію, тромбоцитопенію, нефрит, серцево-судинні ускладнення (васкуліт, аневризми, ендокардит), ураження дихальних шляхів (бронхопневмонія або легеневі абсцеси), перитоніт, панкреатит, мієліт, а також шкірні висипання, виразки або абсцеси. Реєструють підвищення рівня печінкового ферменту аланінамінотрансферази (АЛТ). У чоловіків виявляють також епідидиміти й орхіти, простатит і насіннєвий везикуліт. Вагітні жінки можуть народжувати передчасно, можуть виникати аборти. Сепсис, пневмонія та інші синдроми були зареєстровані у інфікованих в утробі матері немовлят, але в деяких інфікованих новонароджених хвороба перебігає безсимптомно. Смертельні випадки нечасті, за винятком немовлят. Зазвичай причиною смерті є ендокардит або енцефаліт. Після наданого лікування, можливе одужання, яке відбувається протягом кількох тижнів або місяців (CFSPH, 2023).

Таким чином, типовими клінічними симптомами у людей є гарячка, головний біль, нічна пітливість, сильна втома, нездужання, остуда, втрата маси тіла, біль у суглобах, біль у спині й орхіт. Крім загальних проявів хвороби, бруцельоз може вражати будь-який орган або тканини тіла (наприклад, кістково-суглобовий бруцельоз, бруцельоз сечостатевої локалізації, неврологічні бруцельозні ускладнення тощо). За хронічних форм захворювання можливі спленомегалія і гепатомегалія. Найбільш характерною серед цих симптомів є тріада, що включає: – гарячку (може бути безперервною, періодичною або нерегулярною); – пітливість (інтенсивне потовиділення з характерним запахом мокрого сіна, переважно в нічний час); – артралгії (артралгії різної інтенсивності та можуть мати міграційний характер). Бруцельоз під час вагітності пов'язаний з поганим прогнозом для плода та може призвести до абортів, викидня, недоношеності і загибелі плода (Bedi J.S. et al., 2022).

Патолого-анатомічні зміни. За ураження тварин *B. abortus* абортівані плоди можуть виглядати нормальними, бути автолізованими або мати ознаки генералізованої бактеріальної інфекції, такі як надлишок серозно-геморагічної рідини в порожнинах тіла та підшкірних тканинах, бронхопневмонії,

фібринозного плевриту, збільшення селезінки, печінки та лімфатичних вузлів. Плацента може бути набряклого та гіперемійованою, а на її поверхні може бути присутній ексудат. Плаценти можуть бути варіабельно ураженими, причому деякі з них не мають грубих уражень, а мати сильний некроз і крововиливи. Ділянки між сім'яними часточками здебільшого потовщені. У самців виявляють епідидиміт, орхіт і насіннєвий везикуліт із запальними ураженнями, абсцесами або кальцинованими. Піхвова оболонка може бути потовщена, з фіброзом і спайками. У хронічних випадках яєчка можуть атрофуватися. У деяких самиць може спостерігатися метрит з ураженнями які включають вузлики, абсцеси, фібринозно-некротичні ексудати та крововиливи. Абсцеси та гранулематозне запалення іноді можна виявити в інших органах і тканинах, особливо в лімфатичних вузлах, печінці, селезінці, молочній залозі, суглобах, сухожильних піхвах і кістках. Гігроми можуть бути виявлені у деяких особин (CFSPH, 2024).

Абортовані плоди овець і кіз можуть виглядати нормально, бути аутолізованими або мати ознаки генералізованої бактеріальної інфекції. Виявляють надлишок серозної та геморагічної рідини в порожнинах тіла і підшкірних тканинах, бронхопневмонії та збільшення селезінки, печінки та лімфатичних вузлів. Некротичний плацентит є доволі поширеним. Плацента може бути набряклого і гіперемійованою, а на її поверхні може бути присутній ексудат. Міжчасточкові ділянки плаценти можуть бути потовщеними. Виявляють ознаки епідидиміту, орхіту і насіннєвого везикуліту, в уражених статевих органах самців виявляють запальні ураження, абсцеси або кальциновані вогнища. *Tunica vaginalis* може бути потовщеною, з фіброзом і спайками. У хронічних випадках сім'яники можуть бути атрофованими. У самиць виявляють метрит з ураженнями, які характеризуються наявністю ексудату, вузликів та абсцесів. Іноді можна виявити абсцеси та гранулематозні запалення інших органів і тканин (молочна залоза, селезінка, лімфатичні вузли, печінка, нирки, сечовий міхур, кістки, суглоби). В окремих тварин виявляють гігроми.

Абсцеси, гранульоми, кальциновані вогнища, інші гнійні або запальні ураження у сім'яниках кнурів також виявляються під час розтину. Ураження, як правило, односторонні. В хронічних випадках сім'яники можуть бути атрофовані. В невагітній матці уражених свиноматок також виявляють абсцеси й ексудат. Спостерігають міліарний бруцельоз матки, який характеризується наявністю численних дрібних блідо-жовтих вузликів, які містять казеозний ексудат. Вузлики можуть об'єднуватися в бляшки. У свиней також виявляють дрібні еритематозні гранульоми на поверхні матки. Іноді спостерігають абсцеси та інші гнійні вогнища в інших органах і тканинах, зокрема в лімфатичних вузлах, селезінці, печінці, нирках, суглобах, сухожильних оболонках, кістках, молочній залозі і сечовому міхурі. Також іноді виникають ураження головного мозку. Абортовані плоди можуть виглядати нормально, бути аутолізованими або мати ознаки генералізованої бактеріальної інфекції (CFSPH, 2018).

Посмертні ураження в собак включають регіональний або генералізований лімфаденіт і спленіт та/або подібні ураження печінки. Спостерігають набряк мошонки, мошонковий дерматит, епідидиміт, простатит, орхіт, атрофію та фіброз сім'яників у кобелів, метрит і виділення з піхви у сук. Ураження часто пов'язані з локалізованими інфекціями, виявляють дискоспондиліт, остеомієліт, менінгіт,

фокальний негнійний енцефаліт або абсцеси в різних внутрішніх органах. Абортівані плоди часто аутолізовані і мають ознаки генералізованої бактеріальної інфекції, наприклад, підшкірні набряки, реєструють крововиливи в черевну порожнину, бронхопневмонії та дегенеративні ураження печінки, селезінки, нирок та кишечника. Окремі плоди не мають грубих уражень (CFSPH, 2023, 2024).

Поширеними макроураженнями у китоподібних є менінгоенцефаліт з гіперемією мозкових оболонок і головного мозку, а також збільшення кількості й помутніння цереброспінальної рідини. У деяких видів морських тварин описана вторинна гідроцефалія. У смугастих дельфінів повідомлялося про ураження ЦНС, найтяжчі ураження реєструвались у стовбурі мозку. У самців китоподібних виявлені епідидиміт і орхіт, з гранулематозними ураженнями, абсцесами або кальцинованими вогнищами. У самиць виявляють ендометрит з гнійними гранулематозними ураженнями та вузлуватими гранульомами. Інші ураження, які були асоційовані з *B. ceti* включали плацентит, лімфаденіт, мастит, остеомієліт, дискоспондиліт, артрит, перитоніт, а також збільшення печінки та селезінки (іноді її некроз). В підшкірних тканинах морських тварин були виявлені бруцелоасоційовані абсцеси (зазвичай у шарі жиру) і внутрішніх органах (печінка, легені). Також в декількох випадках була підозра на бронхоінтерстиціальну пневмонію, яка асоціюється з цим організмом у морських тварин. Збудник *B. pinnipedialis* спричинював гнійний плацентит з некрозами у морського котика і хронічний гранулематозний артрит у морської видри. У цих тварин за ураження бруцелами виявляли хронічний гранулематозний остеомієліт і мультифокальний нодулярний гранулематозний мієліт, лімфаденопатію. За експериментального зараження великої рогатої худоби, зміни виявляли в абортованих плодів, крім того, спостерігали некрогнійний плацентит і ендометрит у корів, які абортували, але без пошкоджень інших тканин (CFSPH, 2023).

Патзміни за бруцельозу людини поліморфні. Зміни виявляються переважно в сполучній тканині різних органів. Характер і вираженість їх змін визначаються фазою розвитку патологічного процесу: за гострого бруцельозу виявляють ексудативно-запальні зміни в лімфатичних вузлах, кістковому мозку, печінці, селезінці, серозне запалення, інфекційно-реактивний ретикулоендотеліоз, васкуліт. За підгострого та хронічного бруцельозу спостерігають продуктивно-запальні зміни з утворенням специфічних гранульом, що складаються з епітеліоїдних, ретикулярних, плазматичних і гігантських багатоядерних клітин, дистрофічні та склеротичні зміни внутрішніх органів.

Діагностика. Бруцельоз у людини найкраще підтверджується бактеріологічним посівом крові, який, найімовірніше, є позитивним у гострій стадії та під час гарячкового періоду. Оптимальною є тривала інкубація (до 14 днів в атмосфері 5% CO₂) посівів крові (чутливість тесту у гострих випадках – 80–90%, у хронічних – 30–70%). Також можна культивувати відібраний кістковий і суглобовий ліквор, спинномозкову рідину, сечу, видалені лімфатичні вузли і біопсійний матеріал з печінки або селезінки. Бруцели можуть рости на багатьох доступних стандартних середовищах (наприклад, кров'яний агар, шоколадний агар, соєвий агар із триптиказою, сироватково-декстрозний агар). Бичача або коняча сироватка потрібна для росту різним штамам. У культурі організм росте

повільно, тому пересіви слід проводити кожні 5 днів на твердих середовищах. Добрий ріст спостерігається за 37 °C й характеризується наявністю піднятих та опуклих, гладких та круглих колоній діаметром 0,5–1 мм. Бруцела належить до збудників III класу, тому рекомендовано використання лабораторій біобезпеки 3 рівня (BSL-3).

Початкові рутинні діагностичні біохімічні тести можуть призвести до хибно-позитивних результатів. Адже є значна схожість бруцел з іншими уреазопозитивними грамнегативними паличками, такими як *Moraxella phenylpyruvica*. Для диференціації видів, яка не проводиться в звичайних лабораторіях, використовують інгібування барвників, біохімічні та молекулярні тести, а також реакції з моноспецифічними антисироватками.

Серологія включає аглютинацію (наприклад, роз-бенгал проба зі штамом *B. abortus* 99 Вейбрідж для скринінгу) і тест Кумбса. IgM та IgG визначаються за допомогою ІФА. Необхідно взяти щонайменше два зразки сироватки з інтервалом у 8–10 днів. Тільки важливі зміни в титрах (на 3–4 розведення) є значущими. Вестерн-блот використовуються для розрізнення активної, перенесеної та субклінічної інфекції. Антигени трьох основних видів збудників у людини тісно пов'язані і можуть перехресно реагувати з антигенами *Yersinia enterocolitica* серовар 09, *Escherichia coli* O157, *E. hermannii*, *Francisella tularensis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Afpia clevelandensis*, *Salmonella* групи 030 (наприклад, *S. Urbana*, *S. Godesberg*) та *Vibrio cholerae* O1. Особи, вакциновані проти холери, можуть мати хибнопозитивні реакції на бруцели. За підозри на інфекцію *B. canis* серологічні тести повинні використовувати антиген *B. canis*, який не виявляє перехресної реактивності з іншими антигенами *Brucella*, за винятком *B. ovis*.

ПЛР дозволяє швидко поставити діагноз, і для цього розроблені відповідні протоколи.

У тварин діагноз ставлять за допомогою посіву біоматеріалів від абортіваних плодів, плаценти, вагінального секрету, молока або секрету вимені, тканини яєчок, сперми, препуціальної рідини, суглобового ліквору або пунктату лімфатичних вузлів. Пряма мікроскопія з пофарбуванням за Кестером (яка використовує стійкість бруцел до лугів) забезпечує швидкий результат. Міжнародно визнаними є роз-бенгал тест, тест фіксації комплементу (CF, РЗК), а у свиней та великої рогатої худоби – реакція аглютинації, ІФА (також для дослідження зразків молока) та реакція імуфлуоресценції. Специфічні для бруцел імунні реакції, опосередковані клітинами, можуть бути виявлені за допомогою позитивних тестів з бруцеліном або гамма-інтерфероном (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

B. abortus можна виявити за допомогою мікроскопічного дослідження забарвлених мазків з тканин, виділень та ексудату (наприклад, плаценти, вагінальних виділень або вмісту шлунку плода), використовуючи модифіковане забарвлення за Цілем-Нільсеном. Цей метод дозволяє забезпечити постановку попереднього діагнозу на бруцельоз, особливо якщо він підтверджується серологічним дослідженням. Бруцели не є кислотостійкими, але вони стійкі до знебарвлення слабкими кислотами. Останні виглядають як кокобацили або короткі палички, зазвичай розташовані поодинокі, але іноді парами або

невеликими групами. Такі організми, як *Chlamydia abortus* і *Coxiella burnetii* можуть бути схожими на бруцел. Якщо є можливість, може бути корисним імунофарбування (РІФ). Для остаточного діагнозу потрібен посів та/або виявлення нуклеїнових кислот за допомогою ПЛР. *B. abortus* можна виділити з абортіваних плодів (вміст шлунка, селезінка та легені), плаценти, вагінальні виділень, молока, молозива, виділень з вимені у нелактуючих, сперми, придатків яєчка, а також місць клінічної локалізації уражень, таких як інфіковані суглоби або гігрови. Під час розтину рекомендовано відбирати зразки селезінки, різних лімфатичних вузлів (наприклад, надвим'яні, ретрофарингеальні та генітальні), вагітної або ранньої післяпологової матки, вимені та чоловічих репродуктивних органів. *B. abortus* можна культивувати на різних середовищах, таких як середовище Фаррелла, Тайєра-Мартіна або CITA. Деякі ізоляти *B. abortus* погано ростуть на певних селективних середовищах, тому часто рекомендується використовувати більше одного середовища, тому рекомендують використання декількох середовищ. Також можуть бути використані методи збагачення. Деякі комерційні системи ідентифікації бактерій можуть помилково ідентифікувати бруцелу як інший організм.

Попереднє лікування тварин антибіотиками або надмірний ріст бактерій у нестерильних зразках може вплинути на культуру. *B. abortus* також можна виділити шляхом біопроби на морських свинках або мишах. *B. abortus* можна ідентифікувати до рівня виду та біовару фенотипними (фагове типування та культуральне дослідження), біохімічними та серологічними характеристики) або генетичними методами. Ідентифікацію виду часто проводять у референс-лабораторіях, оскільки це ускладнюється високою генетичною схожістю між бруцелами та можливістю неоднозначних фенотипних тестів. Більшість ПЛР-тестів ідентифікують лише *Brucella* на рівні роду, але є комерційні ПЛР-набори специфічні для *B. abortus*. Мультиплексні ПЛР-тести, які можуть ідентифікувати більше одного виду *Brucella* (наприклад, тест *Bruceladder* або застарілий тест AMOS).

B. melitensis можна виявити під мікроскопом під час дослідження пофарбованих мазків із тканин, виділень та ексудату (плацента, виділення зі статевих органів, вміст шлунка плода), використовуючи модифікований метод фарбування за Ціль-Нільсеном (Стампом). Такі дослідження підтверджують передбачуваний діагноз на бруцельоз, після застосування серологічних досліджень. Бруцели не є кислотостійкими, але вони стійкі до знебарвлення слабкими кислотами і забарвлюються переважно в червоний колір. Якщо доступно, імунне фарбування (РІФ), воно може бути корисним. Остаточний діагноз вимагає культивування та/або виявлення нуклеїнових кислот методом ПЛР або іншими генетичними методами. *B. melitensis* можна виділити з абортіваних плодів (наприклад, вмісту шлунка, селезінки та легень), плаценти, піхви, молока, молозива, сперми, сім'яників або їхніх придатків, інфікованих суглобів та рідини гігрови. Під час розтину до відбору рекомендованих зразків включають селезінку, різні лімфатичні вузли (наприклад, надвим'яні, тазові), у вагітних або в ранньому післяпологовому періоді для дослідження придатні матка, вим'я та чоловічі репродуктивні органи. *B. melitensis* культивується на різних неселективних середовищах (глюкозо-гліцеринові) або на селективних

середовищах (*Farrell, Thayer-Martin, CITA*). Для виділення *B. melitensis* може бути використана біопроба на морських свинках або мишах. *B. melitensis* можна ідентифікувати за видом і біоваром фенотипними (фаготипування, серологічні, біохімічні та культуральні) або молекулярними методами. Ідентифікація видів часто проводиться в референс-лабораторіях. Як і інші види бруцел, більшість ПЛР-тестів ідентифікують їх лише до рівня роду, але було розроблено кілька ПЛР, специфічних для *B. melitensis*. Мультиплексні аналізи ПЛР можуть ідентифікувати більше одного виду *Brucella* (тест *AMOS*). Інші тести, які можна використовувати для ідентифікації виду, наприклад виявлення нуклеотиду типування поліморфізму (*SNP*) і маспектрометрії (*MALDI-TOF MS*). Техніку аналізу тандемних повторів (*MLVA*) можна використовувати в епідеміологічних дослідженнях спалахів. Для ідентифікації цього виду бруцел з успіхом використовуються модифікації ПЛР (*LAMP*). Методи визначення антигену в РІФ або за допомогою імуногістохімії використовуються в дослідженнях, але вони зазвичай не використовуються для діагностики. Серологія дозволяє діагностувати клінічні випадки або перевіряти стада (аглютинація на буферній пластині та тести з бенгальською рожевою, РЗК, непрямий або конкурентний *ELISA*). Антитіла до бруцел у овечому і козиному молоці можна виявляти за допомогою *ELISA*. Деякі з серологічних тестів, що використовуються у дрібних жуйних, також були використані для дослідження верблюдів (кільцева реакція з молоком).

Під час використання серологічних тестів можуть виникати перехресно позитивні реакції з антигенами *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O:157, *E. coli* O:116 і *Yersinia enterocolitica* O:9. Перехресну реактивність з *Y. enterocolitica* O:9 дуже важко диференціювати з антитілами до *Brucella*, Імуноблотінг (Вестерн-блот) використовують для уточнення перехресної реактивності цього збудника з деякими іншими видами. Розроблені також тести диференціації антитіл до польового збудника і поствакцинальних антитіл до вакцинного штаму *Rev-1*. Для масового тестування овець і кіз також використовується бруцеліновий шкірний тест. Алерген вводять в нижню повіку.

Бруцельоз собак можна запідозрити за наявності бруцел виявлених під час мікроскопічного дослідження мазків з плаценти, виділень зі статевих органів або вмісту шлунка плода за допомогою модифікованого методу Циля-Нільсена (метод Стампа). Серологія часто використовується для діагностики інфекцій *B. canis*. У деяких собак сероконверсія відбувається через 2–4 тижні після інфікування, але частина тварин можуть не мати антитіл протягом 3–4 місяців. Найпоширенішими серологічними тестами є швидкий тест аглютинації на предметному склі (*RSAT*), який часто використовується для скринінгу та реакція пробіркової аглютинації (*TAT*). Позитивні реакції в скринінгових тестах можна підтвердити за допомогою більш специфічного аналізу, такого як імунодифузія в агаровому гелі (*AGID*). Інші серологічні тести включають ІФА, непрямую імунофлуоресценцію, РЗК, імунохроматографічні аналізи та імуноелектрофорез. Хибно позитивні реакції можуть бути проблемою в деяких тестах через перехресну реакцію з іншими грамнегативними бактеріями (наприклад, *Bordetella*, *Pseudomonas*) або реакції неспецифічної аглютинації. Хронічно інфіковані собаки іноді є серонегативними. Титри антитіл у хронічно інфікованих сук, можуть підвищуватися під час тічки або вагітності, або після аборту. *B. canis* містить “шорсткий” ліпополісахарид

(LPS) у клітинній стінці, і серологічні тести на цей мікроорганізм не виявляють види *Brucella*, які мають “гладкі” LPS, такі як *B. suis*, *B. melitensis* і *B. abortus*. *B. canis* можна виділити з крові, статевих шляхів (наприклад, сперми, виділень з піхви), плаценти, абортіваних плодів (шлунковий вміст, печінка, селезінка), молока, сечі, лімфатичних вузлів та місць клінічної локалізації (інфіковані суглоби тощо). Зразки із статевих шляхів особливо цінні у тварин з репродуктивними ураженнями.

Бактеріємія у собак є тривалою; однак може знадобитися повторний відбір проб, оскільки остання може бути переривчастою, і кількість збудника може бути незначною. *Brucella spp.* можна культивувати на різноманітних неселективних або на селективних середовищах, таких як *Farrell*, *ThayerMartin* або *CITA*. Спроби виділення *B. canis* не завжди вдаються, особливо в хронічно інфікованих собак. Лікування антибіотиками або надмірний ріст бактерій у нестерильних зразках також може заважати виділенню культури збудника. *B. canis* можна визначити на видовому рівні за допомогою фенотипних (фаготипування, культуральні, біохімічні та серологічні характеристики) або генетичних методів. *B. canis* і *B. suis* особливо важко диференціювати генетичними методами. Більшість ПЛР-тестів ідентифікують *Brucella* лише до рівня роду, але на ринку вже присутні набори ПЛР, якими можна ідентифікувати *B. canis*. Мультиплексні аналізи ПЛР можуть також використовуватися для ідентифікації більш ніж одного виду *Brucella* (наприклад, аналіз *Bruceladder*). Для ідентифікації видів використовуються методи типування поліморфізму нуклеотидів (SNP) і удосконалені спектрометричні методи (MALDI-TOF MS). В епідемічних розслідуваннях спалахів використовують метод тандемних повторів (MLVA).

Лабораторії ветеринарної медицини науково-дослідних установ з успіхом використовували імуногістохімію для ідентифікації антигенів *B. canis* у зразках тканин (плаценти, плоди) (CFSPH, 2023).

B. ceti та *B. pinnipedialis* у морських ссавців можна виділити за допомогою тесту *Bruceladder*, це ПЛР-тест, за допомогою якого можна ідентифікувати кілька видів бруцел, й навіть виділити морських бруцел від наземних видів тварин. Для виявлення морських бруцел можна використовувати MLVA і MLSA. Було розроблено декілька тестів, які специфічно виявляють антитіла до морських бруцел. Вони включають конкурентний ELISA для китоподібних і ластоногих і непрямий ІФА (CFSPH, 2018).

Інші аналізи, які можуть бути використані для ідентифікації видів бруцел, такі як типізація одонуклеотидного поліморфізму (SNP) і матрична лазерна десорбція/іонізація з мас-спектрометрією (MALDI), а також її різновиди (MALDI-TOF MS). Метод тандемних повторів (MLVA), може бути використаний для епідеміологічного та епізоотологічного розслідування спалахів. ПЛР-тести на бруцели здебільшого використовуються для ідентифікації організмів у культурі; однак деякі лабораторії можуть використовувати ці тести безпосередньо в клінічних зразках. Різновид ПЛР LAMP був з успіхом використаний у діагностиці бруцельозу. Методи виявлення антигенів, такі як РІФ або імуногістохімія, іноді застосовуються в наукових дослідженнях, але вони зазвичай не використовуються для діагностики.

Серологія може допомогти діагностувати клінічні випадки або масово перевіряти стада. Серологічні тести можуть визначити, що тварина має антитіла до виду *Brucella* з “згладженим” ЛПС у клітинній стінці (*B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*). Широко використовувані тести для великої рогатої худоби включають використання антигенів бруцел (тест з бенгальською рожевою та тест аглютинації (РА) на пластинці), РЗК, непрямий, прямий або конкурентний ІФА та флуоресцентно-поляризаційний аналіз. Комбінації серологічних тестів часто використовуються для підвищення чутливості та специфічності. Антитіла в молоці можна виявити за допомогою ІФА та кільцевого тесту на бруцели (антиген забарвлений гематоксином).

Деякі з серологічних тестів, що використовуються для великої рогатої худоби, також були з успіхом застосовані для інших видів тварин, але лише обмежена кількість з них були валідовані. Тест кільцевої реакції з молоком використовується лише для великої рогатої худоби; однак, в ІФА досліджують молоко водяних буйволів і верблюдів. В серологічних тестах можуть проявлятися хибно-позитивні реакції (перехресні реакції) з такими організмами, як *Francisella tularensis*, *Escherichia coli* O:157, *E. coli* O:116 та *Yersinia enterocolitica* O:9, а також з лептоспірозними антигенами. Розроблені тести для диференціації великої рогатої худоби, щепленої вакциною зі штаму *Br. abortus* 19 від інфікованих тварин. Сироватки від великої рогатої худоби, вакцинованої RB51, не реагують у тестах з бенгальською рожевою та в РЗК. МЕБ (WOAH) вказує, що диференціювати антитіла після вакцинації RB51 від тих, які утворюються на інфекцію не можна навіть за допомогою ІФА. Алергічна шкірна проба з бруцеліном також використовується для тестування невакцинованої великої рогатої худоби на інфекцію *B. abortus*. Шкірна проба також використовувалася для бактрійських верблюдів у колишньому СРСР. Шкірні тести корисні як стадні тести, але вони недостатньо чутливі для виявлення інфекції у окремих тварин (CFSPH, 2024).

У людей *B. melitensis* не завжди можна виділити, особливо в хронічних випадках. ПЛР іноді використовується для виявлення нуклеїнових кислот у клінічних зразках. Клінічні випадки у людей часто діагностуються серологічно. Серологічні тести, які використовуються для скринінгу або підтвердження, включають пробу з бенгальською рожевою з сироваткою крові, пробіркову реакцію аглютинації (CAT), з або без 2-МЕ або ДТТ, реакція мікроаглютинації, Тест Кумбса, *BrucellaCapt*® (комерційний імуофіксатор реакції аглютинації), реакція латекс-аглютинації, ELISA, реакція зв'язування комплементу тощо. За допомогою універсального непрямого ІФА можна розпізнавати антитіла як до гладких, так і до шорстких *Brucella*. Чотириразове підвищення титру також вважається як підтвердження діагнозу. Цереброспінальну рідину також можна перевірити на наявність антитіл у разі неврологічних уражень. Як уже зазначалось, присутня перехресна реактивність з іншими мікроорганізмами (наприклад, *Y.*

enterocolitica O:9, *Salmonella urbana* групи N, *Leptospira* sp., *Vibrio cholerae*, *Francisella tularensis*, *E. coli* O157, *Stenotrophomonas maltophilia*), особливо в реакції аглютинації (CFSPH, 2023).

Диференційна діагностика. У гостру стадію бруцельозу в людей необхідно диференціювати від *інфекційного енцефаліту, орнітозу, гарячки Ку, черевного тифу, паратифу, малярії, туберкульозу, інфекційного моноклеозу*. За хронічного бруцельозу слід враховувати *вірусний менінгоенцефаліт, ревматизм, ендокардит, колагенози, хворобу Ходжкіна, анкілозуючий спондилоартрит, туберкульоз хребта* і навіть *гепатит* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Бруцельоз у тварин необхідно відрізнити від *трихомонозу, кампілобактеріозу, інфекційного вагініту, лістеріозу і сальмонельозного аборту*. Крім того, у свиней від *туберкульозу, хламідіозу та токсоплазмозу* (Korniienko L. et al., 2009).

Лікування. Антимікробні препарати, що застосовуються для лікування бруцельозу людей, повинні бути ефективними на внутрішньоклітинному рівні. Висока частота рецидивів під час проведення монотерапії вимагає застосування щонайменше двох антибіотиків. Для дорослих і дітей старше 8 років доксициклін 2×100 мг/добу п/о протягом 6 тижнів плюс гентаміцин 5 мг/кг/добу в/м або внутрішньовенно протягом 7–10 днів. Схема, запропонована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) включає доксициклін (як зазначено вище) плюс рифампіцин 600–900 мг/добу п/о протягом 6 тижнів призводить до більш частих рецидивів (10–20% проти 5–10%). Для дітей віком до 8 років рекомендується триметоприм-сульфаметоксазол 2×5 мг/кг/добу п/о протягом 6 тижнів плюс гентаміцин 3×2 мг/кг/добу в/в або в/м протягом 2 тижнів. Вагітні жінки повинні отримувати подвійну дозу триметоприму-сульфаметоксазолу 2×1 –2 таблетки на добу плюс рифампіцин 1×600 –900 мг/добу п/о протягом 6 тижнів. Пацієнти з нейробруцельозом або остеомієлітом повинні отримувати лікування протягом 3–6 місяців, пацієнти з ендокардитом – щонайменше 6 місяців доксицикліном плюс аміноглікозид і рифампіцин, можливо, також цефтриаксон та/або фторхінолони. Контроль повинен тривати протягом 2 років. В Європі терапевтичні випробування на інфікованій великій рогатій худобі, вівцях, козах і свинях заборонені (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

В Україні хворі на бруцельоз тварини здаються на забій. Лікування таких тварин заборонено. Окремі дослідження показують, що застосування антибіотиків призводило до елімінації бруцел у великої рогатої худоби та інших жуйних тварин. Однак, навіть коли здається, що збудник зник із організму, він може зберігатися в лімфатичних вузлах або інших тканинах, і жоден з опублікованих методів лікування не був широко оцінений. З цієї причини (а також через зоонозні ризики), лікування, як правило, не рекомендується. Це також навряд чи буде економічно ефективним у багатьох стадах. Деякі дослідники рекомендують каструвати самців і не використовувати самиць для розведення, якщо власники відмовляються від евтаназії тварин (наприклад, цінні скакові верблюди на Близькому Сході).

За кордоном проводять лікування високопородних собак. Деякі собаки успішно лікуються пролонгованими антибіотиками. Лікування, як правило, є комбінацією двох різних антибіотиків, таких як тетрацикліни або фторхінолони в поєднанні з аміноглікозидами. В спеціальній літературі описано, що один енрофлоксацин був успішним в одному дослідженні, але він не був широко оцінений. Часто остаточної елімінації збудника *B. canis* під час лікування не

відбувається, і можливі рецидиви. Навіть коли здається, що цей організм елімінувався, він може зберігатися в таких тканинах, як лімфатичні вузли, селезінка, матка та простата. З цієї причини проводиться евтаназія заражених тварин, особливо в розплідниках, і цей варіант також повинен обговорюватись, якщо *B. canis* виявлено у домашньої тварини. Інтактних тварин слід каструвати. А деяких пролікованих тварин рекомендують ізолювати, навіть після проведеного лікування. Повідомлялось, що *B. canis* було виявлено в сечі деяких кастрованих самців. Можливий періодичний серологічний моніторинг здатний виявити зростання титру антитіл, з метою виявлення можливої активізації субклінічних форм перебігу хвороби (CFSPH, 2024).

Специфічна профілактика. Для профілактики захворювання у тварин у світі застосовуються живі атенуйовані й інактивовані вакцини (*B. abortus* 45/20 і *B. melitensis* H38).

Для профілактики бруцельозу у великої рогатої худоби застосовується вакцина *B. abortus* штам 19 (S19). Основна проблема пов'язана з цим препаратом полягає в тому, що вакцинованих тварин неможливо відрізнити від інфікованих. Більш досконалою є вакцина зі штаму *B. abortus* RB51 (SRB51) не індукує антитіла до *O*-бічного ланцюга, й таким чином, можна диференціювати вакцинованих і природно інфікованих тварин (Kianmehr Z. et al., 2015).

Вакцина зі штаму *B. melitensis* Rev1 використовується для профілактики бруцельозу овець і кіз.

Для профілактики бруцельозу в людей застосовуються живі атенуйовані вакцини *B. abortus* зі штаму 19-ВА та штаму 104М (використовувалися в колишньому СРСР і Китаї). Вакцинація людей ослабленими штамми бруцел не довела свою надійність, препарати проявляли реактогенність й негативно впливати на результати серологічних тестів (Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика і заходи боротьби. Нині міжнародними органами розроблені регламенти й закони які регулюють торгівлю тваринами в міжнародних і локальних масштабах й запобігають активному розповсюдженню цього збудника. Міжнародний Кодекс наземних тварин МЕБ також регулює методи й процедури моніторингових досліджень й відповідних карантинних заходів (Zhang et al., 2018). Профілактика цього захворювання ґрунтується на спостереженні за сприйнятливими до бруцельозу продуктивними тваринами, контролі за резервуарними видами тварин у дикій природі (дикі кабани, лосі, косулі, зайці тощо). З цією метою використовують сучасні методи серологічної діагностики й молекулярні методи досліджень. В деяких країнах світу для контролю за цією інфекцією в тварин використовують вакцини. В Україні вакцини для профілактики бруцельозу тварин заборонені до використання (Korniienko et al., 2009; Moreno, 2014; Kneipp et al., 2019).

B. abortus часто заноситься в стадо великої рогатої худоби з інфікованими тваринами. Не можна допускати, щоб тварини в благополучному щодо *B. abortus* стаді контактувати з потенційно інфікованими тваринами або зараженими у вогнищі, де тварини нещодавно абортували. Заміну поголів'я проводять серонегативними тваринами із благополучних щодо бруцельозу регіонів або стад. Якщо такі стада відсутні в ендемічній зоні, слід використовувати вакцинованих телят або найбезпечнішим варіантом вважаються вакциновані телята або невагітні

телиці. Закуплені тварини повинні обов'язково бути поміщені в карантин і повторно протестовані перед випуском у стадо. Деякі інфіковані тварини, особливо латентно інфіковані в молодому віці, можуть не виявлятися серологічними або культуральними методами. Сперму для штучного осіменіння слід відбирати лише від негативних щодо бруцельозу тварин, які піддаються регулярним дослідженням.

В інфікованому стаді плацента, будь-які продукти абортів та забруднена підстилка повинні негайно видалятися та знищуватися. Там, де це можливо, зони, де перебували інфіковані тварини та їхні виділення повинні бути очищені та продезінфіковані. Нащадків від інфікованих тварин не можна використовувати для заміни стада через ризик того, що вони можуть бути латентно інфікованими. *B. abortus* можна елімінувати в стаді шляхом постійного серологічного тестування зі здаванням на забій позитивних тварин або шляхом депопуляції всіх тварин інфікованого стада. Програми, спрямовані на викорінення цього збудника в країні також включають контроль за переміщенням інфікованих стад, спостереження та відстеження інфікованих тварин.

Вакцини можуть допомогти контролювати прояви клінічних ознак в інфікованих стадах. Вони також можуть використовуватися для зменшення поширеності *B. abortus* під час кампаній з ліквідації. Штами 19 і *RB51* зазвичай використовуються в стаціонарно-неблагополучних країнах, хоча інші вакцини (наприклад, зі штаму 82 та 75/79-АБ *B. abortus* в РФ, а також *S2 B. suis* в Китаї) застосовуються в деяких регіонах. Вакцина зі штаму *B. abortus* 19 зазвичай вводять 3–5-місячним телятам, оскільки введення в цьому віці зводить до мінімуму серологічні реакції, які згодом можуть завадити серологічному тестуванню. Вакцина зі штаму *B. abortus* *RB51* не формує позитивність тварин у серологічних тестах, і її можна використовувати у телят старшого віку. У деяких ситуаціях дорослу велику рогату худобу вакцинують або вводять бустерні препарати. Однією з проблем вакцинації дорослих тварин є та, що всі наявні нині вакцини містять живі ослаблені організми, які можуть спричинювати аборти у вагітних тварин. Деякі вакцини також застосовуються у водяних буйволів і верблюдів. Іноді застосовували відокремлення бізонів від великої рогатої худоби, що запобігало передачі *B. abortus* від цього тварин. Регульована модифікація поведінки (наприклад, зміни в програмах додаткової годівлі) є також важливим елементом у запобіганні передачі *B. abortus* в США (особливо це стосувалось небезпеки контактів тварин із інфікованими дикими лосями). Також проводяться дослідження щодо можливості профілактичної вакцинації деяких диких тварин-господарів збудника (CFSPH, 2024).

Деякі країни, вільні від *B. canis*, вимагають щоб імпорتنі собаки пройшли перевірку на наявність цього мікроорганізму. Тестування тварин до того, як їх власникам буде надано дозвіл на розведення також допомагає зменшити передачу хвороб. В ендемічних районах, збудник бруцельозу зазвичай потрапляє у розплідник з зараженими собаками або спермою, а також з новими закупленими тваринами, якщо їх не було виявлено під час перевірки в карантині. В деяких країнах рекомендують проведення двох тестів, на початку й наприкінці карантину. Деякі дослідники рекомендують проводити діагностичні дослідження в розплідниках проводити регулярно й тестувати всіх своїх собак щорічно або

двічі на рік. В заражених *B. canis* розплідниках бруцельоз можна контролювати із застосуванням заходів санітарії та інфекційного контролю разом із наступною евтаназією, ізоляцією або видаленням (наприклад, до дослідницького закладу). Утримання в індивідуальних клітках знижує поширення збудника. Собак із інфікованих розплідників не можна продавати або використовувати для розведення. Повторне тестування і видалення хворих тварин, поєднане з карантинном, має використовуватися для оздоровлення від бруцельозу спричиненого *B. canis* (CFSPH, 2023).

B. melitensis здебільшого потрапляє у благополучні стада з зараженими тваринами. З профілактичною метою благополучні стада, крім того, не повинні контактувати з потенційно інфікованими тваринами або забрудненим середовищем. Новоприбулі тварини повинні знаходитись у карантині і в цей час мають бути обов'язково перевірені серологічно. Особливо небезпечними є тварини, які після народження або у молодому віці отримали збудника, й надалі стали його носіями. Сперму для штучного запліднення повинні отримувати лише від бруцелонегативних тварин, які мають тестуватися регулярно. У заражених стадах послід, або будь-які продукти після абортів, забруднена підстилка повинні негайно знищуватись, а реманент і предмети, які контактували з такою твариною піддаватись дезінфекції. Створюються спеціальні зони для ягіння (окотів), що полегшує проведення очищення та дезінфекції після пологів. Нащадків заражених тварин не можна використовувати в стаді для відтворення, адже вони можуть бути приховано інфікованими. *B. melitensis* можна знищити в стаді за допомогою інтервального серологічного тестування з наступним забоєм, або шляхом депопуляції. Програми для викорінення бруцельозу в країнах також включають елементи керування рухом інфікованих стад, спостереження та відстеження інфікованих тварин. У районах, де *B. melitensis* не є ендемічною, будь-яке стадо, яке заражається піддається повній депопуляції. Тому що собаки є чутливі до інфекції, в деяких країнах вимагають евтаназії таких заражених тварин, крім того, здорові собаки-пастухи мають бути кастрованими. Вакцини можуть допомогти контролювати клінічні ознаки у інфікованих стадах. Такі препарати використовуються у програмах контролю й зменшення поширеності *B. melitensis*. Вакцина Rev-1 для профілактики бруцельозу використовується на дрібних жуйних в декількох країнах, хоча застосовуються й інші препарати (наприклад, вакцина *B. melitensis* M5 і вакцина *B. suis* S2). Для знищення *B. melitensis* рекомендується пастеризація молочних продуктів. Необхідний час бродіння забезпечується безпекою дозрілих, ферментованих сирів, виготовлених з непастеризованого молока (мінімальна приблизна витримка має становити 3 місяці). Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує зберігати м'які сири більше 6 місяців, якщо вони були виготовлені з непастеризованого молока. М'ясо, кров і внутрішні органи тварин-носіїв збудника можуть містити певну кількість збудника *B. melitensis*, тому вони мають обов'язково піддаватись надійній термічній обробці. Гарна гігієна разом із засобами індивідуального захисту (рукавички, засоби захисту обличчя/очей, захисний одяг і респіратори, тощо) зменшують вплив збудника на людину під час контактів з інфікованими тваринами. Рани слід закривати. Особливу обережність слід проявляти під час пологів або абортів у тварин. Слід застосовувати запобіжні заходи в разі

розбирання туш диких тварин (останні можуть становити потенційну небезпеку) тощо (CFSPH, 2024).

Нині дослідники вважають, що центри, які беруть участь у реабілітації морських ссавців повинні регулярно проводити скринінг тварин на бруцели (CFSPH, 2023).

В Україні оздоровлення тваринництва від бруцельозу через масові діагностичні дослідження тварин й організаційно-господарські заходи боротьби запроваджено централізовано в 1949 році. Вже у 1975 році бруцельоз тварин в Україні було офіційно ліквідовано. В період ліквідації цієї хвороби в Україні значна кількість неблагополучних пунктів була зафіксована в Київській – 498, Сумській – 328, Хмельницькій – 280, Полтавській – 280, Донецькій – 251, Дніпропетровській – 234, Одеській областях – 208. В період 1975–1990 реєстрували спорадичні випадки цього захворювання (в усіх випадках було бактеріологічне підтвердження) в Донецькій, Хмельницькій, Миколаївській, Луганській, Тернопільській, Чернігівській, Львівській областях. Вказувалось, що переважно таких тварин виявляли в тих господарствах, в яких раніше реєструвався бруцельоз, і оздоровлення здійснювалось із застосуванням живих вакцин. Автори дослідження зазначали, що можливими джерелами збудника інфекції були саме щеплені вакцинами тварини, й які були латентними носіями збудника (Busol et al., 1991).

Як відмічають провідні дослідники проблем бруцельозу застосування таких складових як серологічні діагностичні тести, вакцинація (у разі значного розповсюдження захворювання в країні), бракування, дозволяють взяти хворобу під контроль й ліквідувати її (Rossetti et al., 2022). В нашій країні використовується серологічний моніторинг і бракування, що дозволяє тримати захворюваність на рівні спорадичних випадків у тварин і людей, дієвими заходами профілактики також є постійний епіднагляд, попередження розповсюдження збудника й його передавання людям, ефективний контроль за резервуарами збудника.

Враховуючи той факт, що надійної та безпечної вакцини для профілактики цього захворювання в людини не розроблено (Li et al., 2017), найбільш надійним підходом є профілактика бруцельозу в тварин, у поєднанні з моніторинговими дослідженнями й спостереженням, як за дикими, так і свійськими тваринами, цілеспрямованими заходами у покращенні безпеки продуктів тваринного походження, гігієни й санітарії праці та безпечної роботи працівників лабораторій. З позицій оцінки глобальної концепції “Єдиного здоров’я” ВООЗ, більш як 60% усіх збудників інфекційних та інвазійних хвороб людини походять від тварин (є зоонозними). Адже інспектування й викорінення інфекційних захворювань сільськогосподарських і диких тварин є нагальною умовою для контролю й боротьби з хворобами людей (Ko & Splitter, 2003). Тому міжгалузєва та міждисциплінарна співпраця на державному рівні медичних і ветеринарних служб (Zinsstag et al., 2011), залучення останньої для профілактики й контролю цього небезпечного зоонозу є надзвичайно важливою (Asiimwe et al., 2015; Bamaïyi, 2016). Україна, як і будь-яка країна, яка стикається з бруцельозом тварин і людей витрачає значні кошти на охорону здоров’я людей, діагностичні дослідження й терапію, громадські освітнянські заходи з метою профілактики й зменшення передачі захворювання. Сама концепція “Єдиного здоров’я” у

практичній площині має складатися з громадської освіти, розвитку інфраструктури з метою моніторингу за хворобами, відповідної звітності, як у гуманній, так і ветеринарній медицині, й постійного спостереження й контролю за сприйнятливими видами свійських і диких тварин (Musallam et al., 2016; Franc et al., 2018). Висвітлення бруцельозу як небезпечного зоонозу, постійне навчання тваринників, ветеринарних працівників, пастеризація молока, добра термічна обробка м'яса перед вживанням у їжу є провідними критеріями профілактики. Надійна стерилізація обладнання та лабораторних інструментів є необхідними вимогами для захисту працівників лабораторії (Roy et al., 2011; Khan & Zahoor, 2018).

За період 2004–2021 років в Україні виділено 607 тварин серопозитивних щодо бруцельозу серед великої рогатої худоби, 84 голови серед дрібної рогатої худоби, 219 – серед свиней, 4 – серед коней, 2 – серед собак, 52 – серед диких свиней і 7 тварин серед зайців (Korniienko et al., 2023). Крім контролю за дикими тваринами резервуарами збудника, особливу увагу потрібно звертати на безпритульних собак. Адже збудник бруцельозу від диких тварин може потрапляти до безпритульних собак, а від них до собак, яких люди утримують у приміщеннях квартир і будинків (Volotin et al., 2020).

Спорадичні, але майже щорічні випадки бруцельозу в людей в Україні говорять про постійну присутність збудника на її території (резервуарна роль диких тварин). Постійний серологічний моніторинг серед сільськогосподарських тварин (в разі купівлі, продажу, з профілактичною метою) і негайне здавання на забій у разі позитивних результатів досліджень є виправданим заходом (Moreno, 2014; Zhang et al., 2018; Kneipp et al., 2019; Khurana et al., 2021). Більшість розвинених країн також використовують серологічний моніторинг й жорстке бракування на підставі даних серологічних досліджень. Завдяки такій роботі в Україні відсутній бруцельоз епідемічно значимих за цього захворювання видів – великої і дрібної рогатої худоби. Держпродспоживслужба України забезпечує надійний контроль за переміщенням тварин і тваринницької продукції як в межах держави, так і із-за кордону. На державному рівні постійно проводиться робота щодо інформування населення про безпеку бруцельозу, шляхи зараження людини й ризики здоров'ю, профілактику цієї хвороби. В Україні законодавчо передбачене відокремлене утримання на карантині імпортованих племінних тварин (велика рогата худоба, вівці та свині). Після цього за такими тваринами проводиться спостереження ще не менше 12 місяців, до розтелення, окоту чи опоросу, з виключенням бруцельозу після отримання негативних результатів серологічних досліджень. У разі виявлення захворювання на бруцельоз тварин в господарствах, стадах, населених пунктах тощо, їх оголошують неблагополучними з бруцельозу, і в них запроваджуються карантинні заходи. Ферму, господарство або населений пункт вважають оздоровленими від цієї хвороби лише тоді, коли проведено забій всіх хворих і підозрюваних у захворюванні тварин разом із приплодом від них, та після проведення комплексу санітарно-протиепідемічних і спеціальних ветеринарних заходів (Korniienko et al., 2009).

Слід уникати вживання непастеризованого молока та молочних продуктів, наприклад, овечих та козячих сирів з ендемічних районів. Особи, які контактують з потенційними джерелами бруцел, повинні носити рукавички та маски під час

роботи з тваринами, наприклад, під час пологів. Інфіковані матері не повинні годувати дітей груддю, а молоко перед годуванням необхідно прогрівати. Лабораторні працівники мають працювати з культурами бруцел в лабораторіях 3 рівня біобезпеки (шафи *BSL-3*).

Одним з найбільш ефективних заходів профілактики є систематична ліквідація бруцельозу серед домашніх тварин. Багато країн проводять програми нагляду за сільськогосподарськими тваринами з використанням серологічного контролю. Забезпечується належний біозахист ферм із регулярним скринінгом стад. Якщо тварини реагують позитивно, їх негайно видаляють зі стада, далі дотримуються політики “тестування та відокремлення/забою”. Також ретельно контролюють відбір тварин для заміни з відповідними карантинними процедурами. Підхід *One Health*, має включати міждисциплінарну координацію, спостереження та політику у вирішенні проблеми бруцельозу в ендемічних регіонах (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

ВІБРІОЗИ

Vibrio spp. спричиняють різні захворювання, такі як холера, гастроентерит, ранова інфекція та септицемія. Вібріони є природними мешканцями водного середовища, переважно солонуватої та солоної води. До роду *Vibrio* належать як добре відомі, так і нові патогени, такі як *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus* та *V. vulnificus*. Патогенні штами вібріонів можуть спричинювати серйозні захворювання харчового походження, як у людей, так і у тварин, а також становлять значну загрозу для індустрії аквакультури.

ХОЛЕРА

Холера – це захворювання з діарейним синдромом й без своєчасного лікування воно може спричинити сильне зневоднення і смерть.

Ця антропонозна кишкова хвороба з передачею збудника від риби людині, що виправдовує її класифікацію як зооноза. Відмічають, що риба лише транспортує *V. cholerae*. Однак до кінця не є зрозумілим, чи може збудник заражати рибу. Проте ланцюг від хребетних до людини відіграє незначну роль в епідеміології холери (Williams P.C.M., Berkley J.A., 2018; Ganesan D. et al., 2020; Sit B. et al., 2022).

Історична довідка. Холера мала руйнівні наслідки для цивілізацій протягом всієї історії. На цей час у світі було зафіксовано загалом сім пандемій. Перша пандемія почалася в 1817 році, а наступні пандемії реєструвалися у 1829, 1852, 1863, 1881, 1889 та 1961 роках, а остання все ще триває досі. Нинішня сьома пандемія холери почалася в 1961 році і пов'язана з *V. cholerae* O₁ біотипу *El Tor*, який відрізняється від класичного біотипу *V. cholerae* O₁ (він асоціювався з попередніми пандеміями). У 2015 році, за оцінками ВООЗ, щорічна захворюваність на холеру становила 1,3–4 мільйони випадків, що призвело до 21 000–143 000 смертей. Однак повідомлення про випадки холери до ВООЗ не є обов'язковими, тому в багатьох країнах про цю хворобу не повідомляють (Ali M. et al., 2015).

Випадки холери в Україні були зареєстровані в 1998, 1999, 2007, 2011 роках. У 1998 р. у Донецькій області (2 випадки) та в Криму (1), у 1999 році у Дніпропетровській (2), Донецькій (4) Запорізькій (3) та Одеській (1) областях. У 2007 році у м. Суми (1) та 2011 р. у Донецькій області зареєстровано – 33 випадки холери. В інші роки випадки холери не реєструвалися до 2018 року. Впродовж періоду 2014 – 2023 рр. реєструвалося 2 випадки холери (по одному у 2018 та 2023 рр.) серед людей в Запорізької області (0,06 на 100 тис. населення).

З кількох причин справжній тягар холери недооцінюється. Наприклад, часто буває важко відрізнити холеру від інших гострих діарейних захворювань на основі клінічного спостереження. Крім того, лабораторії діагностики та епідеміологічного нагляду можуть бути недостатньо підготовленими або навіть відсутніми в ендемічних щодо холери регіонах, що обмежує точність етіологічного діагнозу. Цілком ймовірно, що багато пов'язаних з холерою випадків і смертей не потрапляють у поле зору медичних закладів і тому не включаються до звітів. До того ж, у деяких країнах можуть бути відсутні стимули повідомляти про випадки захворювання через можливий негативний вплив на туризм та експортну галузь (Legros D. et al., 2018). Пандемія *SARS-CoV-2*

вплинула на епіднагляд за холерою в багатьох регіонах (Thakur S., Chauhan V., 2021; Musa S.S. et al., 2021), і в 2020 році ВООЗ отримала на 65% менше повідомлень про випадки захворювання, ніж у 2019 році (iris.who.int, 2020). Водночас профілактичні заходи, впроваджені під час пандемії, такі як миття рук, пропаганда гігієни, соціальне дистанціювання та заборона великих зібрань, ймовірно, зменшили передачу холери. Наразі невідомо, якою мірою пандемія SARS-CoV-2 вплинула на епіднагляд та епідеміологію холери (Amani A. et al., 2021; WHO, 2022). Таким чином, холера залишається основною причиною захворюваності та смертності в ряді країн, що розвиваються, та країн з обмеженими ресурсами (WHO, 2022).

Характеристика збудника. *V. cholerae* є вигнутою, рухливою (має один полярний джгутик), факультативно анаеробною грамнегативною комоподібною паличкою розміром від 0,5 до 0,8 × 1,3 мкм. Він має один полярний фіагелум і соматичні полісахаридні антигени, які дозволяють диференціювати у збудника >200 серогруп. До цього часу тількиштами, що кодують токсини серогрупи O₁, а з 1992 року – O₁₃₉, були пов'язані з епідеміями (Domman D. et al., 2017).

На основі інших антигенних детермінант виділяють три серовари/підтипи *V. cholerae* O₁ і, на основі біохімічних параметрів – два біовари. Серовар *Inaba* містить O-антигени A і C, серовар *Ogawa* – O-антигени A і B, а серовар *Nikojima* O – антигени A, B і C. Біовари “класичний” і “El Tor” відрізняються, серед іншого, чутливістю до фагів, поліміксину B та проявом гемолізу.

Важливими факторами вірулентності є холерний токсин (CTX) і корегульований токсинотилус (TCP). CTX – це гетерогексамерний білок зі структурою AB₅ і активністю АДФ-рибозилтрансферази, TCP – це фімбрії типу IV, які забезпечують прикріплення мікроорганізмів до слизової оболонки кишечника. Крім того, *V. cholerae* виробляє токсин *zone occludens*, додатковий холерний ентеротоксин і цитотоксин, який утворює проникні для аніонів канали в мембрані клітин-мішеней.

V. cholerae O₁/O₁₃₉ і non-O₁/non-O₁₃₉ живуть здебільшого разом у своїх природних резервуарах, тобто в прісних або солончакових водоймах у районах річкових естуаріїв. Нетоксигенні non-O₁/non-O₁₃₉ кількісно перевершують токсигенні O₁/O₁₃₉ штами. В ендемічних районах епідеміологічно значимими резервуарами для *V. cholerae* є безсимптомні пацієнти. *V. cholerae* живе у своєму природному водному середовищі в тісному зв'язку з водоростями, молюсками та копеподами (зоопланктоном). За оптимальної температури та концентрації солі, поживних речовин, холерний вібріон буде розмножуватися та виживати роками. Однак він також може здійснювати перехід від метаболічно активного стану до стану спокою, в якому він здатний виживати за несприятливих обставин, але не може культивуватися навіть у збагачених середовищах (“життєздатний, але некультивований” стан). *V. cholerae* був виділений не тільки з водних джерел, але також від птахів і травоядних ссавців, які живуть на значній відстані від води. На відміну від O₁, понад 85% серогруп, що не належать до O₁ (включаючи O₁₃₉), мають капсулу, яка є критично важливою для вірулентності за позакишкових інфекцій.

V. cholerae non-O₁/non-O₁₃₉ зустрічається у всьому світі у водних джерелах. Холера O₁ виявляється в Африці, Азії, Південній і Центральній Америці, тоді як

*O*₁₃₉ обмежена Південно-Східною Азією, Індією та Пакистаном. Холера є серйозною проблемою для здоров'я людей в країнах, що розвиваються, насамперед у бідних і кризових регіонах, де великі епідемії можуть початися раптово. За оцінками ВООЗ, щороку від 3 до 5 мільйонів людей заражаються холерою і більше 100 000 помирають (Chen Y. et al., 2007; Dutta D. et al., 2013; Octavia S. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015; Arteaga M. et al., 2020).

Перші п'ять пандемій холери були спричинені штамами класичного біотипу (1817–1896 pp.) (Devault A.M. et al., 2014). Після цього шоста пандемія холери (1899–1923 pp.) була спричинена класичним біотипом. Класичний біотип переважав до 1960-х років, але в період перед сьомою пандемією (1923–1961 pp.) повідомлялося про деякі спорадичні спалахи, пов'язані з біотипом *El Tor*. Сьома пандемія, що триває (з 1961 року донині), спричинена біотипом *El Tor* (Chowdhury F. et al., 2022). Примітно, що після появи біотипу *El Tor* класичний біотип скоротився і зник до 1980-х років, і зараз він вважається елімінованим (вимерлим) (Samadi A.R. et al., 1983).

На основі повногеномного секвенування та геномного аналізу різних пандемічних штамів було ідентифіковано вісім окремих філогенетичних ліній. Лінії *L1* і *L3-L6* містять класичні штами з перших шести пандемій. Лінія *L2* включає штами *El Tor* сьомої пандемії (*7PET*) і поділяється на три клади (хвилі 1–3), які представляють незалежні хвилі передачі (Mutreja A. et al., 2011). Подальший аналіз виявив субклади в межах окремих хвиль і кілька подій передачі, а саме: *T1 – T12* з африканських країн, *LAT-1 – LAT-3* з Латинської Америки і *T13* зі Східної Африки та Ємену (Mutreja A. et al., 2011; Weill F.X. et al., 2017; Bhandari M. et al., 2021).

Штами 1-ї хвилі були поширені в період з 1961 до початку 1990-х років. У 1990-х роках з'явилася серогрупа *O*₁₃₉, яка спричинила епідемії холери в Південно-Східній Азії, але через кілька років захворюваність, спричинена нею знизилася, і нині цього збудника виявляють нечасто. У той же час з'явилися штами Хвилі 2 і ранні штами Хвилі 3, які прийшли на зміну штамам Хвилі 1. Цікаво, що багато штамів Хвилі 2 і Хвилі 3 демонструють поєднання фенотипних і генотипних ознак класичного біотипу і біотипу *El Tor*, що дозволяє припустити, що вони є генетичними гібридами (Mohammadi Barzelighi H. et al., 2016). Ці гібридні штами включають варіанти *Matlab* з Бангладеш, мозамбікські варіанти, гаїтянські варіанти і змінений біотип *El Tor* з різних частин світу (Mukhopadhyay A. K. et al., 2014). У той час як штами Хвилі 2 зменшилися з 2000-х років, штами Хвилі 3 зараз є домінуючими за холери в усьому світі (Kim E.J. et al., 2015).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Нині холера вважається ендемічною в багатьох країнах. Нові інфекції, спричинені штамом *V. cholerae*, відмінним від *O*₁, позначеним як *V. cholerae O139*, вперше був виявлений у Бангладеш у 1992 році, а пізніше повідомлялося про випадки захворювання в різних частинах Бангладеш, Індії та інших країн. Різниця між захворюваннями, спричиненими цими двома серогрупами, немає.

V. cholerae поширюється від людини до людини фекально-оральним шляхом або опосередковано через заражені харчові продукти та воду (Ganesan D. et al., 2020).

Холера є ендемічною для регіонів з поганою інфраструктурою водопостачання, санітарії та гігієни, таких як Африка на південь від Сахари, регіони Близького Сходу та країни Південно-Східної Азії, де відбуваються сезонні та спорадичні спалахи (Domman D. et al., 2018; Ingelbeen B. et al., 2019; Zheng Q. et al., 2022; Muzembo B.A. et al., 2022). В цих країнах переважно незадовільні санітарні умови, такі як відкрита дефекація, негігієнічна обробка харчових продуктів та обмежений доступ до безпечної питної води. Типові групи ризику включають приміські нетрі та табори для внутрішньо переміщених осіб або біженців, де не задовольняються мінімальні вимоги до чистої води та санітарії (Charnley G.E.C. et al., 2022).

Людина є природним господарем *V. cholerae*, і передача інфекції відбувається переважно фекально-оральним шляхом. Однак *V. cholerae* також зустрічається як вільноживучий організм у солонуватій воді і може виживати в прісній або солоній воді, що пояснює періодичні спалахи, пов'язані з молюсками та ракоподібними. Холера поширюється фекально-оральним шляхом, безпосередньо від людини до людини або опосередковано через заражені рідини з водоймищ, продукти харчування та переносників (наприклад, мух), а також фекалії. Бактерії чергуються між станами вільно плаваючих клітин та біоплівкоподібних агрегатів для ефективної колонізації тонкого кишечника. Бактерії у стані біоплівки більш стійкі до стресових умов в організмі господаря, демонструють меншу інфекційну дозу і можуть сприяти поширенню захворювання з більшою тяжкістю (Silva A.J., Benitez J.A., 2016).

Для людей основним шляхом зараження є вживання зараженої води або їжі (аліментарний шлях). Епідемії можуть бути спричинені споживанням сирої риби, молюсків, які не пройшли належної термічної обробки, а також сирих прісноводних або солоних мідій або устриць. Можлива передача збудника від людини до людини. Епідемії виникають здебільшого у теплу пору року (Bauerfeind R. et al., 2015).

Патогенез. Інкубаційний період холери може становити від 12 годин до 5 днів (Azman A.S. et al., 2013). Після потрапляння в організм *V. cholerae* повинна швидко адаптуватися до травної системи людини. Для цього бактерія використовує складну мережу передачі сигналів, яка регулює експресію генів у відповідь на різні середовища та подразники по всьому шлунково-кишковому тракту.

Vibrio cholerae дуже чутливий до низького рівня *pH*, і під час проходження через шлунок вібріони піддаються реакції кислотної толерантності (*ATR*) як неорганічними, так і органічними кислотами. *ATR* включає кілька білків, разом з порином *OmpU* і транскрипційними регуляторами *CadC* і *HepA* (Merrell D.S., Camilli A., 1999; Merrell D.S. et al., 2001, 2002). Незважаючи на *ATR*, кількість вібріонів, що досягають тонкого кишечника, зменшується. Насправді, для того, щоб спричинити важку форму холери у здорових добровольців, необхідна висока інфекційна доза (10^8 бактерій), в той час як для нейтралізації шлункової кислоти достатньо меншої дози (10^5 бактерій), яку вводять разом з антацидами (Sack D.A. et al., 1998, 2004).

Після досягнення тонкого кишечника, основного місця колонізації, адаптація до антимікробних агентів, таких як жовчні солі та антимікробні

пептиди, має вирішальне значення. Для цього бактерія модулює свій профіль білка зовнішньої мембрани (*OMP*) шляхом активації жорстко регульованого сигнального шляху, відомого як *ToxR Regulon* (Ramamurthy T. et al., 2020). У присутності жовчних солей *ToxR* підвищує експресію *OmpU* і знижує експресію *OmpT*, двох найпоширеніших білків зовнішньої мембрани *V. cholerae* (Childers B.M., Klose K.E., 2007). Зміна складу *OMP* також включає видалення *OmpT* шляхом утворення зовнішніх мембранних везикул (*OMV*) (Zingl F.G. et al., 2020). *OmpU* і *OmpT* мають різні властивості каналів: *OmpU* є більш катіонселективним, ніж *OmpT*, а жовчна сіль дезоксихолевої кислоти блокує поринову активність *OmpT*, але не *OmpU* (Simonet V.C. et al., 2003; Duret G., Delcour A.H., 2006). Таким чином, *OmpU* забезпечує стійкість до жовчних солей та антимікробних пептидів, відіграючи вирішальну роль у колонізації та виживанні *V. cholerae* в тонкому кишечнику (Sakharwade S.C. et al., 2013; Pennetzdorfer N. et al., 2021). Інші сигнали кишкового середовища, такі як бікарбонат, муцин та осмолярність, також модулюють експресію факторів вірулентності *V. cholerae* (Hung D.T., Mekalanos J.J., 2005; Abuaita B.H., Withey J.H., 2009; Almagro-Moreno S. et al., 2015; Pennetzdorfer N. et al., 2019).

Для успішної колонізації тонкого кишечника *V. cholerae* повинен проникнути через шар в'язкого слизу товщиною приблизно 100–400 мкм (Atuma C. et al., 2001), що приблизно в 30–130 разів перевищує розмір бактерії. Для цього вібріони використовують свої джгутики, щоб просуватися крізь шар слизу і досягати поверхні епітелію (Butler S.M., Camilli A., 2005). Варто зазначити, що нерухомі вібріони значно менш ефективні за колонізації або навіть авірулентні (Attridge S.R., Rowley D., 1983). Крім того, проникненню через шар слизу сприяє гідроліз муцинів групою ферментів, таких як *HapA*, *TagA* та інші (Finkelstein R.A. et al., 1983; Stewart-Tull D.E. et al., 1986; Silva A.J. et al., 2003; Szabady R.L. et al., 2011; Millet Y.A. et al., 2014). Вібріони, які не змогли проникнути через шар слизу, не колонізують слизову оболонку кишечника і виводяться з фекаліями завдяки безперервному виробленню і поповненню слизу (Silva A.J., Benitez J.A., 2016).

Тим часом, *V. cholerae* необхідно подолати імунітет господаря і механізми колонізаційної резистентності мікробіоти кишечника (Cho J.Y. et al., 2021). У цьому відношенні муцин активує систему секреції *V. cholerae* типу VI (*T6SS*), яка працює як молекулярний шприц, що вбиває бактеріальних конкурентів шляхом контактної-залежної транслокації токсичних ефекторів (MacIntyre D.L. et al., 2010; Bachmann V. et al., 2015). На мишах було показано, що *T6SS V. cholerae* атакує представників комменсальної мікробіоти господаря, сприяючи колонізації кишечника (Zhao W. et al., 2018). Більше того, *T6SS* було запропоновано як ключовий механізм, що забезпечує підвищену пристосованість пандемічних штамів *V. cholerae* (Santoriello F.J. et al., 2020). Однак вторинні жовчні кислоти, що утворюються мікробіотою кишечника, можуть пригнічувати збірку апарату *T6SS* (Bachmann V. et al., 2015). Нещодавно відмінності в мікробіоті кишечника між окремими людьми були запропоновані як можливе пояснення сприйнятливості або резистентності до холери (Cho J.Y. et al., 2021; Alavi S. et al., 2020).

Початкове прикріплення *V. cholerae* до клітин кишкового епітелію, ймовірно, опосередковане білком *GbpA*. *GbpA* регулюється кворумом і

експресується за низької щільності клітин (Jude B.A. et al., 2009). Крім того, *GbpA* стимулює секрецію муцину *IEK*, що, в свою чергу, посилює експресію *GbpA* (Bhowmick R. et al., 2008). Показано, що *GbpA* зв'язує муцин, а видалення гена, що його кодує, зменшує колонізацію кишечника в моделі новонароджених мишенят (Kirn T.J. et al., 2005; Wong E. et al., 2012; Bhowmick R. et al., 2008). Іншими адгезивними факторами, які можуть відігравати роль у прикріпленні до кишкового епітелію, є білки *OmpU* та *FrhA* (Sperandio V. et al., 1995; Syed K.A. et al., 2009; Ganie H. A. et al., 2022).

Після прикріплення до кишкового епітелію *V. cholerae* зменшує його рухливість, проліферує і формує мікроколонії, які здебільшого складаються з поодиноких клітин вібріонів (Millet Y.A. et al., 2014). Колонізуючі вібріони експресують *CTX* та токсин-регульований пілюс (*TCP*), які є їх основними факторами вірулентності. *CTX* відповідає за секреторну діарею, характерну для холери, тоді як *TCP* опосередковує адгезію та формування мікроколоній. Показано, що кисла жовч і бікарбонат індукують експресію *CTX* і *TCP* через регулятор *ToxR* (Abuaita B.H., Withey J.H., 2009; Yang M. et al., 2013; Ramamurthy T. et al., 2020). Важливо, що мутантні штами з дефіцитом *TCP* не здатні колонізувати тваринні моделі та кишечник людини (Herrington D.A. et al., 1988; Miniewicz A. et al., 1990; Kirn T.J. et al., 2000).

CTX секретується в позаклітинне середовище через систему секреції II типу (*T2SS*) (Korotkov K.V. et al., 2012). Потім поглинання *CTX* клітинами відбувається шляхом ендоцитозу, опосередкованого зв'язуванням пентамеру *CTX-B* з гангліозидними рецепторами *GM₁*, розташованими на поверхні ГМК. Слід зазначити, що *NanH* відщеплює сіалову кислоту від гангліозидів високого порядку, вивільняючи сіалову кислоту та оголюючи гангліозид *GM₁* (Galen J.E. et al., 1992; Moustafa I. et al., 2004). Таким чином, *NanH* сприяє інтерналізації *CTX* та його токсичних ефектів (Kauffman R.C. et al., 2016). Хоча *GM₁* вважається первинним рецептором *CTX*, дослідження показують, що *CTX-B* також зв'язує антигени гісто-груп крові (*HBGAs*) у вторинному місці зв'язування (Heim J.B. et al., 2019). Крім того, *CTX* може вивільнятися як вантаж всередині *OMVs*, що захищає токсин від деградації кишковими протеазами, потенційно зберігаючи його токсичні ефекти на довший час (Rasti E.S. et al., 2018; Rasti E.S., Brown A.C., 2019; Zingl F.G. et al., 2021). Зокрема, було показано, що *OMVs*, які містять *CTX*, інтерналізуються шляхом кавеолін-опосередкованого ендоцитозу за допомогою *GM₁*-незалежного механізму, який, як видається, вимагає присутності *OmpU* на поверхні везикул (Zingl F.G. et al., 2021). Після інтерналізації *CTX* порушується *cAMP*-сигналізація в *IEK*, що призводить до масивного вивільнення електролітів і води в просвіт кишечника, що призводить до діареї. Крім того, інші супутні токсини, що виробляються цим збудником, можуть сприяти порушенню бар'єрної функції епітелію та розвитку діареї.

Крім того, *CTX* може вивільнятися у вигляді вантажу всередині, що захищає токсин від деградації кишковими протеазами, потенційно зберігаючи його токсичні ефекти на довший період часу (Rasti E.S. et al., 2018; Rasti E.S., Brown A.C., 2019; Zingl F.G. et al., 2021).

Хоча 90–95% інфікованих осіб залишаються безсимптомними або відчувають легкі симптоми, у решти 10% розвивається важка форма холери, що

характеризується профузною водянистою діареєю (Gabutti G. et al., 2020). Цю діарею часто описують як “рисові випорожнення” через її блідий, молочний вигляд (Sack D.A. et al., 2004).

На пізній стадії інфекції мікроколонії вібріонів досягають високої клітинної щільності, а поживні речовини в кишечнику зменшуються. Внаслідок цього вібріони переходять від швидкої реплікації до бактеріостазу і знижують експресію основних факторів вірулентності. Деякі з них стають рухливими і відриваються від поверхні епітелію, переміщуючись у просвітлювальну рідину. Цей процес, відомий як “відповідь слизової оболонки на втечу”, залежить від регулятора загальної реакції на стрес *RpoS* та регулятора зондування кворуму *HapR* (Zhu J. et al., 2002; Zhu J., Mekalanos, J. J., 2003; Nielsen A.T. et al., 2006; Wang H. et al., 2012). Крім того, відриву вібріонів від клітин кишечника сприяє протеаза *HapA*, яка руйнує адгезин *GbpA* (Jude B.A. et al., 2009).

Нарешті, люди, які не отримують ефективного лікування антибіотиками, можуть виділяти вібріони з фекаліями протягом 10 днів після інфікування, вивільняючи бактерії в навколишнє середовище і збільшуючи ризик подальшого інфікування (Gabutti G. et al., 2020). Цікаво, що вібріони, які виділяються з випорожненнями (з рисовою водою), перебувають у гіперінфекційному стані (Merrell D.S. et al., 2002). Ці гіперінфекційні вібріони мають джгутики і високу рухливість, але більшість відомих генів вірулентності, включаючи гени *CTX* і *TCP*, а також гени, пов'язані з хемотаксисом, перебувають у стані пониженої регуляції (Butler S.M. et al., 2006). Точний механізм регуляції гіперінфекційного стану залишається невідомим. У будь-якому випадку, гіперінфекційність є транзиторним станом і зберігається лише протягом декількох годин після покидання організму пацієнтів (Nelson E.J. et al., 2008). Таким чином, гіперінфекційний стан може відігравати певну роль у поширенні холери, коли передача інфекції іншій людині відбувається за відносно короткий проміжок часу (Nelson E.J. et al., 2009). Варто також зазначити, що безсимптомні особи (клінічно здорові носії) здебільшого є короточасними носіями і короточасними джерелами вібріонів, але відіграють важливу роль у персистуванні збудника та його передачі (Bencić Z., Sinha R., 1972).

Клінічні прояви. Інкубаційний період залежить від кількості бактерій, що потрапили в організм, і становить від кількох годин до 5 днів (часто 1,5 доби). *MID* в осіб з нормальною кислотністю шлунка становить 10^{11} бактерій, але в людей з гіпохлоргідрією або підвищеною шлунковою кислотою, буферизованою їжею, *Helicobacter pylori* або антацидним станом, може бути значно нижчим, наприклад, 10^6 за нейтрального *pH* шлунка (Azman A.S. et al., 2013).

Важкі випадки холери починаються з раптової профузної безболісної водянистої діареї та блювань, в цьому разі втрата рідини може становити до 25 л на добу. Стул зазвичай сірого кольору, з незначною кількістю слизу, але без крові. Дуже швидко розвиваються симптоми зневоднення: сильна спрага, сухість слизових оболонок, зниження тургору шкіри, глибоко розташовані очні яблука, гіпотонія, слабкий пульс, тахікардія, тахіпное, глухий голос, олігурія, ниркова недостатність, судоми, сонливість, кома і, нарешті, смерть. Без лікування летальність може досягати 50%. За оцінками ВООЗ, 90% усіх випадків мають легкий або більш тяжкий перебіг і часто спричинені біоваром *El Tor*.

Гострий гастроентерит є найпоширенішим клінічним проявом інфекції, як для спорадичних випадків, так і для спалахів інфекції. Інфіковані особи виділяють *V. cholerae* з випорожненнями, причому у безсимптомних інфікованих людей тривалість випорожнень може становити лише один день, тоді як симптоматичні пацієнти можуть виділяти вібріон до 1–2 тижнів і потенційно забруднювати навколишнє середовище. Класична діарейна картина складається з водянистого слизу з неприємним запахом, що описується як “рисовий відвар” або “рисова вода”. Часто ця потенційно смертельна діарейна хвороба призводить до значної кількості водянистих випорожнень, що спричиняє швидке зневоднення, яке може прогресувати до гіповолемічного шоку та метаболічного ацидозу. Якщо лікування не розпочати негайно, смертність може сягати 70% (Harris J.B. et al., 2012).

Штами, відмінні від O_1/O_{139} , спричиняють харчовий гастроентерит, а також середній отит, ранові інфекції та бактеріємію. Інкубаційний період >2 діб. Стул водянистий, іноді кров’янистий або слизовий. Ця хвороба триває від 2 до 7 днів. Пацієнти з позакишковими інфекціями часто повідомляють про контакти з поверхневими водами, переважно морською водою.

У травоядних тварин (коней, великої рогатої худоби, овець, бізонів) інфекція *V. cholerae non-O₁/non-O₁₃₉* пов’язана з раптовою смертю, водянистою або кривавою діареєю та абортom. У Японії та Австралії септицемія спостерігалася у деяких видів риб із втратою популяцій вугрів і деяких інших риб (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Як в ендемічних, так і в епідемічних районах повномасштабні випадки діагностуються клінічно. Пряме виявлення в калі за допомогою мікроскопії в темному полі зору або іммобілізації антитілами вимагає значного досвіду. На селективних середовищах, таких як тіосульфат-цитратні сахарозо-жовчні, *V. cholerae* утворює жовті колонії, але виділення культури має бути підтверджено біохімічними тестами. Виділення та ідентифікація *V. cholerae* серогрупи O_1 або O_{139} із використанням посіву зразка випорожнень вважається золотим стандартом.

Середовище Кері-Блер вважається ідеальним для транспортування, а селективний тіосульфат-цитрат-жовчні солі-сахароза (TCBS) агар – для виділення та ідентифікації.

Оскільки остаточний діагноз не може бути поставлений клінічно, не слід відкладати лікування до отримання результатів діагностичних тестів.

Молекулярна діагностика (ПЛР) є фективним швидким тестом за цієї хвороби (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Холероподібна діарея (за клінічними ознаками) також може бути спричинена *Cryptosporidium spp.* і ентеротоксигенною *Escherichia coli* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Втрату електролітів та рідини хворим людям необхідно негайно компенсувати. Пацієнтам із зневодненням та втратою маси тіла >10% внутрішньовенно показане введення лактату Рінгера з калієм. Дефіцит рідини можна компенсувати протягом перших 4 годин, а половину – протягом першої години. Після цього пероральне лікування слід продовжити протихолерним напоєм ВООЗ (*WHO Oral Dehydration Solution, ORS*), який містить Na^+ – 75 ммоль/л, K^+ – 20 ммоль/л, Cl^- – 65 ммоль/л, цитрат – 10 ммоль/л., глюкоза – 75

ммоль/л. Така пероральна регідрація більш безпечна, ніж внутрішньовенна компенсація, оскільки використовується спрага пацієнта з утворенням та виділенням сечі (як орієнтиру), і, таким чином, дозволяє уникнути гіпергідrataції з набряком легенів. Антибіотики скорочують тривалість хвороби, бактеріовиділення та втрату рідини. Препаратом вибору є доксициклін у дозі 1×300 мг/добу перорально або азитроміцин 1×1 г/день перорально, кожен як разова доза; в разі вагітності азитроміцин 1×1 г/добу п.о. одноразово або еритроміцин 500 мг/добу протягом 3 днів; дітям азитроміцин 20 мг/кг/добу п.о. у вигляді одноразової дози (Bauerfeind R. et al., 2015; WHO: *Public health surveillance for cholera*, 2024).

Профілактика. Найбільш важливими кроками є забезпечення населення безпечною питною водою та належним водовідведенням. Крім того, обов'язковими є дотримання особистої гігієни та гігієни харчування. У деяких країнах доступні пероральні цільноклітинні інактивовані вакцини. Безпека та ефективність найновіших вакцин становить 66–85% після застосування двох доз. Використання хіміопрофілактики з профілактичною метою (ципрофіоксацин) є суперечливим (Bauerfeind R. et al., 2015).

Отже, фактори ризику холери включають відсутність доступу до чистої та безпечної води, низькі рівні гігієни та санітарії, а також небезпечне поводження з харчовими продуктами. Багатогранний підхід є ключовим для боротьби з холерою та зниження смертності. Поєднання зусиль у сфері громадського здоров'я, включаючи санітарію та гігієну води, соціальну мобілізацію, лікувальні заклади, можна застосовувати оральну холерну вакцинацію (ОХВ) в ендемічних регіонах. Щоб запобігти поширенню бактерій, усі фекалії (людські відходи) хворих людей слід ретельно утилізувати, щоб не забруднити навколишнє середовище. Люди, які доглядають за хворими на холеру, повинні ретельно мити руки після дотику до різних факторів передачі збудника (предметів), які можуть бути забруднені фекаліями хворих. Холера легко піддається лікуванню. Більшість випадків можна успішно вилікувати за допомогою швидкого введення орального регідраційного розчину. Наразі існує три рекомендовані ВООЗ розчини для орального лікування – Дукорал®, Шанхол™ та Еувіхол-Плюс® (Bedi J.S. et al., 2022).

У 2017 році Глобальна цільова група з боротьби з холерою запропонувала амбітний план ліквідації ендемічної холери в 20 країнах і зниження смертності від холери на 90% до 2030 року (gtfcc.org/wp-content, 2019). План під назвою “Покласти край холері: Глобальна дорожня карта до 2030 року”, зосереджується на зміцненні систем громадського здоров'я, покращенні епіднагляду для раннього виявлення спалахів холери, поліпшенні умов питного водопостачання, санітарії та гігієни, підвищенні доступності пероральної регідрації та збільшенні охоплення вакцинацією. Стратегії профілактики та боротьби з холерою включають наступні складові. *Покращення санітарії та доступу до питної води.* Ця хвороба поширюється переважно через споживання забрудненої води або їжі. Тому поліпшення доступу до питної води та санітарних умов може сприяти зниженню ризику передачі холери (Taylor D.L. et al., 2015). *Раннє виявлення та своєчасне лікування.* Швидке виявлення випадків холери та адекватне лікування можуть зменшити поширення хвороби і знизити кількість смертей. У цьому відношенні корисними є швидкі діагностичні тести (Ramamurthy T. et al., 2020). *Вакцинація.*

Пероральні вакцини проти холери довели свою ефективність у профілактиці холери і повинні використовуватися як частина комплексної стратегії боротьби з холерою, особливо в ендемічних районах або під час спалахів (Abramo J.M. et al., 2012). *Медична освіта*. Освітні кампанії можуть допомогти підвищити обізнаність про холеру та способи її профілактики. Ці кампанії повинні включати інформацію про належне зберігання і приготування їжі, миття рук і розпізнавання ознак і симптомів холери (Farmer P. et al., 2011). *Зміцнення систем охорони здоров'я*. Сильна система охорони здоров'я має вирішальне значення для ефективної профілактики, виявлення та реагування на холеру. Для цього потрібні підготовлені медичні працівники, лабораторні потужності та достатні запаси вакцин, антибіотиків і розчинів для пероральної регідратації (Das M. et al., 2020). *Нагляд за антимікробною резистентністю*. Важка форма холери лікується антибіотиками, але поява антибіотикорезистентних штамів може ускладнити лікування. Епіднагляд за резистентністю до антибіотиків має важливе значення для забезпечення належного застосування антибіотиків і запобігання поширенню резистентних штамів (Chatterjee P. et al., 2020). *Міжнародне співробітництво*. Холера є глобальною проблемою охорони здоров'я і вимагає скоординованих глобальних зусиль. ВООЗ разом з неурядовими організаціями та іншими міжнародними організаціями відіграє ключову роль у координації зусиль з контролю над холерою.

Хоча ці стратегії можуть допомогти контролювати тягар холери і запобігти великим спалахам, важливо відзначити, що *V. cholerae*, швидше за все, ніколи не буде повністю ліквідована, оскільки ця бактерія повсюдно поширена у водному середовищі (Montero D.A. et al., 2023).

ХВОРОБИ, СПРИЧИНЕНІ ІНШИМИ *VIBRIO SPP.* ТА СПОРІДНЕНИМИ ВИДАМИ

У морській воді поблизу узбережжя та в солонуватих водах естуаріїв інші, часто галофільні, вібріони та споріднені бактерії здатні розмножуватися за температур вище 10–20°C. Ракоподібні та веслоногі раки, такі як устриці, краби та раки, є “фільтрами”, які поглинають вібріони та відбувається їх накопичення в їхніх органах, особливо в теплу пору року. Деякі з цих бактерій є патогенними для людини і навіть можуть передаватися від риби до людини.

Більшість повідомлень про зараження надходили зі Східної Азії та узбережжя США, особливо з узбережжя Мексиканської затоки. *V. parahaemolyticus*, *V. mimicus*, *V. fuvialis*, *V. furnissii* та *Grimontia hollisae* (раніше *V. hollisae*) можуть спричинювати гастроентерит після вживання недостатньо прогрітої їжі або повторно заражених молюсків. Ранові та вушні інфекції, целюліт і септицемія можуть бути спричинені цими видами, проте провідними серед них є *V. vulnificus*, *V. alginolyticus*, *V. metschnikovii*, *V. harveyi* (син. *V. carchariae*), і *Photobacterium damsela*.

Інфекція виникає в результаті забруднення відкритих ран морською водою (*P. damsela*), також після контактів з рибою-дамсела, після укусів акули (*V. harveyi*). Ці ранові інфекції можуть призвести до блискавичних, глибоких інфекцій м'яких тканин, до некротичного фасціїту та остеомієліту. Сепсис виникає здебільшого в осіб із ослабленим імунітетом, із захворюваннями печінки та нирок, пухлинами, діабетом, таласемією, перевантаженням залізом,

коронарною недостатністю та виразками на ногах. Особливо вірулентними є *V. vulnificus*, які спричиняють септицемію протягом декількох годин після підшкірного або перорального зараження, й тим самим створюють загрози життю людини.

Ентерит, спричинений цими мікроорганізмами, здебільшого зникає самостійно і не потребує лікування антибіотиками. Однак в разі ранових інфекцій і за підозри на септицемію важливе раннє лікування антибіотиками. Застосовують цефтазидим 3×2 г/добу в/в. плюс доксициклін 2×100 мг/день внутрішньовенно або перорально за умови, що бактерії виявилися чутливими. Морепродукти та їжу, промиту морською водою, не можна вживати сирими або недостатньо розігрітими. Люди з наявністю ран на шкірі не повинні піддавати їх впливу морської води (Bauerfeind R. et al., 2015).

Vibrio parahaemolyticus є причиною харчової діареї, пов'язаної з морепродуктами у всьому світі. Цей організм зустрічається в природних умовах у морському середовищі і часто виділяється з різних видів сирих морепродуктів. Вживання сирих або недоварених морепродуктів, заражених *V. parahaemolyticus* може призвести до розвитку гострого гастроентериту, який характеризується діареєю, головним болем, блюванням, нудотою та спазмами в животі. Збудник є поширеною причиною харчових захворювань у багатьох країнах Азії, включаючи Китай, Японію та Тайвань, і визнаний основною причиною гастроентериту, пов'язаного з вживанням морепродуктів у США (Su Y.C., Liu C., 2007; Brumfield K.D. et al., 2023). Характеристики мікроорганізму *Vibrio parahaemolyticus* – грамнегативний, галофільний, неспортовірний, паличкоподібної форми.

Це мультисеротипова бактерія, що має щонайменше 12 різних О-антигенів і понад 70 різних К-антигенів у своїй капсулі. Відповідно, серотипування широко використовується для характеристики *V. parahaemolyticus* та вивчення його патогенезу. Серед серотипів три серотипи (O3:K6, O4:K68 та O1:K нетиповий) є надзвичайно вірулентними та патогенними для людини (Jones J.L. et al., 2012; Brumfield K.D. et al., 2023). Починаючи з 1996 року, зросла кількість випадків гастроентериту, спричиненого *V. parahaemolyticus* серотипу O3:K6, й захворювання було зареєстроване в багатьох країнах (Martinez-Urtaza J. et al., 2005).

Клінічні штами *V. parahaemolyticus* можна відрізнити від штамів з навколишнього середовища за здатністю виробляти термостабільний прямий гемолізін (TDH), фермент, який може лізувати еритроцити на пластинках кров'яного агару Вагацими. Гемолітична активність TDH, також відома як феномен Канагави, як повідомляється, зазвичай пов'язана зі штамми, виділеними від людей, хворих на гастроентерит, але нечасто спостерігалася в ізолятах з навколишнього середовища. Незважаючи на епідеміологічні дослідження, які виявили сильний зв'язок між феноменом Канагави (ФК) і патогенністю *V. parahaemolyticus*, ФК-негативні штами, які не продукують TDH, але пов'язані з гемолізином, також були виділені від пацієнтів під час спалаху захворювання. Таким чином, патогенність *V. parahaemolyticus* пов'язана з наявністю генів *tdh* і *trh*. Термолабільний гемолізін (TLH) – є ще одним гемолізином *V. parahaemolyticus*, який кодується геном *tlh* і спричинює лізис еритроцитів. TLH

експресується всіма клінічними та екологічними штамми *V. parahaemolyticus* (Wang R. et al., 2015).

Серед морепродуктів молюски вважаються продуктом високого ризику, оскільки вони заражені великими популяціями бактерій, включаючи *V. parahaemolyticus*, до рівнів, вищих, ніж у навколишній воді (Wang R. et al., 2015). Відомо також, що ступінь забруднення *V. parahaemolyticus* у сирих молюсках пов'язаний з температурою води. *V. parahaemolyticus* здебільшого виявляється в устрицях, зібраних навесні та влітку (DePaola A. et al., 2000).

Клінічні ознаки зазвичай з'являються протягом 2–10 днів. Фаза гострого гастроентериту характеризується діареєю, головним болем, блюваннями, нудотою, спазмами в животі та невисокою температурою.

Виразні патологічні зміни у пацієнтів включають легку ерозію порожньої та клубової кишок, запалення шлунка та ураження внутрішніх органів (печінка, селезінка, застійні явища в легенях тощо). Хоча гастроентерит, спричинений інфекцією *V. parahaemolyticus*, часто є самообмеженим, інфекція може спричинити небезпечну для життя септицемію у людей із супутніми захворюваннями, такими як захворювання печінки або імунні розлади.

З метою виділення збудника досліджувані зразки інкубують у двох середовищах для збагачення (сольовий бульйон з поліміксином *B* і лужна сольова пептонна вода або сольове середовище для культивування з глюкозою й додецилсульфатом натрію) за 35°C протягом 7–8 годин. Потім збагачені зразки вносять на селективні середовища (наприклад, *TCBS* і трифенілтетразолій хлорид соєвий триптонний агар (*TSAT*)). Після інкубації, виростають характерні колонії, вони гладенькі, зелені та мають діаметр 2–3 мм на *TCBS* або гладенькі, плоскі, темно-червоні та мають діаметр 2–3 мм на *TSAT*. Далі колонії, які вирости піддають біохімічним або молекулярним дослідженням.

Хромогенне середовище (середовище *Bio-Chrome Vibrio*) було розроблено для диференціації *V. parahaemolyticus* від інших *Vibrio spp.* на основі утворення унікальних фіолетових колоній на середовищі.

TDH сприяє утворенню чіткого гемолітичного кільця на пластинках агару з клітинами крові з високими концентраціями солі та *D*-манітолу як джерела вуглецю. Цей процес відомий як феномен Канагави (ФК). У минулому ФК вважався важливим індикатором для ідентифікації патогенних і непатогенних штамів *V. parahaemolyticus*. Однак, виявлення *V. parahaemolyticus* на основі ФК є тривалим, трудомістким і ненадійним, а також передбачає оцінку великої кількості зразків. Тому цей метод був замінений на більш специфічні, чутливі та швидкі нові молекулярні інструменти, такі як ПЛР з використанням ДНК-праймерів націлених на гени *tdh* і *trh*.

Імунологічні методи, такі як ІФА на основі моноклональних антитіл, спрямованих проти *TDH*, *TLH* і *TRH*, були використані для ідентифікації цих білків у патогенних ізолятах *V. parahaemolyticus*.

Профілактика та контроль включає вивчення повсюдного поширення видів *Vibrio* в морських та естуарних середовищах, адже це ускладнює збирання морепродуктів, вільних від цих видів. Молюски, зібрані для споживання, повинні бути охолоджені до 10°C (50°F). Термічні процеси, такі як холодне зберігання, заморожування та низькотемпературна пастеризація, як повідомляється,

дозволяють досягти певного зменшення кількості видів *Vibrio* в устрицях. Слід уникати збирання устриць у теплі літні місяці в зонах підвищеного ризику.

Релеювання та депурація є поширеними підходами для зменшення бактеріального забруднення моллюсків. У процесі ретрансляції моллюсків перед збором врожаю, останніх переміщують із забруднених районів у незабруднену водойму для природного біологічного очищення. Депурація – це контрольований процес, який дозволяє моллюскам виводити пісок і піщинки з кишечника в чисту морську воду. Цей процес зазвичай призводить до зменшення мікробних забруднень у моллюсках а отже, збільшує термін зберігання охолоджених продуктів.

Профілактика на рівні споживача включає зберігання сирих морепродуктів окремо від інших продуктів. Більшості інфекцій, спричинених *V. parahaemolyticus*, можна запобігти шляхом ретельної кулінарної обробки морепродуктів, особливо устриць. Обов'язково запроваджують ретельне миття рук, обробних дощок, столових приборів та посуду після роботи з сирими морепродуктами (Brumfield K.D. et al. 2023; Waidner L.A., Potdukhe T.V., 2023).

Vibrio vulnificus – це новий і загадковий патоген людини, який вважається частиною нормальної мікробіоти естуарних вод. Організм був виділений з різних джерел навколишнього середовища, включаючи воду, донні відкладання та морепродукти (переважно моллюски) по всьому світу (Baker-Austin C., Oliver J.D., 2018).

Нині описано три біотики *V. vulnificus*. Біотип 1 майже виключно асоціюється із захворюваннями людини і становить значну загрозу для здоров'я населення. Біотип 2 асоціюється переважно з інфекцією у вугрів. У 1999 році в Ізраїлі було зареєстровано третій біотип *V. vulnificus*, який виявили у людей, що отримали колоті рани після контакту з тилапією (Bisharat N. et al., 1999).

V. vulnificus є облігатним галофілом, який потребує для росту щонайменше 0,5% *NaCl*. Цей організм володіє широким набором факторів вірулентності, включаючи нейтралізацію кислот, експресію капсульного полісахариду, поглинання заліза, цитотоксичність, а також рухливість та експресію білків, що беруть участь у прикріпленні та адгезії.

Vibrio vulnificus зустрічається в естуарних середовищах по всьому світу; однак, через вплив глобальних кліматичних змін спостерігається зростання захворюваності та географічного поширення збудника (Baker-Austin C. et al., 2013; Brumfield K.D. et al. 2023).

Поширені джерела інфікування людини пов'язані зі споживанням сирих/недостатньо приготовлених моллюсків, насамперед устриць (головним чином відповідальних за первинний сепсис) та/або контактами з морською водою або морепродуктами (відповідальні за ранові інфекції, здебільшого пов'язані з рекреаційною діяльністю, такою як плавання, риболовля та робота з морепродуктами).

Vibrio vulnificus є серйозним патогеном людини, який спричиняє найвищий рівень смертності серед усіх харчових патогенів (Rippey S.R., 1994). Інфекції, спричинені *V. vulnificus*, характеризуються коротким інкубаційним періодом, зазвичай протягом 24 годин після зараження. Клінічні ознаки варіюють від

відносно легкого гастроентериту з діареєю та спазмами в животі до летальної септичної форми. Первинний сепсис є найбільш летальною інфекцією, спричиненою *V. vulnificus*, із середнім рівнем смертності понад 50% (Jones M.K., Oliver J.D., 2009). Окрім сепсису, *V. vulnificus* може спричинювати серйозні ранові інфекції, які зазвичай виникають внаслідок потрапляння на відкриті рани води, що містить бактерії. Тяжкі ранові інфекції часто характеризуються некротичним ураженням шкіри та м'яких тканин, включаючи фасціїт і гангрену. Більшість випадків хвороби трапляється у пацієнтів з ослабленим імунітетом та супутніми захворюваннями, що призводять до підвищених рівнів сироваткового заліза (наприклад, алкогольний цироз печінки) (Baker-Austin C., Oliver J.D., 2018).

Відомо, що *Vibrio vulnificus* переходить у стан “VBNC” за температури нижче 13°C, тому неможливість культивувати організм за низьких температур не обов'язково означає його відсутність (Baker-Austin C., Oliver J.D., 2018). У більшості досліджень поширення *V. vulnificus* у морському середовищі для виділення організму використовують колістинполіміксиновий *B*-целобіозний агар або його модифікації. Через значну фенотипну варіабельність *V. vulnificus*, для характеристики організму зазвичай використовують молекулярні методи, включаючи використання ДНК-зондів, ПЛР-аналіз та імунологічні методи.

Правильне приготування устриць знищує клітини *V. vulnificus* і, таким чином, дозволяє уникнути зараження. Інші методи післязбиральної обробки устриць для мінімізації впливу *V. vulnificus* включають низькотемпературну пастеризацію, швидке заморожування, високий гідростатичний тиск та опромінення (0,75–1,0 кГр). Однак належна гігієна на рівні споживача має першорядне значення для уникнення перехресного забруднення харчових продуктів (Brumfield K.D. et al., 2023; Waidner L.A., Potdukhe T.V., 2023).

ГАРЯЧКА ПІСЛЯ УКУСІВ ЩУРІВ

Гарячка після укусів щурів, відома в Японії як Содоку, є спорадичним захворюванням, яке спричинюється *Streptobacillus moniliformis* або *Spirillum minus*. Ці бактерії здебільшого передаються через укуси щурів і спричинюють місцеву або загальну інфекцію. Форма захворювання, що передається орально-аліментарним шляхом, називається гарячкою Хаверхілла. Діти, власники домашніх тварин, працівники зоомагазинів і дослідницьких лабораторій, які багато працюють з лабораторними тваринами є переважною групою ризику щодо виникнення інфекції (Madhubashini M. et al., 2013).

Етіологія. *Streptobacillus moniliformis* – це грамнегативна плеоморфна нерухома паличка, яку можна культивувати на аеробному кров'яному (оптимально 15%) агарі з 5–10% CO₂ і може утворювати нитки, особливо в старих культурах. *Spirillum minus* – це рухлива грамнегативна бактерія спіралевидної форми, яка не культивується на штучних середовищах. Таксономічне положення цієї бактерії не з'ясовано, а біохімічні та молекулярні характеристики останньої відомі неповністю.

Гарячка після укусів щурів зустрічається в усьому світі, особливо в Японії, США, Східній Африці, Австралії та Індії, і її розповсюдження недооцінюють і не повністю діагностують. Резервуаром є хатні (*R. rattus*) і сірі (*R. norvegicus*) пацюки. Збудники також були виявлені в інших гризунів (мишей, піщанок, білок, тхорів, ласок) й іноді у собак і кішок. *S. moniliformis* зустрічається в усьому світі, *S. minus* – переважно в Північній Америці, Південно-Східній Азії та Європі.

У зоні ризику люди, які мають професійний чи інший контакт із щурами, тобто працівники каналів чи ферм, торговці тваринами, ті, хто працює з піддослідними тваринами, лаборанти, власники домашніх тварин, ветеринари. У США більшість випадків реєструється у дітей віком до 12 років (Bauerfeind R. et al., 2015).

Щури є причиною 1% укусів людей тваринами щороку (Glaser C. et al., 2000). Основними бактеріями, що виявляються в ранах після укусів щурів є стафілококи, *Leptospira spp.*, *Pasteurella spp.*, *Fusobacterium spp.* та збудники гарячки після щурячих укусів (ГЩУ) (*Streptobacillus moniliformis* та *Spirillum minus*) (Krauss H. et al., 2003). Це системне захворювання, спричинене інфікуванням *Streptobacillus moniliformis*, *Spirillum minus* або *Streptobacillus notomys*. *S. moniliformis* є найбільш поширеною причиною гарячки після укусів у всьому світі. В Японії хвороба відома як “содоку” (*so* – щур, *doku* – отрута) і спричинюється переважно *Sp. minus*, який виявляється переважно в країнах Азії, хоча окремі випадки цього захворювання пов'язують зі згаданою бактерією в Північній Америці, Європі та Африці (CFSPH, 2013). Про інфікування *S. notomys* повідомлялося рідко (Fukushima K. et al., 2018). Щури вважаються резервуарними хазяїнами *S. moniliformis*, і вони зазвичай переносять цей збудник безсимптомно, адже він є частиною нормальної мікрофлори носоглотки. Його можна виявити у *Rattus rattus* (чорний щур) та *R. norvegicus*, предка більшості лабораторних і домашніх щурів. Миші можуть бути субклінічними носіями *S. moniliformis*, також можуть хворіти у клінічній формі. Піщанки та африканські білки вважаються потенційними господарями, зважаючи на їх зв'язок з випадками гарячки після укусів щурів у людей. Тварини, які їдять гризунів, включаючи котів, собак,

тхорів, ласок і свиней, можуть бути інфіковані або колонізовані цими збудниками, оскільки вони були причетні до кількох випадків захворювання людей (CFSPH, 2013).

Вважається, що щури також є резервуарними господарями *Sp. minus* і переносять його безсимптомно. Крім щурів, *Sp. minus* інфікує мишей, і хвороба була зареєстрована в експериментально інфікованих морських свинок і макак-резусів. Збудник *S. moniliformis* – це грамнегативна плеоморфна бактерія, що має вигляд ниток або ланцюжків з численними бульбоподібними здуттями. Два окремі клінічні синдроми були ідентифіковані в асоціації під час інфікування *S. moniliformis*, – це гарячка після укусів щурів і гарячка Хаверхілла.

Загалом, *S. moniliformis* є провідним збудником гарячки після укусів щурів із загальними синдромами, пов'язаними з укусами та подряпинами щурів.

Клінічні симптоми включають раптове підвищення температури (гарячка), супроводжуються головним болем, остудою, блюваннями і висипаннями. Петехіальний висип розвивається на кінцівках, зокрема на долонях і підшвах, але інколи він присутній по всьому тілу. У 20% випадків висип десквамується, а згодом розвивається симетричний поліартрит, який спостерігається приблизно у 50–70% пацієнтів.

Гарячка Хаверхілла (HF) – це форма інфекції, спричинена *S. moniliformis*, яка розвивається після споживання води, молока або їжі, забруднених екскрементами щурів. Симптоми гарячки Хаверхілла включають гарячку, остуду, фарингіт і виражені блювання, також хвороба може супроводжуватися шкірними висипаннями та поліартралгією.

Spirillum minus – це грамнегативна бактерія у формі спіралі, яка активно рухається за допомогою 2–6 спіралей і біполярних пучків джгутиків. Гарячка після укусів щурів, спричинена *Sp. minus* зазвичай проявляється на більш пізній стадії, ніж подібна хвороба, викликана *S. moniliformis*. Інкубаційний період інфекції становить 2–3 тижні (максимум 4 місяці). Клінічний перебіг подібний до стрептобацилярного ураження. Однак, за цієї форми захворювання на місці укусу з'являється ущільнене, болюче і часто виразкове ураження. Це ураження шкіри може з'являтися одночасно з розвитком гарячки. Регіонарні лімфатичні вузли часто збільшені і болючі.

Під час гарячки, спричиненої *Sp. minus* спостерігаються гарячкові рецидиви, розділені афебрильними періодами, і ці рецидиви можуть повторюватися кілька разів протягом 1–3 місяців. Хоча висип зустрічається рідше, ніж за стрептобактеріальної форми, у деяких пацієнтів розвивається характерний висип, що складається з великих брунатних або червонуватих макул. Артрит та міалгія виникають нечасто. Асиметричний поліартрит спостерігається рідше порівняно з гарячкою після укусів щурів, спричиненої *S. moniliformis*. Може спостерігатися регіональний лімфангіт та лімфаденопатія, діарея, блювання, артралгія, невралгія та симптоми з боку ЦНС. Ендо- та міокардит, гепатит та менінгіт є можливими ускладненнями. Про передачу збудників від людини до людини не повідомлялося. Історично склалося так, що понад 50% зареєстрованих випадків цього захворювання припадає на дітей, які живуть у бідності (Elliott S.P., 2007). Однак хвороба розширює свої горизонти, і нині охоплює також працівників зоомагазинів

і лаборантів, оскільки щури стали популярними домашніми тваринами та об'єктами досліджень.

Багато випадків залишаються недіагностованими, оскільки ці бактерії важко ідентифікувати і вони, ймовірно, реагують на емпіричну антибіотикотерапію. Пеніцилін є препаратом вибору для лікування обох форм гарячки після щурячих укусів, але стрептоміцин, тетрациклін, доксициклін, цефалоспорин та інші антибіотики також використовуються під час лікування.

Збудників *S. moniliformis* і *S. notomys* можна виділити в чистій культурі. На відміну від них, *Sp. minus* не можна виростити на штучних середовищах. Так, *S. moniliformis* вибагливий і потребує середовищ збагачених 10–20% крові, сироватки або асцитної рідини. У рідких середовищах з сироваткою ріст бактерій має типовий вигляд “пухкої кульки” або “хлібної крихти”. Вони можуть утворювати “L-форми”, які мають вигляд “яєчні”, і їх важко відрізнити від колоній *Mycoplasma*. Для швидкої діагностики інфекції, спричиненої *S. moniliformis* використовують імуноферментний аналіз (ІФА), непряму імунофлуоресценцію (РІФ), імуноблотинг (вестерн-блотинг) та ПЛР-тести.

Гарячка після укусів щурів, спричинена *Sp. minus* зазвичай діагностується шляхом виявлення спірил, яких виділяють із крові, ексудату або тканин, включаючи аспірати лімфатичних вузлів, ранового вмісту після укусу або вмісту еритематозних бляшок за допомогою темнопольної мікроскопії. Оскільки *Sp. minus* неможливо культивувати, не існує серологічних або молекулярних (ПЛР) тестів для діагностики.

Збудники переважно передаються через укуси диких або піддослідних щурів. *S. moniliformis* належить до нормальної фарингеальної флори згаданих гризунів. *S. minus* не зустрічається в слині, але виявляється в крові та очних виділеннях, часто потрапляє слізний канал у ротову порожнину. Також можливе контактне зараження людини через фекалії або слину. Коли тварин годують або чистять їх клітки, збудники можуть потрапити на шкіру через невеликі рани і подряпини. Заражене молоко та інша їжа, а також питна вода також можуть бути факторами передачі збудника (Madhubashini M. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Інфекції, спричинені *S. moniliformis* мають інкубаційний період від 3 до 5 (1 до 10) днів. Потім різко підвищується температура до 40°C, виникає остуда, висипання, регіонарна лімфаденопатія, блювання, головний біль, млявість, артралгія та міалгія. У >75% випадків на дорсальній поверхні кінцівок і суглобів виникає темно-червона морбілоподібна екзантема, яка зникає протягом кількох днів. Згодом з'являється хворобливий моно- або поліартрит кількох суглобів (наприклад, колінних, зап'ясткових, ліктьових).

Назва гарячки Хаверхілл походить від містечка Хаверхілл, штат Массачусетс. Хвороба виникає після перорального поглинання *S. moniliformis*. Захворювання проявляється тонзилітом з дисфагією та дифузним почервонінням без лімфаденіту, а також хворобливим ларингітом з кашлем, захриплістю, зміною голосу. Ці симптоми можуть тривати від 2 до 3 тижнів; іноді може реєструватись екзантема та поліартрит.

Можливими ускладненнями інфекції *S. moniliformis* є ендокардит, панкардит, перикардіальний випіт, абсцеси внутрішніх органів, пневмонія,

гепатит, нефрит, панкреатит, менінгіт, простатит, септицемія, поліорганна недостатність. Летальність без проведення лікування становить від 7 до 25% (Gilroy S.A., Khan M.U., 2002; Elliott S.P., 2007; De A.S. et al., 2010; Bauerfeind R. et al., 2015; Uddin A. et al., 2021).

Інфекції, спричинені *S. minus*, мають інкубаційний період від 2 до 3 тижнів; проте іноді до 4 місяців. Навколо місця укусу утворюються болючі, набряклі, багряного кольору запальні вогнища з пухирцями та подальшим виразкуванням. Регіонарні лімфовузли збільшені. Часто виявляють гарячку, яка триває протягом 3–5 днів, остуду, головний біль, загальне нездужання. Після перерви без температури від 3 до 7 днів гарячка повертається. Ці інтервали повторюються, але їх інтенсивність зменшується разом із тривалістю захворювання, яке може тривати тижнями або місяцями. У ділянці навколо укусу можуть виявлятися плямисто-папульозні або уртикарні екзантеми. В цьому разі можуть виникати головний біль, міалгії, діарея, блювання, артралгії, невралгії або симптоми з боку ЦНС. Можливі ускладнення у вигляді ендокардиту, міокардиту, гепатиту, менінгіту. В разі належного своєчасного лікування прогноз благоприємний, а летальність низька.

Загалом, інфекція *S. minus* відрізняється від інфекції *S. moniliformis* за такими ознаками: довший інкубаційний період, переміжна/рецидивна гарячка, значний макулярний або папульозний висип, артрит реєструється нечасто. Ендокардит зустрічається рідко і зазвичай є найбільш летальною формою (5–10%) (Rupp M.E., 1992; Rordorf T. et al., 2000; Shvartsblat S. et al., 2004; Chen P.L. et al., 2007; Kondruweit M. et al., 2007; Feigin R.D. et al., 2009). У більшості зареєстрованих випадків, померлі люди до захворювання мали серцеві аномалії (Rupp M.E., 1992), штучний клапан (Chen P.L. et al., 2007) або вроджені вади серця (Balakrishnan N. et al., 2006).

У тварин інфекції *S. minus* перебігають латентно. У гризунів, *S. moniliformis* імовірно є вторинним збудником кон'юнктивіту, отиту та респіраторних захворювань. Лабораторні миші певних ліній, наприклад *C57BL/6J Han*, особливо сприйнятливі і можуть загинути через аборт, підшкірні навколосуглобові абсцеси, лімфаденіт, септичний артрит/поліартрит, нефрит і септицемію. У індиків спостерігаються поліартрит, бурсит, тендовагініт, лімфаденіт (Madhubashini M. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Після укусу тварини симптоми інфекції, спричиненої двома мікроорганізмами, схожі. Діагноз підтверджується виявленням *S. moniliformis* під час гарячкових підйомів у кров'янистих ранових виділеннях, гної або суглобовій рідині на кров'яному агарі. Культура в рідкому середовищі демонструє характерні "лишкові кульки". Збудник біохімічно інертний. Ампліфікація ПЛР широкого діапазону частин генів 16S рРНК з подальшим секвенуванням дозволяє ідентифікувати цей організм.

Серологічні тести використовувалися лише для дослідження лабораторних SPF-тварин.

S. minus виявляється в мазках крові, пофарбованих за Гімза, або в незабарвлених мазках за допомогою темнопольної мікроскопії. Збудник схожий на штопор, рухливий і має дві або більше спіралей. Після парентерального введення мишам або морським свинкам матеріалу, що містить збудник, останніх

можна виявити в крові або матеріалі лімфатичних вузлів через 4–10 днів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Необхідно враховувати широкий спектр захворювань, які потрібно виключити: *стафілококові* та *стрептококові* інфекції, *туляремія*, *туберкульоз*, *хвороба котячих подряпин*, *пастерельоз*, *риккетсіози*, *зворотна гарячка*, *бруцельоз*, *ерліхіоз*, *лептоспіроз* та *малярія* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Препаратом вибору є *пеніцилін G* 3×1 млн. МО/добу в/в протягом 7 днів, потім ще *пеніцилін V* 4×500 мг/добу 7 днів (або ампіцилін). Альтернативними препаратами (у пацієнтів з алергією) є тетрациклін 4×500 мг/добу або доксицилін 2×100 мг/добу перорально протягом 10–15 днів.

У пацієнтів з інфекційним ендокардитом зазвичай застосовують кристалічний пеніцилін протягом 4 тижнів плюс гентаміцин протягом 2 тижнів. У пацієнтів, чутливих до пеніциліну, можна застосовувати ванкоміцин з гентаміцином. Аміноглікозиди посилюють активність проти *L*-форм *S. moniliformis* з дефіцитом клітинної стінки (Gilroy S.A., Khan M.U., 2002; Elliot S.P. et al., 2007; Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Ризик зараження можна зменшити, уникаючи контакту з щурами, особливо дикими. Популяції диких щурів навколо будинків слід контролювати (проведення дератизації). Зберігання продуктів харчування та води повинно бути спроектоване таким чином, щоб запобігати їхньому забрудненню гризунами. Пастеризація молока та стерилізація питної води знижують ризик захворювання на гарячку Хаверхілла.

У лабораторіях або під час розведення тварин слід використовувати гризунів, вільних від патогенів (*SPF*), а не звичайних тварин. Лабораторні тварини повинні утримуватися в місцях, вільних від диких гризунів (унеможливлення їх контактів). Укусів гризунів слід уникати, наскільки це можливо, дотримуючись належних правил поведінки з ними під час лабораторних експериментів. Захисний одяг, зокрема рукавички, також можуть бути корисними. Слід уникати контакту “рука до рота” під час роботи з гризунами або чищення їхніх кліток, а після контакту слід старанно мити руки. Рани від укусів або подряпини слід очищати негайно і ретельно. У разі невідкладної допомоги потрібно негайно звернутися до лікаря для отримання належного лікування. Під час роботи з гризунами, також показана профілактика правцю (Madhubashini M. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

ЕРЛІХІОЗ/АНАПЛАЗМОЗ

Ерліхіоз і анаплазмоз – це хвороби, що передаються кліщами, й збудниками яких є облигатні внутрішньоклітинні бактерії родів *Ehrlichia* і *Anaplasma*. Ці збудники є широко поширеними у природі, завдяки резервуарним господарям, які включають численні види дикої природи, а також деяких свійських тварин (Vannorsdall M.D. et al., 2002; Ismail N. et al., 2010; Mowla S.J. et al., 2021).

Переважає кількість цих інфекцій у домашніх тварин, худоби та диких тварин є субклінічними або перебігають легко. Окремі збудники можуть спричиняти більш серйозні хвороби, наприклад, такі як кліщова гарячка великої рогатої худоби (*Anaplasma phagocytophilum*) або анаплазмоз великої рогатої худоби (*Anaplasma marginale*).

Більшість випадків є гострими, але іноді трапляються хронічні гарячкові системні інфекції, які характеризуються головним болем, міалгією, артралгією, нудотою, блюванням, панцитопенією та ураженням печінки або нирок. Деякі з них є летальними, особливо якщо ускладнюються вторинними інфекціями.

Історично ерліхіоз і анаплазмоз вважалися суто тваринними хворобами, але з 1980-х років було визнано, що деякі з цих збудників є патогенними для людей.

Захворювання в людей на початку 80-х років минулого століття здавалися рідкістю. Хоча кількість випадків значно зросла з того часу, особливо в США, де з 2000 року введено обов'язкову звітність щодо цих хвороб, а також серологічні дослідження щодо багатьох субклінічних або легких інфекцій (CFSPH, 2024).

Етіологія. Ерліхії та анаплазми – це плеоморфні, нерухомі грамнегативні внутрішньоклітинні бактерії, які паразитують у моноцитах та гранулоцитах. Патогенні для тварин види можуть також вражати лімфоцити та мегакаріоцити. Розмноження шляхом поділу всередині цитоплазматичних вакуолей (початкових тілець) призводить до утворення елементарних тілець, які діляться у фагосомі, утворюючи “морулу” розміром від 2 до 5 мкм, що містить близько 100 елементарних тілець. Лізис клітини звільняє бактерії, які можуть інфікувати інші клітини.

Порядок *Rickettsiales* включає наступні родини: *Bartonellaceae* (під *Bartonella*), *Anaplasmataceae* (роди: *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia*) та *Rickettsiaceae* (роди: *Rickettsia*, *Orientia*) (рис. 4). Патогенами людини

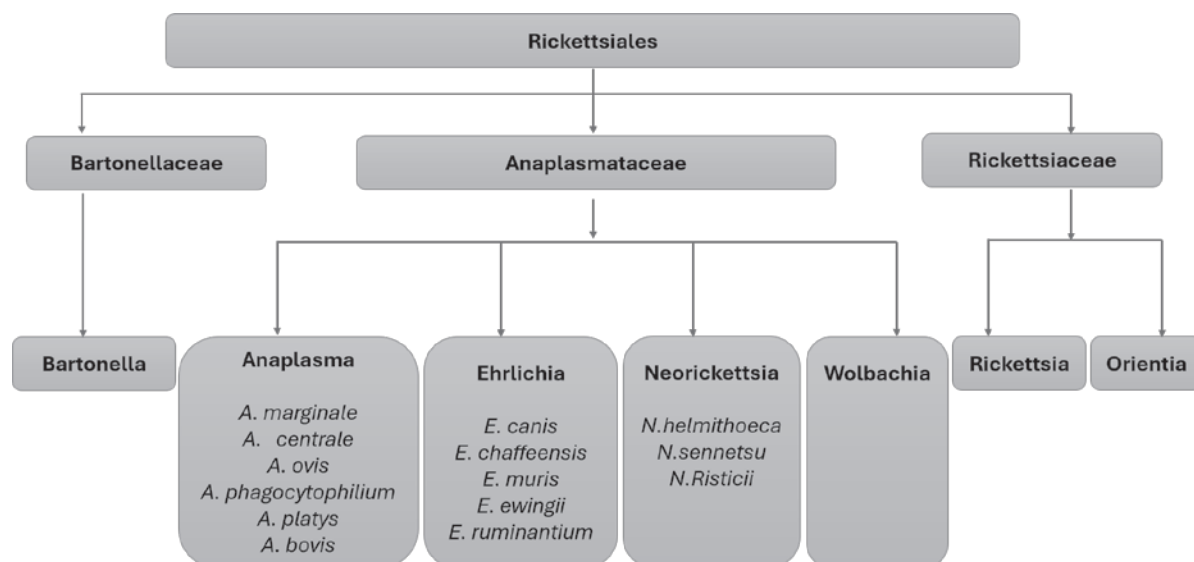


Рис. 4 – Систематика порядку Rickettsiales (за Dumler, S. 2001; Hartelt, K., 2004).

є *Anaplasma phagocytophilum* та *Ehrlichia chaffeensis*, *E. ewingii* і, можливо, *E. canis* (табл. 5). Отже, ерліхії відомі як патогенні мікроорганізми вже понад 100 років, але їх патогенність для людини була описана лише наприкінці минулого століття (Bauerfeind R. et al., 2015).

Як уже зазначалось, ерліхіоз і анаплазмоз спричиняють представники родів *Ehrlichia* і *Anaplasma*, які є плеоморфними, грамнегативними, облігатними внутрішньоклітинними бактеріями родини *Anaplasmataceae*, порядку *Rickettsiales*. Деякі види, патогенні для ссавців включають *A. phagocytophilum* (кліщова гарячка у жуйних; гранулоцитарний анаплазмоз у коней, собак і людини), *A. marginale* (анаплазмоз великої рогатої худоби), *A. centrale*, *A. bovis* (ерліхіоз великої рогатої худоби, анаплазмоз великої рогатої худоби), *A. ovis* (анаплазмоз великої рогатої худоби), *A. capra*, *A. platys* (циклічна тромбоцитопенія собак), *A. odocoilei*, *E. canis* (моноцитарний ерліхіоз), *E. chaffeensis* (моноцитарний ерліхіоз людини), *E. ewingii* (собачий гранулоцитарний ерліхіоз, ерліхіоз *Ewingii* людини), *E. muris* та його підвид *E. muris eauclairensis*, *E. ruminantium* (серцева водянка), *E. minasensis* (раніше *E. mineirensis*) це ерліхіоз гори Панола. Додатково було охарактеризовано *E. canis*, в якого було виявлені нові варіанти. Наприклад, один із збудників у жуйних, спочатку описаний як *E. canis*-подібні, стали новим видом *E. minasensis*. *E. muris*-подібний агент у Північній Америці зараз класифікується як *E. muris subsp. eauclairensis*. Описані також деякі ерліхії та анаплазми, про які повідомлялося лише у кліщів, птахів або рептилій, але вони не здатні інфікувати ссавців. Кожен вид *Anaplasma* або *Ehrlichia* має потенціал інфікувати певні клітини окремих видів тканин або клітини крові (тромбоцити), останнє іноді може допомогти розрізнити ці збудники в мазках крові, що відбивається також у назвах деяких захворювань. *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. muris* та *A. bovis* здебільшого зустрічаються в моноцитах, хоча іноді виявляються і в лейкоцитах; *E. ewingii* і *A. phagocytophilum* переважно виявляються в гранулоцитах; *A. marginale*, *A. centrale*, *A. ovis* і *A. capra* інфікують еритроцити; *A. platys* і *A. odocoilei* циркулюють у тромбоцитах (Nichols Heitman K. et al., 2016; Mowla S.J. et al., 2021; CFSPH, 2024).

У 2001 році були внесені серйозні зміни в позначення деяких видів *Anaplasmataceae*. *Ehrlichia bovis* і *E. platys* стали *Anaplasma bovis* і *A. platys*, у той час як колишня *Ehrlichia risticii*, яка спричинює Потомакську гарячку коней (моноцитарний ерліхіоз коней) і *Ehrlichia sennetsu*, який є збудником гарячки сеннецу у людей, були перенесені до роду *Neorickettsia*, члени якого мають життєві цикли за участю трематод, але не кліщів.

Найбільш суперечливою зміною стало об'єднання трьох збудників, раніше відомих, як окремі види – *Ehrlichia equi* (гранулоцитарний ерліхіоз коней), *Ehrlichia phagocytophila* (кліщова гарячка жуйних), та збудник гранулоцитарного ерліхіозу людини – в єдиний вид *A. phagocytophilum*. *A. phagocytophilum* є особливо гетерогенним збудником із різними північно-американськими варіантами, наприклад, спричиняє хвороби у людей, собак і коней. Велику рогату худобу і дрібних жуйних цей збудник не уражає (Mowla S.J. et al., 2021; CFSPH, 2024).

Ehrlichia canis, *E. minasensis* та споріднені з ними збудники. *E. canis* уражають собак, останні також можуть бути резервуарними господарями. Збудників виділяли від кішок та інших котячих, верблюдів, козлів, плямистих оленів (*Cervus nippon*), деяких Південно-американських приматів (*Sapajus apella*, *Callithrix sp.*), коатіс (*Nasua spp.*), європейських видр (*Lutra lutra*) та єнотів (*Procyon lotor*); *E. minasensis* спочатку був виділений у великої рогатої худоби, кіз, оленів і коней (Nichols Heitman K. et al., 2016; Mowla S.J. et al., 2021; CFSPH, 2024).

Ehrlichia chaffeensis. Клінічні ознаки, спричинені *E. chaffeensis*, були зареєстровані у собак, лемурів, які утримуються у неволі та експериментально інфікованих телят. Нині відсутні повідомлення про випадки природно зараженої великої рогатої худоби. Цей збудник також інфікує деякі види оленячих, котів, різноманітні види диких псових та котячих, чорнохвостих бабаків (*Mico melanurus*), єнотів, борсуків (*Meles meles*), американських норок (*Neovison vison*) та деякі види гризунів. В умовах лабораторії легко вдавалось заразити кіз, хоча природного зараження не описано. Також є повідомлення про виявлення специфічних ДНК *E. chaffeensis* у деяких видів птахів. Білохвості олені (*Odocoileus virginianus*) вважаються головним резервуаром *E. chaffeensis* у Північній Америці.

Ehrlichia ewingii. Відомо, що *E. ewingii* є типовим патогеном у собак. В експериментальних умовах легко вдавалось заразити кіз. Олені та собаки можуть виступати як резервуарні господарі збудника. Субклінічне носійство цього збудника було виявлене у котів, кіз, тигрів, які утримувались у неволі. Антитіла виявлені у койотів.

Ehrlichia muris та ерліхії, що спричинюють ерліхіоз гори Панола. Резервуарними господарями *E. muris* є гризуни (підвид *E. muris subsp. eaucalarensis*). *E. muris* і збудники ерліхіозу гори *Panola* розмножувались в організмі оленів і кіз після експериментального зараження. В ПЛР підтверджували можливість ураження собак цими двома збудниками (Gygas L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Anaplasma phagocytophilum. *A. phagocytophilum* має винятково широкий асортимент господарів, що включає собак, котів, непарнокопитих, домашніх жуйних тварин, верблюдів, південно-американських верблюдів, північних оленів (*Rangifer tarandus*), а також багато різноманітних оленевих та інших диких копитних, ведмедів, диких псових та котячих, єнотоподібних собак (*Nyctereutes procyonoides*), лісових куниць (*Martes martes*), кабанів (*Sus scrofa*), єнотів, опосумів, смугастих скунсів (*Mephitis mephitis*), зайців (*Lepus spp.*), гризунів і нелюдиноподібних приматів. Збудник було виявлено у птахів і ящірок. Слід зазначити, що ізоляти, виявлені у ящірок, істотно відрізнялися від таких у ссавців. Домінуючі тварини-господарі значно відрізняються за регіонами й географічними зонами, від них також виділяють різні антигенні варіанти *A. phagocytophilum*.

У Північній Америці, наприклад, провідними резервуарними видами є гризуни і оленеві. Клінічні прояви захворювання реєструють у ссавців, включно з домашніми жуйними, собак, вовків (*Canis lupus*), котів, непарнокопитих, лам, альпаків та нелюдиноподібних приматів. Синдром, відомий переважно як кліщова гарячка вражає домашніх жуйних тварин, особливо овець і велику рогату худобу, але хворобу також було виявлено у деяких оленевих. Північно-американські варіанти *A. phagocytophilum* можуть вражати собак, котів, коней і лам, але на відміну від європейських варіантів американський не здатен спричинювати захворювання великої рогатої худоби або дрібних жуйних (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Anaplasma bovis. Велика рогата худоба та водяні буйволи є основними господарями *A. bovis*. В спеціальній літературі також є повідомлення про ураження кіз, овець, коней, різних оленевих, собак, котів, диких котячих та собачих, єнотоподібних собак, коати, монгольських газелів (*Procapra gutturosa*), жирафів (*Giraffa camelopardalis*), єнотів, диких кабанів, ведмедів, кролів, зайців, яванських макак (*Macaca fascicularis*), гризунів, дрібних ссавців. Клінічні ознаки здебільшого спостерігаються у великої рогатої худоби та коней.

Anaplasma marginale і *A. centrale*. *A. marginale* уражає велику рогату худобу, водяних буйволів, яків, бізонів (*Bison spp.*) і африканських буйволів (*Syncerus caffer*), його або близькоспоріднений з ним збудник також було виявлено в овець, верблюдів, непарнокопитих, деяких оленевих, чорної антилопи (*Hippotragus niger*), капучинових (*Sapajus apella*). Додаткові види, такі як блесбок (*Damaliscus pygargus phillipsi*), дуйкер звичайний (*Sylvicapra grimmia*), і білохвоста або чорна гну (*Connochaetes gnou*) можуть бути інфіковані експериментально. Схоже, що велика рогата худоба є резервуарним господарем цього збудника. Повідомлялося про виявлення *A. centrale* у тварин (велика рогата худоба, водяні буйволи, африканські буйволи) і деяких інших копитних, наприклад гну (*Connochaetes spp.*), антилоп канна (*Taurotragus oryx*), водяних козлів (*Kobus ellipsiprymnus*), плямистого оленя (*Cervus nippon*). Експериментальні інфекції вдавались у блесбока, дукера звичайного і чорної гну (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Anaplasma ovis. *A. ovis* зустрічається у овець, кіз, деяких їх диких родичів (наприклад, товсторога, *Ovis canadensis*) і різноманітних оленевих. Вважається, що дрібні жуйні тварини та деякі оленеві є резервуарними господарями збудника. Цей збудник також інфікує велику рогату худобу, верблюдів, соболів, антилоп, червоних лисиць (*Vulpes vulpes*) і ослів (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Anaplasma capra. *A. capra* виявлено в овець, кіз, великої рогатої худоби, водяних буйволів, собак, диких онагрів (*Equus hemionus onager*), японського козоріга (*Capricornis crispus*), такинів (*Budorcas taxicolor*) і ряду оленевих.

Anaplasma platys. *A. platys* виявлений у собак, червоних лисиць, кішок, великої рогатої худоби, буйволів, дрібних жуйних тварин, двогорбого і одnogорбого верблюдів, соболиної антилопи й деяких оленевих. Від верблюдів виявили дещо новий вид збудника – *A. camelii*.

Anaplasma odocoilei. *A. odocoilei* був ідентифікований у різних *cervid*. Споріднені мікрорганізми були виявлені у кіз (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Дезінфікуючі засоби, що застосовуються проти інших грамнегативних бактерій також будуть ефективними проти цих збудників.

Епізоотологічні відомості. Епідеміологія розповсюдження *Ehrlichia spp.* вивчена недостатньо. Переносниками є різні види кліщів. Захворювання, спричинені *E. chaffeensis*, здебільшого зустрічаються в США, зокрема в штатах Міссурі, Теннессі, Оклахома, Техас, Арканзас, Вірджинія, Джорджія, Каліфорнія, Орегон і Вашингтон. Наприклад, у 2009 році було зареєстровано 5500 випадків. Ці випадки нагадували за характеристиками перебігу картину плямистої гарячки Скелястих гір (ПГСГ), оскільки переносником обох захворювань є кліщ *Amblyomma americanum*. Сероепідеміологічні дослідження показали високу поширеність антитіл у білохвостих оленів (54%), лисиць (83%), єнотів (60%) і кролів (16%). Ці тварини, ймовірно, є основними резервуарами. Дикі кабани, собаки та коні також вважаються переносниками цього збудника. Спорадичні випадки цього захворювання також були зареєстровані в Латинській Америці, Африці, Європі та Азії.

A. phagocytophilum є ендемічним у Вісконсині, Міннесоті, Коннектикуті та Массачусетсі. Станом на 2009 рік було зареєстровано понад 6200 випадків захворювання в

Таблиця 5 – *Anaplasma* та *Ehrlichia* spp. патогенні для людини (Bauerfeind R. et al., 2015).

Види	Господарі	Переносники	Хвороби
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Жуйні тварини, коні, собаки, люди	<i>Ixodes ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. scapularis</i>	Гранулоцитарний анаплазмоз людини (HGA) у коней/собак
<i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Білохвості олені, собаки	<i>Amblyomma americanum</i>	Моноцитарний ерліхіоз собаки/людини (HME)
<i>Ehrlichia ewingii</i>	Собаки, люди	<i>Amblyomma americanum</i>	Ерліхіоз <i>E. ewingii</i> людини (HEE)
<i>Ehrlichia canis</i>	Собаки (люди)	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> , <i>Dermacentor variabilis</i>	Моноцитарний ерліхіоз собак (людини)
<i>Neorickettsia sennetsu</i>	Люди	<i>Trematodes</i> (?), <i>Stellantchasmus falcatus</i>	Гарячка Сеннецу
<i>Candidatus Neoehrlichia mikurensis</i>	Люди, гризуни	<i>Ixodes</i> spp.	Неспецифічні симптоми

США. Переносники збудника – кліщі (*Ixodes* spp.), господарі – дрібні гризуни, зокрема білоногі миші, бурундуки та полівки, а також коні, благородні олені, жуйні тварини, собаки та коні. Заражені збудником кліщі *I. ricinus* були виявлені в Німеччині, Франції, Великобританії, Італії, Нідерландах, Швейцарії та Словенії. Показники для німф становили від 0,5% (Швейцарія) до 25% (Італія), для дорослих особин у Південній Німеччині – від 0,2 до 1,2%. Господарями виявились переважно банківські полівки, середній рівень носійства анаплазми становив 10,3% (підтвердження методом ПЛР). Миші заражаються спорадично. Таким чином, існують локальні природні вогнища, де тварини є джерелами збудника інфекції для людини. У деревообробників на півдні Німеччини рівень серопозитивності сягав 16% (з середнім показником 10%), але в жодного з них не повідомлялось про клінічні ознаки захворювання. Цей факт означає, що певні штами не є особливо вірулентними, як і в інших європейських країнах. Нечисленні випадки захворювання людей були зареєстровані в Швеції та Словенії. Їх характеризували як легкі, транзиторні гарячкові інфекції з мінімальною тромбоцитопенією та лейкопенією.

Neorickettsia sennetsu була виявлена в 1954 році в Японії у пацієнтів з мононуклеозоподібним захворюванням. Згодом подібні інфекції були виявлені в Таїланді та Малайзії. Джерелом інфекції була необроблена риба, а неорикетсії, найімовірніше, були паразитами риб'ячих трематод.

Різні кліщі є відомими або підозрюваними переносниками ерліхій: у США для *E. chaffeensis* це *Amblyomma americanum* і *Dermacentor variabilis*; (в інших країнах, ймовірно, інші види кліщів) для *A. phagocytophilum* це *Ixodes scapularis* у східних і *I. pacificus* у західних штатах США, і *I. ricinus*

в Європі. Ці кліщі також передають *Borrelia burgdorferi* та *Babesia microti*. *E. canis* передається бурим собачим кліщем *Rhipicephalus sanguineus* та різними іксодовими кліщами, *E. ewingii* – *Amblyomma americanum*, а *Candidatus Neorhlichia mikurensis* – різними іксодовими кліщами (табл. 5). Укуси кліщів можна знайти в анамнезі 73% пацієнтів з ерліхіозом та анаплазмозом; решта з них живуть на територіях, заражених кліщами. Понад 90% захворіли протягом місяців найвищої активності кліщів, тобто з квітня до жовтня, з піком у червні/липні. Для роботи як з ерліхіями, так і з анаплазмами потрібні лабораторії 3-го рівня біобезпеки (Bauerfeind R. et al., 2015).

Зоонозним потенціалом володіють *E. chaffeensis* (моноцитарний ерліхіоз), *E. ewingii* (ерліхіоз *ewingii* людини) і *A. phagocytophilum* (гранулоцитарний анаплазмоз людини). Патогенними для людини є *E. canis*, *E. muris*, *E. muris euclairensis*, *A. capra*, *A. bovis*, *A. ovis*, *A. platys*, гірські ерліхії *Panola* (Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

E. canis, *A. phagocytophilum*, *A. marginale*, *A. centrale*, *A. ovis*, *A. bovis* і *A. platys* виявлені практично на всіх континентах, хоча їх поширення залежить від щільності векторів. *A. marginale*, *A. centrale* і *A. platys* є особливо поширеними в тропічних і субтропічних регіонах із більш обмеженою присутністю в помірному кліматі. Деякі варіанти *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis* і *E. minasensis*, які раніше виявлялись обмежено, стали космополітичними. *A. capra* виявлена в Китаї, країнах Азії, Європі та Північній Африці, *E. ewingii* в деяких частинах Північної та Південної Америки, Камеруні, країнах Африки. *E. muris* виявлений в деяких частинах Євразії, *E. muris euclairensis* був описаний в Північній Америці, *A. odocoilei* виявлена в Північній та Південній Америці, Філіппінах, гірські ерліхії *Panola* виявлені в Північній Америці, Карибському басейні та Африці (Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Біологічними векторами для представників родів *Ehrlichia* і *Anaplasma* є різноманітні тверді кліщі родини *Ixodidae*. Деякі збудники передаються переважно кількома специфічними переносниками, тоді як інші зустрічаються в широкого спектру кліщів. Скільки часу має залишатися кліщ на тварині, щоб її заразити загалом точно невідомо. Проте дослідники зазначають, що принаймні 24–48 годин необхідно для *A. phagocytophilum*. Деякі збудники, включаючи *A. marginale* у великої рогатої худоби та *A. ovis* у овець, формують хронічні інфекції з низькими рівнями кількості збудника в організмі своїх господарів. *E. canis* і *E. ewingii* можуть зберігатися в організмі собак роками, тоді як *E. chaffeensis*, може елімінуватись в організмі сприйнятливих тварин через кілька тижнів або місяців. Ерліхії та анаплазми можуть потрапити в організм тварин під час процедур переливання крові або операцій, які супроводжуються контактами з кров'ю. Можлива механічна передача збудників через фактори передачі забруднені кров'ю (наприклад, голки, обладнання для

видалення рогів). Трансмісивний шлях передачі реалізується у збудника *A. marginale*, адже він інфікує еритроцити,

В спеціальній літературі описано декілька випадків ерліхіозу й анаплазмозу в людей, очевидно, після переливання крові та операцій із трансплантації кісткового мозку або паренхіматозних органів (ерліхіоз). Трансплацентарна передача також можлива, принаймні для деяких збудників. *A. marginale* може проникати через плаценту великої рогатої худоби, в результаті чого народжуються клінічно здорові, але інфіковані телята. Є відомості, які підтверджують внутрішньоутробні інфекції *A. phagocytophilum* у великої рогатої худоби, овець, коней і собак, а також перинатальну передачу цього збудника внутрішньоутробно або під час пологів у жінок.

В спеціальній літературі були повідомлення про трансплацентарну передачу *A. platys* у собак. Також було виявлено ДНК *A. ovis*, *A. bovis* і *A. phagocytophilum* в молоці жуйних тварин.

Припускають можливе зараження людей *A. phagocytophilum* після прямого контакту з кров'ю оленя. Можлива передача цього збудника від людини до людини. В Китаї було описано випадки зараження обслуговуючого медичного персоналу й родичів хворого, який перебував в лікарні з сильним крововиливом і був інтубований (Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024; CFSPH, 2024). Боротьба з ерліхіями й анаплазмами є непростю справою, адже збудники є облігатними внутрішньоклітинними організмами.

Безсимптомні інфекції, спричинені деякими видами ерліхій та анаплазм, є поширеними в ссавців, серологічний нагляд свідчить про те, що до 50–60% або більше тварин у деяких регіонах піддавалися впливу цих збудників. Кліщі часто є носіями *E. ewingii* або *E. chaffeensis*, й можуть легко інфікувати собак. Клінічні випадки, як правило, є сезонними в регіонах з помірним кліматом, й їх прояви реєструються під час або незабаром після сезонної активності кліщів. Окремі хвороби, такі як кліщова гарячка, мають тенденцію проявлятися як спалахи, коли тварини вперше стикаються з місцями проживання кліщів (наприклад, молочна худоба виведена на пасовище після зими); інші захворювання виявляють спорадично протягом сезону.

Деякі види збудника облігатно залежать від кліщів, наприклад, *Rhipicephalus sanguineus*, є важливим переносником *E. canis*, адже його виявляють в закритих тваринницьких приміщеннях, в будинках і розплідниках. Для хвороб з тривалим або невизначеним інкубаційним періодом, наприклад, за хронічного моноцитарного ерліхіозу собак важко визначити час зараження. Клінічні ознаки відрізняються за ступенем тяжкості залежно від конкретного організму й господаря. Анаплазмоз великої рогатої худоби, спричинений *A. marginale* може бути серйозним захворюванням, із заявленими показниками смертності 30–50% (особливо серед тварин старше 2-річного віку). Тварини, вирощені в ендемічних регіонах, є більш стійкими в дорослому віці, адже стикаються із збудником у молодому віці (“імунізуюча субінфекція”). Гранулоцитарний

анаплазмоз і кліщова гарячка в жуйних тварин є переважно економічною проблемою, адже смертність низька, проте значно знижується виробництва молока й зростають репродуктивні втрати. Описані випадки захворювання в стадах овець, де раніше не реєстрували наявності цього збудника, в цьому разі спостерігали 90% абортів серед вагітних овець. Інфекції *A. bovis* економічно важливі для країн Африки, хоча вони мають переважно легкий або субклінічний перебіг. Імунізуюча субінфекція не гарантує абсолютного імунітету, особливо якщо тварин переводять із тих регіонів, де вони постійно стикаються з кліщами. Моноцитарний ерліхіоз собак, спричинений *E. canis*, є найбільш серйозним захворюванням у собак. Ці інфекції також переважно безсимптомні, доволі поширені, і більшість тварин, які захворіли з проявом гострої інфекції з часом одужують, проте в окремих тварин хвороба перебігає важко, часто переходить до хронічних форм перебігу й тяжко піддається лікуванню. Інфекції спричинені *E. chaffeensis* або *A. phagocytophilum* в собак здебільшого перебігають легко, однак можливі тяжкі випадки з наступною загибеллю (Schudel S. et al., 2024; Gygax L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Значна кількість здорових людей, до 20% або більше, мають антитіла до *Ehrlichia* або *Anaplasma* в деяких регіонах, й це свідчить про те, що симптоматичні інфекції або легкий перебіг хвороби можуть бути відносно поширеними. Повімлялося про субклінічну сероконверсію у тих тварин, які піддавалися природному впливу збудників. Клінічні випадки, як правило, є більш серйозними у людей з ослабленим імунітетом або пацієнтів похилого віку, дуже маленьких дітей та осіб з хронічними захворюваннями. З іншого боку іноді можуть спостерігатися серйозні захворювання у здорових людей різного віку. Зазначалося, що летальність у США становить приблизно 1% для *HME*, з вищими показниками на 3–4% у маленьких дітей до 5 років і дорослих старше 70 років і < 1% для *HGA*. Багато легких субклінічних випадків взагалі не реєструються.

Кількість клінічних випадків, задокументованих в країнах без обов'язкового повідомлення, як правило, набагато нижча, хоча поширеність серопозитивності у деяких із цих регіонів вище, ніж у Північній Америці (США). Ерліхіоз *ewingii* людини (*E. ewingii*) діагностується у небагатьох пацієнтів, більшість з яких мали імуносупресію, ослаблений імунітет, часто це були переважно особи похилого віку. Не так давно було зареєстровано 28 клінічних випадків *A. capra* в Китаї. *E. muris* був причетний до принаймні 2 ПЛР-підтверджених і 84 серологічно діагностованих випадків у РФ. Приблизно 1% жителів Токіо (Японія), мали антитіла до *E. muris*, хоча перехресні реакції з іншими збудниками не виключались (CFSPH, 2024).

Патогенетичні аспекти. Клітинами-мішенями для обох родів бактерій є лейкоцити: для *E. chaffeensis* та *E. canis* – моноцити та макрофаги, зрідка – лімфоцити, для *A. phagocytophilum* – гранулоцити. Звідси розрізняють моноцитарний ерліхіоз людини (*HME*) і гранулоцитарний анаплазмоз людини (*HGA* або *HGE*). *HME* та *HGA* клінічно схожі між собою, але можуть існувати відмінності у вираженості

та частоті певних симптомів (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2024; Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024).

Клінічні прояви. Інкубаційний період триває у тварин від 7 до 100 днів. Повідомлялося що за анаплазмозу великої рогатої худоби, спричиненого *A. marginale* він становить приблизно 2–5 тижнів. За ураження жуйних і собак *A. phagocytophilum*, інкубаційний період становить 1–2 тижні, а в коней – 1–3 тижні.

У інфікованих *E. canis* собак зазвичай розвивається гостра форма моноцитарного ерліхіозу протягом 2–4 тижнів після укуса кліща. Хронічні форми перебігу можуть виникати через декілька місяців і років після укусу. Ерліхіоз і анаплазмоз зазвичай проявляються як гарячкові хвороби з неспецифічними клінічними ознаками, часто супроводжуються підвищенням рівня печінкових ферментів і зниженням кількості лейкоцитів, еритроцитів і/або тромбоцитів. В разі зниження кількості еритроцитів в тварин виникають типові ознаки анемії.

Збудник моноцитозу собак *E. canis* негативно впливає на лейкоцити. Одні тварини є носіями збудника, у інших розвиваються неспецифічні ураження з такими ознаками, як гарячка, пригнічення, анорексія, лімфаденопатія та спленомегалія, спостерігають також тромбоцитопенію та помірне підвищення печінкових ферментів. Спостерігаються ураження шлунково-кишкового тракту (наприклад, блювання, діарея), набряки ніг та мошонки, респіраторні симптоми (виділення з носа, кашель, задишка), увеїт тощо. В окремих тварин спостерігаються ураження очей, петехії, екхімози, помірні носові кровотечі та неврологічні ознаки. Виявляють поліартропатії з проявом кульгавості, скутості рухів або набряків суглобів. Припускають що деякі клінічні ознаки притаманні не *E. canis*, а збудникам секундарних інфекцій.

За тяжкого перебігу інфекцій собаки можуть гинути. Тварини, що одужали, а також ті, в яких ніколи не розвиваються клінічні ознаки, часто залишаються субклінічно інфікованими протягом місяців або років. Ці тварини можуть мати легку тромбоцитопенію, згодом збудник може елімінуватись в організмі, або інфекція переходить у хронічну форму. За хронічного перебігу в тварин спостерігаються набряки, панцитопенія з різними поєднаннями лейкопенії, тромбоцитопенії та анемії. В деяких собак розвиваються порушення згортання крові та/або різні неврологічні ознаки або інші ускладнення, такі як ниркова недостатність, інтерстиціальна пневмонія, ураження печінки, поліміозит або репродуктивні розлади з тривалими кровотечами під час тічки, нездатність до запліднення, аборти та/або неонатальна смерть. Хронічний перебіг захворювання також може закінчуватись летально.

Клінічні випадки, як правило, спричиняються *E. ewingii* (збудник собачого гранулоцитарного ерліхіозу), *A. phagocytophilum* (збудник собачого гранулоцитарного анаплазмозу) і *E. chaffeensis* (можуть нагадувати ураження за собачого моноцитарного ерліхіозу; СМЕ). Однак собаки, інфіковані *A. phagocytophilum*, зазвичай мають більш легкий перебіг захворювання, з утягуванням меншої кількості тварин. В останніх

розвиваються геморагічні або неврологічні ураження та лише поодинокі летальні випадки. Здорові собаки, експериментально заражені *E. canis*, *E. chaffeensis* або *A. phagocytophilum* зазвичай залишалися безсимптомними носіями або мали лише періодичну гарячку, яку переважно спричиняв *A. phagocytophilum*. Ураження *E. muris* в окремих випадках супроводжувались гарячкою, тромбоцитопенією, ригідністю суглобів і зап'ястним болем. В спеціальній літературі описані випадки, коли у собак інфікованих ерліхіями *Panola Mountain*, спостерігалась гепатомегалія, легка тромбоцитопенія та лімфоцитоз. В окремих тварин реєстрували гепатит, який також супроводжувався тромбоцитопенією і лімфоцитозом.

Нечасто, але *Ehrlichia* та *Anaplasma* були виділені за клінічного перебігу захворювання у котів. Спостерігались ознаки гарячки, млявість і відсутність апетиту, нечасто, але такі клінічні ознаки, які спостерігались у собак (біль у суглобах, геморагічні або неврологічні ураження) також були задокументовані (CFSPH, 2024; Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024).

A. phagocytophilum у непарнокопитних. Гранулоцитарний анаплазмоз коней, який спричинюється *A. phagocytophilum*, є гострим захворюванням, яке здебільшого спричинює тяжкий перебіг у коней старших 3-річного віку. Клінічні ознаки у тварин віком до року, обмежуються гарячкою. В старших тварин проявляється знижений апетит, млявість та жовтяниця, іноді виникають петехії, дистальний набряк кінцівок, міалгія, скутість ходи, небажання рухатися або кульгавість. В деяких дослідженнях у хворих тварин описують типові неврологічні ознаки (атаксії, зниження реакції), ураження верхніх дихальних шляхів з дисфагією, через геміплегію гортані або набряк глотки. Спостерігають також випотівання рідини під ендокардом або транзиторну шлуночкову аритмію. Під час досліджень крові виявляють тромбоцитопенію, анемію та лейкопенію. Летальні випадки спостерігаються нечасто (Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

A. phagocytophilum (збудники, які впливають на лейкоцити у жуйних). Клінічні ознаки, спричинені *A. phagocytophilum* у овець (кліщова гарячка) здебільшого спостерігаються у молодих ягнят або у дорослих овець. Первинні синдроми – це раптова гарячка, яка триває 4–10 днів, й часто супроводжується неспецифічними клінічними ознаками хвороби, супроводжуються абортами та мертвонародженням у овець, які заразились на пізніх стадіях кітності. Загибель тварин реєструється нечасто, за винятком окремих овець, які абортували та молодих ягнят, в яких розвиваються тяжкі вторинні інфекції. У великої рогатої худоби цей збудник здебільшого спричинює захворювання у молочної худоби. Клінічні ознаки часто є неспецифічними, різного ступеня тяжкості, виявляють значне зниження виробництва молока, а також розвиток в деяких тварин респіраторних уражень та/або набряків нижніх кінцівок. Аборти і мертвонародження можуть спостерігатися у тільних корів, тимчасово знижується якість сперми у бугаїв-плідників (CFSPH, 2024).

A. bovis (збудники, які впливають на лейкоцити у жуйних). Інфекції, спричинені *A. bovis* мають субклінічний характер у більшості жуйних

тварин, але в окремих тварин розвивається гарячка та неспецифічні ознаки хвороби, в тому числі зниження виробництва молока. Спостерігається набряк носа й слизово-серозні витікання з нього, аборти або неврологічні ознаки в незначній частини тварин. В Японії в інфікованій великій рогатій худобі спостерігаються анемії (легкі та тяжкі форми). Перебіг анаплазмозу може ускладнювати зараження збудником *Theileria*. Смертельні випадки описані, але їх реєструють нечасто. В коней, заражених *A. bovis*, спостерігається гарячка, анорексія, пригнічення й сильне зневоднення (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Ehrlichia chaffeensis і *E. minasensis* (збудники, які впливають на лейкоцити у жуйних, оленевих та інших видів). В спеціальній літературі не повідомлялося про клінічні випадки захворювання у природно інфікованих *E. chaffeensis* жуйних тварин. Повідомлялося про експериментальне зараження молочних телят. В останніх розвивались клінічні ознаки від легких до важких форм перебігу, й здебільшого клінічні ознаки характеризувались гарячкою, зниженням кількості лейкоцитів і тромбоцитів, слабкістю кінцівок, залежуванням і смертю. Більшість інфекцій у оленів субклінічні. Проте в експериментально інфікованих оленят спостерігають періодичну легку гарячку й виявлення в цей час збудника в крові. Зареєстровані спалахи специфічного захворювання після контакту зі збудником серед кільцехвостих лемурів (*Lemur catta*) і червоних лемурів (*Varecia rubra*). Спалахи характеризувались гарячкою, тромбоцитопенією і гіпербілірубінемією. Інфекція *E. minasensis* в телят характеризується гарячкою, пригніченням, тромбоцитопенією, лейкопенією і анемією. В експериментально заражених ерліхіями *Panola Mountain* кіз спостерігали короточасну або періодичну гарячку, з серозними витоками з носа (Gyghax L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

A. marginale, *A. centrale*, *A. ovis* (збудники, які впливають на еритроцити). Клінічний анаплазмоз, спричинений *A. marginale* у великій рогатій худобі характеризувався неспецифічними ознаками і анеміями (від легких до тяжких форм), блідістю слизових оболонок з підвищеною частотою серцевих скорочень і дихання, жовтяницею за тривалого перебігу. Повідомлялося про неврологічні ознаки (імовірно виникають за дефіциту кисню для ЦНС). У тільних корів можуть виникати аборти, у бугаїв-плідників тимчасово знижується якість сперми. Тварини зі значними ураженнями можуть загинути, навіть за дії незначного стресового фактору. Надгострий перебіг реєструють у високопродуктивної молочної худоби й нечасто. Такий перебіг раз-у-раз закінчується смертю тварини через декілька годин після появи перших клінічних ознак захворювання. Випадки зазвичай легші у молодняку. Дослідники зазначають, що перебіг у великій рогатій худобі до 1-річного віку здебільшого субклінічний. Хронічні форми хвороби в інфікованій великій рогатій худобі перебігають безсимптомно. В разі імуносупресивного впливу, може виникати загострення інфекції (рецидив).

Інфекції *A. ovis* у овець подібні до спричинених *A. marginale* у великої рогатої худоби, але часто більш легкі за перебігом або субклінічні. Явні ознаки хвороби здебільшого реєструються у тварин, які зазнали стресу або коінфіковані іншими збудниками. Інфекції *A. centrale* у великої рогатої худоби також зазвичай перебігають легко, й такі ослаблені штами можуть використовуватись як вакцинні для профілактики зараження тварин *A. marginale*.

A. platys і *A. odocoilei* (збудники, які впливають на тромбоцити). Більшість інфекцій *A. platys* у собак є субклінічними. В спеціальній літературі є також повідомлення про неспецифічну гарячку, яка супроводжується тромбоцитопенією і анемією, з численними петехіями та іншими ознаками порушення згортання крові. Крововиливи бувають незначними, іноді навіть виникають сильні кровотечі з летальними наслідками. В уражених *A. platys* котів описані неспецифічні ознаки з тромбоцитопенією. Деякі дослідники вказували на інфекції сечовивідних шляхів, летаргію, анорексію, численні мієломи, можливість коінфекцій у цього виду тварин. У оленят експериментально заражених *A. odocoilei* спостерігалась тромбоцитопенія, без прояву явних клінічних ознак (Schudel S. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Інкубаційний період у людини становить від 5 до 21 дня для ерліхіозу та анаплазмозу, у більшості випадків клінічні ознаки з'являються приблизно через 1–2 тижні. Як і у тварин, наслідки зараження ерліхіями або анаплазми в людей, коливаються від безсимптомної інфекції до важкої, потенційно смертельної хвороби. Клінічні випадки, спричинені *E. chaffeensis* (моноцитарний ерліхіоз людини; *HME*) зазвичай проявляються як гострі гарячкові захворювання з неспецифічними характеристиками (головний біль, міалгія, артралгія, тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія, підвищення рівня печінкових ферментів). Деякі пацієнти також можуть мати респіраторні або шлунково-кишкові ознаки (блювання, діарея, біль у животі), або висипання без свербіжів, які зазвичай реєструють на долонях та підшвах, вони можуть бути макулопапульозними, петехіальними або характеризуватися дифузною еритродермією. Ураження шлунково-кишкового тракту та висипання здебільшого реєструють у дітей. Повідомлялося про різноманітні ускладнення за *HME*, які включають опортуністичні інфекції, менінгіт або менінгоенцефаліт, серцево-судинну недостатність, міокардит, порушення функції печінки, гостру ниркову недостатність, інтерстиціальну пневмонію, респіраторний дистрес-синдром і крововиливи, а також мультисистемні захворювання, які нагадують синдром токсичного шоку або септичний шок. У людей похилого віку, або в разі ослабленого імунітету в пацієнтів, ускладнення можуть призводити до смертельних наслідків.

Захворювання, спричинені *A. phagocytophilum* (гранулоцитарний анаплазмоз; *HGA*) і *E. ewingii* (ерліхіоз *ewingii*; *HEE*) схожі, але, як правило, за *HEE* відсутні важка лейкопенія, тромбоцитопенія, ураження печінки. За обох захворювань виявляють висипання на шкірі (10–20%). Вказувалось, що висипання за *HGA*, здебільшого спостерігалися у людей,

коінфікованих *Borrelia*. В спеціальній літературі зазначається, що ускладнення менш часті за *HGA*, ніж за *HME*. Ураження ЦНС за обох інфекцій майже не реєструються.

Нечисленні клінічні випадки, пов'язані з *E. canis*, *E. muris*, *E. muris eaucloirensis*, *A. ovis*, *A. bovis* або *A. platys* характеризуються подібними неспецифічними гарячковими ураженнями. Випадки ерліхіозу гір Панолі також характеризувались нетиповими клінічними ознаками, які швидко зникали після лікування доксицикліном. Випадки захворювання в людей, пов'язаних з *A. capra*, були доволі важкими, в окремих пацієнтів розвивались симптоми ураження ЦНС (*CFSPH*, 2024; Schudel S. et al., 2024; Gygax L. et al., 2024).

Приблизно 60% інфекцій протікають безсимптомно або у вигляді неспецифічного вірусного синдрому; 15% населення штату Вісконсин мають антитіла до збудника *HGA*, але ці люди ніколи не хворіли. Госпіталізація була необхідною для 30–50% пацієнтів з *HGA* і для >60% пацієнтів з *HME*. Чоловіки хворіють у 2–4 рази частіше, ніж жінки.

Інкубаційний період триває, в середньому, 1 тиждень, хвороба починається як генералізована гарячкова інфекція з вираженим нездужанням, остудою, сильним головним болем, міалгіями, рідше – артралгіями, втратою апетиту і маси тіла, нудотою і блюваннями. Приблизно у 30% хворих на *HME* спостерігаються макуло-папульозні, нечасто петехіальні висипи на шкірі. Тяжкий і часто летальний перебіг спостерігається у людей похилого віку та у пацієнтів з тяжкими основними захворюваннями або імуносупресією. Частими ускладненнями є гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), шок і тяжкі опортуністичні інфекції.

Ускладненнями за *HME* можуть бути менінгіт або менінгоенцефаліт, а за *HGA* – тривала нефропатія. Характерними є помірна анемія і виражена грануло-, лімфо- і тромбоцитопенія, а також підвищений рівень трансаміназ. За відсутності лікування хвороба триває від 10 до 14 днів, зрідка навіть 1–2 місяці. Летальність становить від 2 до 5% у пацієнтів з *HME* і від 7 до 10% у пацієнтів з *HGA*, що залежить від віку, імунного статусу, своєчасності початку антибіотикотерапії та наявності опортуністичних інфекцій. Останні особливо часто зустрічаються під час *HGA*, за езофагіту, спричиненого *Candida* або герпесвірусами, за пневмонії, спричиненій *Cryptococcus neoformans* або *Aspergillus spp.* У 6–21% пацієнтів з *HGA* виявляють антитіла до *B. burgdorferi sensu lato* та *Babesia microti*. Повідомлялося про інфікування пацієнтів уражених *HGA* збудником *B. burgdorferi s.l.*, але їх вплив на тяжкість, тривалість та ускладнення первинного захворювання невідомий.

E. ewingii був ідентифікований у 1999 році як новий збудник гранулоцитарного ерліхіозу, який має м'який, подібний до *HME* перебіг і зустрічається переважно в осіб з ослабленим імунітетом.

N. sennetsu спричинює гарячку Хюганецу (Кагама) в Японії, Малайзії та Лаосі – мононуклеозоподібне захворювання з гарячкою, остудою, сильним головним болем, міалгіями, втратою апетиту, а згодом –

ретроаурикулярною та шийною лімфаденопатією і, у половини пацієнтів, гепатоспленомегалією. Характерною є лейкопенія, що супроводжується лімфоцитозом і помірно підвищеними рівнями трансаміназ.

Ерліхії та анаплазми також мають важливе значення у ветеринарній медицині. У собак, *E. platys* спричинює інфекційну циклічну тромбоцитопенію, а *E. canis* – моноцитарний ерліхіоз (тропічна панлейкопенія собак). Спочатку переважають неспецифічні симптоми, такі як висока температура, анорексія, пригнічення, виділення з носа та очей, блідість слизових оболонок. У наступній хронічній фазі найбільш помітною є тромбоцитопенія, що призводить до крововиливів та анемії. *E. canis* часто можуть передавати *Rhipicephalus sanguineus* і переважно вона зустрічається в середземноморських країнах. *E. ewingii* та *A. phagocytophilum* також патогенні для собак. Перший з них у США спричинює у собак гранулоцитарний ерліхіоз з перебігом, схожим на перебіг інфекції *E. canis*, але м'якший за перебігом. *A. phagocytophilum* також був виявлений у собак в Німеччині з серопоширеністю від 20 до 30%. Гранулоцитарний анаплазмоз собак має мало специфічних симптомів: гарячка, анорексія, втрата маси тіла, задишка, млявість, лімфаденопатія та поліартрит.

N. helminthoeca є збудником хвороби лосося, яка передається трематодами. *N. risticii* спричинює моноцитарний неорикетсіоз у коней (гарячка коней Потомак); переносниками є церкарії. У жуйних тварин також проявляються ерліхіози. Збудник *E. (Cowdria) ruminantium* у великої рогатої худоби, призводить до серцево-судинної хвороби, та *A. phagocytophilum* – до ураження печінки й жовчного міхура (Bauerfeind R. et al., 2015; Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024).

Патолого-анатомічні зміни. Грубі видимі ураження за ерліхіозу та анаплазмозу в тварин є загалом неспецифічними та часто характеризуються гіпертрофованою селезінкою. В собак з моноцитарним ерліхіозом виявляють набряки лап, асцит, гідроперикардит, лімфаденопатію (особливо мезентеріальних вузлів) та/або геморагічні ураження в різних внутрішніх органах, підшкірних тканин і очей. Крововиливи звичайно більш поширені за хронічних форм перебігу цих захворювань. За анаплазмозу великої рогатої худоби, спричиненого *A. marginale*, також спостерігаємо ознаки анемії (наприклад, блідість), жовтяницю, збільшення печінки, лімфовузли середостіння набувають брудного кольору; петехії часто виявляється на серозній оболонці внутрішніх органів, особливо на серці й перикарді. Звичними ураженнями за гранулоцитарного анаплазмозу коней є петехії, екхімози та набряки підшкірної клітковини, тканин і фасцій, головним чином в ділянці ніг, повідомлялось також про розвиток інтерстиціальних пневмоній, серозні й геморагічні ураження внутрішніх органів (Schudel S. et al., 2024; Gyga L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Діагностика. Під час діагностики цих захворювань у тварин потрібно виявити збудника та/або його нуклеїнові кислоти (в крові, кістковому мозку та/або зразках з уражених ділянок, наприклад, суглобової рідини). Матеріал можна відбирати як від живих тварин, так і від трупів (селезінка, печінка, серце, легені, нирки та кровоносні судини).

Для підтвердження наявності *Anaplasma* і *Ehrlichia* доступні ПЛР. Іноді тести не можуть виявити доволі незначну кількість збудника (наприклад, *E. canis* у периферійній крові, особливо в субклінічно або хронічно інфікованих собак або *A. marginale* у хронічно інфікованої великої рогатої худоби).

Застосовують також модифікації ПЛР – петлеву ізотермічну ампліфікацію (*LAMP*).

Виявляють також внутрішньоцитоплазматичні тільця включення методами *Wright* або *Giemsa*. Досліджують мазки крові, відбитки кісткового мозку після фарбування за Романовським (наприклад, *Diff-Quik*[™]). Тільця включення виявляють у збудників *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. muris* і *A. bovis* (здебільшого тільця-включення виявляють в моноцитах), *A. phagocytophilum* і *E. ewingii* (переважно в нейтрофілах), *A. marginale*, *A. centrale*, *A. ovis* та *A. capra* (в еритроцитах), *A. platys* і *A. odocoilei* (в тромбоцитах).

Тільця-включення виявляють переважно на ранніх стадіях гострого захворювання й нечасто зустрічаються у хронічно інфікованих тварин.

Клінічні випадки захворювань також можуть бути підтверджені серологічно за наявності або за рівнями підвищення титрів антитіл. Наявність титрів антитіл в окремих тварин, слід інтерпретувати з обережністю. Адже антитіла до цих збудників доволі поширені у здорових тварин. Застосовують реакцію непрямої імунофлюоресценції (*IFA*) та імуноферментний аналіз (*ELISA*), для виявлення антитіл.

Вирощування збудника на спеціальних середовищах, як правило, в лабораторній діагностиці не використовується. Адже для отримання культури збудника потрібний відповідний рівень біобезпеки й до 2–6 тижнів часу (Schudel S. et al., 2024; Gyax L. et al., 2024; *CFSPH*, 2024).

Ерліхіози в людини слід підозрювати на основі анамнезу укусів кліщів, клінічної картини та епідеміологічної ситуації, тобто в ендемічних районах, заселених кліщами, у період з квітня до жовтня. Генералізована інфекція з лімфаденопатією після вживання сирих фруктів в ендемічних районах повинна викликати підозру на гарячку Сеннецу. Протягом першого тижня в мазках крові або мазках-відбитках пофарбованих за Гімзою можна виявити морули в моноцитах (*HME*, <10%) або в гранулоцитах (*HGA*, 25–75%). *E. chaffeensis*, *E. canis*, *N. risticii* та *N. sennetsu* можна культивувати шляхом пересіву лейкоцитів периферійної крові в культурі клітин макрофагів собак або мишей. *A. phagocytophilum* можна культивувати в промієлоцитарній клітинній лінії. Однак культура клітин не є рутинним методом діагностики, оскільки вимагає декількох тижнів інкубації. Рутинними серологічними методами є МФА та ІФА; еритроцитарні антигени доступні переважно в державних медичних та дослідницьких лабораторіях. Чотириразове збільшення титрів антитіл зазвичай досягається через 2 тижні, так що діагноз здебільшого стає ретроспективним. Оскільки необхідно враховувати стійкі титри, високу серопоширеність і перехресні реакції, ПЛР протягом першого тижня є

золотим стандартом і може також використовуватися для видової діагностики (Bauerfeind R. et al., 2015).

Морули можна виявити в крові або лейкоцитах у 25–75% пацієнтів, інфікованих *A. phagocytophilum*, але <10% інфікованих *E. chaffeensis*, і, швидше за все, вони можуть бути виявлені під час першого тижня хвороби. У рідкісних випадках вони можуть бути виявлені в лікворі. ПЛР більш чутлива, ніж мікроскопічне виявлення морул. Хоча ПЛР може не виявляти ДНК після перших 2 тижнів. Іноді мікроорганізми також можна виявити у фіксованих у формаліні зразках тканин (біопсія кісткового мозку; дослідження після розтину зразків селезінки, лімфатичних вузлів, печінки або легенів) з використанням імуногістохімії. Серологія з сероконверсією або чотириразове підвищення титру є діагностичним, хоча одиничні високі титри іноді використовуються для попереднього діагнозу. Виявлення чистої культури використовується переважно в наукових дослідженнях (Schudel S. et al., 2024; Gygax L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

Диференційна діагностика. В першу чергу, диференціюють від плямистої гарячки скелястих гір (RMSF), туляремії, Лайм-бореліозу, інфекційного мононуклеозу. Потрібно враховувати подвійне інфікування. Залежно від поєднання симптомів, слід також виключити висипний тиф мишей, черевний тиф, вірусні інфекції та синдром токсичного шоку (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Збудники анаплазмозу та ерліхіозу виділені від тварин часто стійкі до більшості антибіотиків. В цьому разі застосовують комбінацію препаратів (здебільшого тетрациклін з різними антибіотиками). Іноді повністю санувати організм тварини-носія від збудника не вдається, хоча останнє залежить від конкретного використовуваного антибіотика, його дози, тривалості лікування тварини. Лікування хронічного моноцитарного ерліхіозу собак (*E. canis*) може бути важким, хоча неускладнені гострі випадки піддаються терапії швидко (Schudel S. et al., 2024; Gygax L. et al., 2024; CFSPH, 2024).

З огляду на можливі летальні наслідки, підозра на *HME* або *HGA* в людей виправдовує негайний початок лікування. Препаратом вибору є доксициклін 2×100 мг/добу п/о протягом 7–14 днів. Під час вагітності або у дітей віком до 8 років можна спробувати застосувати рифампіцин (2×300 мг/добу п/о; 10 мг/кг) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Зараження ерліхіозом або анаплазмозом можна зменшити шляхом уникнення відвідування місць проживання кліщів або запобігання їх укусам. Людям слід одягати певний одяг (сорочки з довгими рукавами та штани, заправлені в шкарпетки), іноді одяг просочують піретином, застосовують акарициди тощо. Оскільки зараження відбувається лише після укусу кліща, який триває кілька годин, у місцях сильної концентрації останніх й значної захворюваності рекомендується часто оглядати тварин і людей на наявність кліщів. Будь-яких прикріплених кліщів слід негайно видаляти. Дезакаризація середовища існування кліщів значно зменшує їх популяцію. Проте,

потрібно пам'ятати, що використання акарицидів може мати шкідливий вплив на нецільові види і сприяє утворенню стійкості до таких препаратів.

Комерційні вакцини проти більшості збудників відсутні. Створена вакцина, яка містить *A. centrale*, її можна використовувати для індукції імунітету також і до *A. marginale* (Bauerfeind R. et al., 2015; *CFSPH*, 2024; Schudel S. et al., 2024; Gygax L. et al., 2024).

ЕШЕРИХІОЗИ

ЕНТЕРОГЕМОРАГІЧНА ІНФЕКЦІЯ, СПРИЧИНЕНА КИШКОВОЮ ПАЛИЧКОЮ (ЕНЕС)

Штами *EHEC* спричиняють кишкові інфекції у людей, які охоплюють спектр від неускладненої діареї до тяжкого геморагічного коліту. Загрозливі для життя ускладнення виникають у 5–20% цих пацієнтів, а саме: гемолітико-уремічний синдром (ГУС), переважно у дітей <10 років, та тромбоцитопенічна пурпура (ТТП), переважно у дорослих. Більшість випадків зараження *EHEC* мають зоонозний характер.

Етіологія. Штами кишкової палички, що спричиняють кишкові захворювання, згруповані за факторами вірулентності (адгезини, екзотоксини) та захворюваннями (патотипи; див. табл. 6). *EHEC* – це підгрупа *Escherichia coli*, що продукують шига-токсин (*STEC*). Є штами, які продукують один або більше шига-токсинів (*Stx*) й спричиняють криваву діарею в людини. Багато з них також мають здатність прикріплення та витіснення інших бактерій (*A/E*), переважно в сліпій та товстій кишці. Ураження виникають у місцях прикріплення (адгезія) бактерій до кишкового епітелію з подальшими клітинними змінами, що полягають у втраті мікрворсинок і витісненні їх у місці адгезії.

ЕПЕК було ізольовано як від людей, так і від тварин, і багато з них мають клональну спорідненість з різними характеристиками вірулентності (Moura R.A. et al., 2009). Отже, патотип ентерогеморагічної кишкової палички (*EHEC*) становить собою підмножину *E. coli*, що продукують токсин Шига (*Stx*) (*STEC*), які асоціюються з серйозними захворюваннями у людей. *EHEC* характеризуються продукцією *Stx*, включаючи *Stx1* та/або *Stx2*, та наявністю *LEE* (“локус для згладжування ентероцитів”), острівця патогенності, який кодує інтимін й дозволяє бактеріям прикріплюватися до епітеліальних клітин. Жуйні тварини вважаються основним резервуаром *EHEC*, але патотип був виявлений у різних тварин, включаючи собак, котів, курей та свиней. *EHEC* вважається новим патотипом, відповідальним за геморагічний коліт (ГК) та гемолітико-уремічний синдром (ГУС) у людей, коли інфекційна доза *STEC* є дуже низькою (тобто 10–10²). Найбільш поширеним серотипом *EHEC* є *O157:H7*, який вперше був пов’язаний з випадками ГС та ГУС на початку 1980-х років. З того часу цей серотип виявився відповідальним за численні спалахи з летальними наслідками та спорадичними випадками тяжких захворювань у всьому світі, й тому вважається прототипом цієї патогенної групи бактерій (Bedi J.S. et al., 2022).

Шига-токсини – це група дуже потужних цитотоксинів (веротоксинів), до якої належать *Stx*, що продукуються *Shigella dysenteriae* серотипу 1, а також деякими штамми *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae* та *S. flexneri*. У групі *Stx* можна виділити два типи, диференціація яких ґрунтується на структурних особливостях: *Stx 1* (включаючи *Stx*) і *Stx2*, а також кількох підтипів (*Stx 1a*, *1b*, *1c*, *1d*, *2a*, *2b*, *2c*, *2d*, *2e*, *2f* і *2g*). Кривава діарея та *СРК* часто асоціюються з *EHEC*, й пов’язано це з *Stx 2a*, *2c* та/або *2d*. Структурні гени *Stx* знаходяться в геномі лізогенних лямбда-подібних бактеріофагів, які інтегровані в хромосому *E. coli*.

Таблиця 6 – Характеристика факторів вірулентності ешерихій.

Патовар <i>E. coli</i>	ФАКТОРИ ВІРУЛЕНТНОСТІ			ДІАРЕЯ	
	АДГЕЗИНИ	ТОКСИНИ	ІНВАЗИНИ	Люди	Домашні тварини
Ентеропатогенна <i>E. coli</i> (EPEC)	<i>Intimin, BFP, Paa, Lpf</i>	(<i>EAST-1</i>)	-	Немовлята, маленькі діти	+
Ентеротоксична <i>E. coli</i> (ETEC)	<i>CFAs, Tia, F4, F5, F6, F17, F18, F41, F42 (Paa)</i>	<i>ST</i> та/чи <i>LT</i> (<i>EAST-1</i>)	-	Холероподібна, пов'язана з подорожами	Новонароджені та молоді тварини
Ентероінвазивна <i>E. coli</i> (EIEC)	-	-	<i>Ipa A, B, C, D</i>	Як шигельоз	-
Ентерогеморагічна <i>E. coli</i> (EHEC)	<i>Intimin, Efa1 (Paa, Saa, Lpf)</i>	<i>Stx, Hly_{EHEC} (EAST-1, CDTs)</i>	-	<i>HC, HUS/TTP</i>	+, <i>HC</i>
Дифузно адгезивна <i>E. coli</i> (EAEC)	<i>F1845, AIDA-1</i>	(<i>ShET1</i>)	-	+	?
Ентероагративна <i>E. coli</i>	<i>AAFs, HdaA</i>	<i>EAST-1, Pet (EAEC)</i>	-	+	-

Примітка: *AAF* – агрегативні фактори адгезії; *AIDA* – антиген, що бере участь у дифузній адгезії; *BFP* – пучкоутворюючі пілі; *CDTs* – цитолетальні дистентуючі токсини; *CFAs* – антигени колонізаційного фактора; *EAST* – термолабільний ентеротоксин *EAEC*; *Efa1* – *E. coli* фактор адгезії 1; *F*, фібрилярний антиген; *ГК* – геморагічний коліт; *Hda* – *HUS*-асоційована дифузна адгезія; *Hly_{EHEC}* – гемолізін *EHEC*; *HUS* – гемолітико-уремічний синдром; *Ipa* – інвазійний плазмідний антиген; *Lpf* – довгі полярні фімбрії; *LT* – термолабільний ентеротоксин *E. coli*; *Paa* – антиген асоційований з прикріпленням та витісненням у свиней; *Pet* – плазмідно-кодований токсин; *Saa* – *STEC* автоаглютинуючий адгезин; *Shet1* – ентеротоксин шигели; *Stx* – шига-токсини; *ST* – термостабільний ентеротоксин *E. coli*; *Tia* – ентеротоксигенний інвазійний локус *a*; *Tib* – ентеротоксигенний інвазійний локус *b*; *TTP* – тромботична тромбоцитопенічна пурпура (єдиний доведений зоонозний агент).

Шига-токсини – це гетеро-гексамерні білкові молекули зі структурою *AB₅*. Субодиниця *A* має *N*-глікозидазну активність і каталізує гідролітичне розщеплення аденіну в нуклеопротейдній позиції 4324 28S рРНК клітини-мішені. Це дискретне молекулярне ураження пригнічує синтез клітинних білків і призводить до загибелі клітин-мішеней, тобто дрібних ендотеліальних клітин у дрібних кровоносних судинах нирок, кишечника і мозку (“васкулотоксин”).

Інтимін (ген *eae*) є добре охарактеризованим адгезином *EHEC*. Його ген *eae* знаходиться на *ci.35 kbp* сегменті хромосоми *EHEC* (локус витіснення ентероцитів (*LEE*)), який є острівцем патогенності. *LEE* також містить інші гени, продукти яких беруть участь у створенні *A/E* уражень, наприклад, генний кластер, що кодує систему секреції білка типу III. Ця система, що нагадує ін'єкційну голку, транслокує у *EHEC* ентеропатогенної кишкової палички (які також мають *LEE*) кілька ефекторних білків з бактеріальної цитоплазми в цитоплазму клітин-мішеней. Одним з таких ефекторних білків є транслокований рецептор інтиміну

(*Tir*). *Tir* зв'язується з інтиміном і є рецептором високої афінності для бактерії-носія інтиміну. Разом з іншими ефекторними білками, такими як *Map*, *EspF*, *EspH*, *EspJ*, *NleA*, *NleB* і *NleC*, *EHEC* маніпулює клітинними сигнальними каскадами і таким чином регулює цитоскелет і пошкоджує функцію та структуру кишкового епітелію.

Багато інших факторів, які експресуються різними штамами *EHEC* у різних комбінаціях, визначають їхню передбачувану вірулентність: *Saa*, *Iha*, *Sfp*-фібрили, довгі полярні фібрили (*Lpf*), фактор адгезії *EHEC* 1 (*Efa1*) і геморагічні фактори адгезії, а також цитотоксин субтилаза, цитолетальні токсини тривалої дії, гемолізін *EHEC* ("ентерогемолізін"), уреаза, серинова протеаза *EspP* та біфункціональна каталаза/пероксидаза (*KatP*).

Ентеротоксигенний патотип кишкової палички (*ETEC*) вважається основною причиною діареї мандрівників і є ендемічним у багатьох регіонах світу, де не дотримуються правил гігієни. Патогенність цього штаму пов'язана з термолабільними (*LT*) та/або термостабільними (*STa* і *STb*) токсинами, а також кількома антигенами колонізаційного фактора (Nataro J.P., Kaper J.B., 1998; Gomes T.A. et al., 2016). У всьому світі *ETEC* причетний до діарейних інфекцій у немовлят і тварин (новонароджені телята, поросята, ягнята). Зазвичай цей патотип спричинює водянисту діарею, яка може бути легкою, а в деяких випадках важкою, схожою на холеру, з п'ятьма або більше щоденними випорожненнями, схожими на рисову воду. Швидке зневоднення через безперервні епізоди діареї може загрожувати життю (Bedi J.S. et al., 2022).

Патотип ентероагрегатної кишкової палички *EAEC* є причиною гострої та стійкої діареї, яка призводить до відставання в рості дітей, які недоїдають, в країнах, що розвиваються. Його персистувальний характер, схоже, посилюється схильністю до утворення біоплівки, і хвороби, ним спричинені важко піддаються лікуванню за допомогою загальноуживаних антибіотиків (Estrada-Garcia T. et al., 2014).

Патотип ентероінвазивної кишкової палички (*EIEC*) тісно пов'язаний з *Shigella spp.* Дизентерія *EIEC* нагадує легку форму бацилярної дизентерії, що спричинюється *Shigella dysenteriae*. Інфікування може відбуватися через забруднені продукти харчування або воду, через механічних переносників (наприклад, через мух). Хвороба здебільшого самообмежується без відомих ускладнень (Crohen M.A. et al., 2013; Kaper J.B. et al., 2004).

Дифузно адгезивна кишкова паличка (*DAEC*) визначається наявністю характерного дифузного патерну адгезії до клітинного моношару *HEp-2*. *DAEC* вважається однією з причин діареї у дітей віком до 12 місяців (Kaper J.B. et al., 2004).

Патотипи *DEC* відрізняються за переважними місцями колонізації господаря, механізмами вірулентності, клінічними симптомами та наслідками, і класифікуються наступним чином. Ентеропатогенна кишкова паличка (*EPEC*): ЕПЕК належить до групи бактерій, які в сукупності відомі як патогени, що прикріплюються та витісняються (*A/E*). Вони характеризуються наявністю локусу патогенності для витіснення ентероцитів (*LEE*), останній несе в собі численні фактори вірулентності, включаючи ген *eae*, який кодує інтимін, і ген *tir* (рецептор інтиміну), який забезпечує інтимне зчеплення *EPEC* з епітеліальними клітинами

кишечника. *EPEC* спричинює профузну водянисту діарею і вважається однією з основних причин діареї, особливо серед немовлят віком до 2 років через фекально-оральну передачу в негігієнічних умовах (Crohen M.A. et al., 2013).

Діареєгенна кишкова паличка (*E. coli*) – це грамнегативна, неспоротвірна, паличкоподібна факультативно анаеробна бактерія, що належить до родини *Enterobacteriaceae*. Вперше кишкова паличка була виділена з фекальних мас немовляти Теодором Ешеріхом у 1885 році. Бактерія широко розповсюджена і вважається коменсальною, оскільки населяє товсту кишку людини і теплокровних тварин. Більшість цих коменсальних штамів кишкової палички вважаються корисними для своїх господарів і не мають факторів вірулентності. Однак кілька високоадаптованих клонів кишкової палички набули специфічних ознак вірулентності, які призводять до збільшення їхньої здатності адаптуватися до нових ніш і дозволяє їм спричинювати широкий спектр захворювань з внутрішньокишковими та позакишковими проявами (Nataro J.P., Kaper J.B., 1998; Gomes T.A. et al., 2016). Три клінічні синдроми, які можуть бути наслідком інфікування цими патотипами, – це (i) діарейні захворювання, спричинені діареєгенними патотипами кишкової палички, (ii) інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ), спричинені уропатогенною кишковою паличкою (УПЕК), та (iii) сепсис/септицемія (iii) сепсис/менінгіт, спричинений неонатальною менінгітною кишковою паличкою (*NMEC*) (Crohen M.A. et al., 2013).

Патотипи *E. coli*, що спричинюють діарею у людей і тварин, відомі як діареєгенні патотипи *E. coli* (*DEC*). Діареєгенна кишкова паличка залишається однією з найбільш важливих причин пов'язаних з діареєю, й наступною смертністю дітей віком до 5 років (Fleckenstein J.M. et al., 2010).

Нині припускають, що *EHEC* виникла від “нешкідливої, коменсальної” *E. coli* шляхом горизонтального перенесення генів (наприклад, через трансдукцію та/або кон'югацію), яка забезпечила бактерії генами для паразитичного/патогенного існування в організмі господаря.

Штами *EHEC* та потенційні штамів *EHEC* належать до багатьох сероварів. Нині у світі виявлено понад 200 таких штамів. У більшості країн домінує сорбітол-негативний серовар *O157:H7*, нечасто *O157:H-*, який є причиною 70–80% усіх випадків ГКІ та 40–50% усіх випадків ентериту, спричиненого *EHEC*. Інші серовари, однак, виділяються під час геморагічного коліту, особливо в Європі, які називають не-*O157:H7 EHEC*: сорбітол-ферментуючий, немобільний серовар *O157: NM* і серовари *O26: H11/H-*, *O91: H14/H21*, *O103: H2*, *O104: H4*, *O111: H2/H8/NM*, *O118: H16/NM*, *O121: H19*, *O145: H25/H28/NM* і *O146: H21/H28* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Захворювання, спричинене *EHEC*, було вперше описано в 1982/83 роках у США. З того часу спорадичні випадки та менші епідемії з кількома сотнями хворих реєструвалися в Америці, Європі, Азії та Африці з піком захворюваності між червнем і вереснем. Хоча дані про захворюваність не завжди достовірні, у 2000 році ЄС повідомив про приблизно 0,75 підтверджених нових випадків на 100 000 населення, з різницею між країнами від 0,0 до 5,33 (Ірландія). У Німеччині було зареєстровано від 800 до 1300 нових випадків, тобто 1 випадок на 100 000 мешканців, з 40–120 випадками гастроентеритів. Приблизно 50% випадків інфікування *EHEC* припадало на дітей

віком до 5 років. У США, як повідомляється, виявляли 8 випадків на 100 000 жителів на рік, що означає 20 000 випадків захворювання і 250 летальних. У деяких штатах *EHEC* O157:H7 є другим або третім найпоширенішим ентеропатогеном і зустрічається частіше, ніж ієрсинії або шигели. Це найбільш розповсюджений збудник кривавої діареї, який спричинює 40% таких випадків.

Домашні та дикі жуйні тварини, особливо велика рогата худоба, вівці та кози, є носіями та виділяють штами *STEC*, але не всі штами *STEC* є *EHEC*. І навпаки, кожен штам *STEC* слід розглядати як потенційний *EHEC*, оскільки діагностичні лабораторії не в змозі диференціювати їх. *STEC* виявляється у >50% всієї великої рогатої худоби і також зустрічається у свиней, коней, собак, котів, домашніх і диких птахів. Резервуар деяких сероварів, однак, невідомий, наприклад, що стосується навіть таких розповсюджених, як O157: NM та ентероагрегатного O104: H4 (Bauerfeind R. et al., 2015). Виявлено, що велика рогата худоба є носієм (за відсутністю клінічних проявів) ентерогеморагічної *Escherichia coli* (*EHEC*) O157:H7, відповідальної за небезпечні для життя інфекції у людей (Bibbal D. et al., 2022). Ентерогеморагічна *Escherichia coli* (*EHEC*) спричинює небезпечні для життя інфекції, які можуть призвести до гемолітико-уремічного синдрому (ГУС) у людей, особливо у дітей. Патогенність *EHEC* здебільшого зумовлена напращуванням токсинів *Shiga* (*Stx*) (Kaper J.B. et al., 2004). Багато серотипів *EHEC* були пов'язані з випадками ГУС, але *EHEC* O157:H7 є одним із основних серотипів, відповідальних за випадки ГУС в Європі та в усьому світі (CDC, 2018; EFSA, 2013). Провідним резервуаром *EHEC* є жуйні (вони перебувають у травному тракті). Описано різні шляхи передачі *EHEC* O157:H7, але провідним є аліментарний (споживання зараженої їжі та води) (Ferens W.A., Novde C.J., 2011). Зокрема, спалахи спричинені O157:H7 часто пов'язували з недостатньо провареною яловичиною (Greig J.D., Ravel A., 2009). Інфекційна доза *EHEC* O157:H7 дуже низька, оскільки 10–100 колонієутворюючих одиниць (КУО) можуть спричинити симптоми захворювання (Teunis P. et al., 2004). Ентерогеморагічні *Escherichia coli* (*EHEC*) O157:H7 є патогенами людини, які спричинюють різноманітні захворювання, такі як геморагічний коліт і летальний гемолітико-уремічний синдром. Залежно від наявності джгутиків рухливість відіграє різноманітну роль у патогенезі *EHEC* O157:H7, включно з його міграцією до оптимального місця в організмі господаря, приєднання та колонізації, виживання в місці впровадження та розповсюдження після інфікування (Sun H. et al., 2022).

Передача EHEC відбувається фекально-оральним шляхом. Мінімальна інфекційна доза незначна і нагадує дозу шигел (від 10 до 100 бактерій для *EHEC* O157:H7), оскільки бактерії відносно стійкі до дії шлункового соку. Зараження людини відбувається переважно через споживання забруднених фекаліями, сирих або недостатньо термічно оброблених харчових продуктів. Прикладами є гамбургери, сира ковбаса, сире молоко та молочні продукти. *EHEC* також може контамінувати картоплю, шпинат, салатні заправки, яблучний соус і яблучний сидр з опалих фруктів, нехлоровану питну воду і поверхневі води. Великі епідемії в Японії (1996 р.) та Німеччині (2011 р.) з кількома тисячами випадків кожна, були спричинені зараженими *EHEC* паростками редиски та пажитника відповідно. У деяких випадках збудник передавався через прямий контакт з інфікованими

тваринами (велика рогата худоба, вівці, кози, коні) та їхніми екскрементами, наприклад, у контактних зоопарках. Передача інфекції від людини до людини, переважно під час прямого контакту, не є рідкістю у дитячих відділеннях, дитячих садках, будинках для людей похилого віку та в сім'ях (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні ознаки. Відомо, що початкова інфекція здебільшого безсимптомна, але даних про це дуже мало. Після інкубаційного періоду від 3 до 4 днів (діапазон від 1 до 8 днів) у 80–90% пацієнтів з'являється сильний біль у животі, що супроводжується спочатку некров'янистою водянистою діареєю, нудотою та блюванням. Гарячка спостерігається нечасто. Через 1–4 дні у більшості пацієнтів діарея стає кров'янистою; приблизно у 10% хворих вона залишається некров'янистою. У решти, 10–20% (часто у маленьких дітей) розвивається тяжкий геморагічний коліт, що супроводжується кольками, діареєю (геморагічною), а іноді й гарячкою. Живіт надзвичайно болючий. Такі симптоми тривають від 4 до 10 днів. Захисний імунітет не виробляється. *HUS* (атиповий гемолітико-уремічний синдром з ураженням нирок) і *TTP* (постдіарейна тромбозна тромбоцитопенічна пурпура) ускладнюють перебіг хвороби у дітей. У незначної частини хворих розлади можуть бути відсутні (такі пацієнти часто попередньо переносять кишкові розлади). Спостерігається мікроангіопатична гемолітична анемія з тромбоцитопенією, причому за *HUS* найбільш характерними є ниркова недостатність, а за *TTP* – ураження ЦНС. Обидва явища спричинені потраплянням шига-токсину в кров і його стереоспецифічним зв'язуванням з глоботриазилцерамідом (*Gb3*), глікосфінголіпоїдним рецептором, розташованим на клітинах ендотелію та кіркової речовини нирок, кишкового епітелію та еритроцитів. Пошкодження ендотеліальних клітин, ймовірно, посилене ліпополісахаридом (ЛПС), призводить до вивільнення факторів коагуляції і спочатку збільшує, а потім пригнічує синтез простацикліну. Як наслідок, відбувається агрегація тромбоцитів, тромботична обструкція капілярів клубочків, мікроінфаркти, зниження клубочкової фільтрації та артеріальна гіпертензія. Пошкодження ендотелію та тромбоцитарні агрегати виявляються і в інших органах. Пошкодження еритроцитів у частково закупорених дрібних судинах призводить до анемії, гемоглобінурії та утворення фрагментоцитів.

HUS зазвичай починається як гостре захворювання у дітей віком до 10 років з блідості, від олігурії до анурії, гіпертензії, набряків, серцевої недостатності, коми, судом і вогнищевих симптомів з боку ЦНС до геміплегії. Лабораторні дані включають анемію, гемоліз з підвищеним рівнем білірубину та ретикулоцитів, тромбоцитопенію, коагулопатію та фрагментоцитоз. Ознаками ниркової недостатності є підвищення калію, сечовини та креатиніну в сироватці крові, метаболічний ацидоз, гематурія, гемоглобінурія та протеїнурія. Ультразвукове дослідження показує збільшення нирок. Летальність становить від 3 до 5%; приблизно у 10% пацієнтів розвивається ниркова недостатність. У дорослих з *TTP* виявляється гарячка, гемоліз, ниркова недостатність і симптоми з боку ЦНС, як правило, більш виражені, ніж у дітей (Bauerfeind R. et al., 2015).

Отже, гострі симптоми включають геморагічний коліт, який характеризується сильними спазмами в животі та кривавою діареєю. Ці ознаки можуть прогресувати до небезпечних для життя ускладнень, таких як ССВ або

тромботична тромбоцитопенічна пурпура (ТТП). Маленькі діти та люди похилого віку є більш сприйнятливими та мають високий ризик прогресування хвороби до тяжких ускладнень. Окрім *EHEC O157:H7*, інші серотипи *EHEC*, що не належать до *O157*, також стають причиною харчових захворювань; у США група, яку часто називають “великою шісткою” (*O111*, *O26*, *O121*, *O103*, *O145*, *O45*), становить більшість серотипів, не пов’язаних з *O157:H7*, виділених під час клінічних випадків інфекцій (FDA, 2012). Більше того, в останні роки спостерігається поява особливих гібридних клонів, таких як ентероагрегатна кишкова паличка *O104:H4*, що несе гени *stx2*, яка стала причиною важкого спалаху ГКІ в Німеччині в 2011 році. Поширення нового клону *O26:H11* в Європі свідчать про те, що мобільність цих генів вірулентності є важливою характеристикою їхнього патогенного потенціалу (Gomes T.A. et al., 2016). Присутність *EHEC/STEC* у навколишньому середовищі є ще одним питанням, що спричинює занепокоєння, оскільки вони можуть виживати в ґрунті, гної, на пасовищах, у воді, й останнє значно збільшує шляхи передачі інфекції (Bedi J.S. et al., 2022).

У тварин інфекції *EHEC* зазвичай перебігають безсимптомно. В експериментах штами *EHEC* людини спричинювали діарею у телят і тяжкий геморагічний коліт у кролів. У собак (хорти) інфекція *EHEC*, за патогенезом і симптоматикою нагадує захворювання людини, тобто шкірну та ниркову гломерулярну васкулопатію (*CRVG, Alabama rot*). У хворих собак за гострого перебігу спостерігається підшкірний набряк, мультифокальні шкірні некрози та венозні тромбози. Тяжкі інфекції з описаними вище гематологічними та нирковими розладами здебільшого призводять до летальних наслідків. Так звана “колі-ентеротоксемія” у свиней спричинюється штамми *STEC*, адаптованими виключно до цих тварин (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Пацієнти з кров’янистими випорожненнями, *HUS* і *TTP* або кривавою діареєю в анамнезі, а також діти віком до 6 років, госпіталізовані з діареєю або з гострою нирковою недостатністю, повинні бути обстежені на наявність *EHEC*. Слід також пам’ятати, що ці мікроорганізми можуть спричинювати безкровну водянисту діарею з клінічно м’яким перебігом. Існують навіть пропозиції досліджувати кожне діарейне випорожнення на наявність *EHEC*.

Безліч сероварів *EHEC*, незначна кількість бактерій і короткий період екскреції (від 13 до 21; діапазон від 2 до 124 днів) створюють проблеми для мікробіологічної діагностики. Тому оптимальним було б поєднання культурального, імунологічного та молекулярного досліджень. Найважливішим, однак, є доказ виділення шига-токсину або його генів безпосередньо з випорожнень або, ще краще, з культури. Наявність токсину можна довести за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) культур або тестів на токсичність культури клітин *Vero*, тоді як гени найкраще демонструються за допомогою молекулярного дослідження в ПЛР або гібридизацією ДНК-ДНК. *O157 EHEC* також можна виявити безпосередньо у випорожненнях за допомогою РІФ (реакція імунофлуоресценції), мічених флуоресцеїном, специфічних до *O157*, але не-*O157* не виявляються цим методом. Імуномагнітне розділення також використовується для виділення *O157 EHEC* зі зразків випорожнень і харчових продуктів;

виявлення штамів, не пов'язаних з *O157*, за допомогою цього методу поки що обмежується спеціалізованими лабораторіями.

Збагачувальні середовища, наприклад, триптикозо-соєвий бульйон з новобіюцином або без нього та цефсулодином, можуть бути використані для культивування. Диференційні середовища використовують для виділення та попереднього розпізнавання, наприклад, сорбіт-агар *MacConkey* (*SMAC*) для штамів *O157*, які не можуть метаболізувати сорбіт (*NSF*; на відміну від 95% всіх інших штамів *E. coli*). Додавання теллуриту та цефіксиму підвищує селективність *SMAC*. Оскільки *EHEC O157* не продукує бета-глюкуронідазу, новіші середовища містять хромогенний або фіорогенний субстрат цього ферменту. Колонії *NSF EHEC O157:H7/NM* залишаються безбарвними або не флуоресціюють на цих середовищах. Крім того, майже всі *EHEC O157* і >80% не *O157* штамів експресують характерний для *EHEC* гемолізін. Спеціальне середовище, що містить відмиті еритроцити вівці, антибіотики та іони кальцію (*WSBA-Ca*) на основі колумбійського агару, може виявити ентерогемолізін. Нарешті, можуть бути корисними аналізи на антитіла до ЛПС *EHEC O157* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Остаточний діагноз діареєгенної *E. coli* (*DEC*) вимагає виділення збудника з підозрілих зразків, таких як харчові продукти, випорожнення, ректальний мазок, блювальні маси тощо. Виділення кишкової палички також дозволяє додатково охарактеризувати бактерії різними методами, включаючи серотипування *O:H*, вірулотипування патотипів, фагове типування, поліморфізм довжини рестрикційних фрагментів (*RLFP*), гель-електрофорез в імпульсному полі (*PFGE*) та типування ДНК на основі ампліфікації (Bedi J.S. et al., 2022).

Нині використовують нові швидкі молекулярні та імунологічні методи, доступні для діагностики *DEC*, такі як ІФА, латекс-аглютинація, імунохімічні аналізи *in vitro*, генні зонди та ПЛР. ПЛР була успішно використана для виявлення генів вірулентності серед відновлених патогенів *DEC* де гени-маркери вірулентності є мішенню для виявлення відповідних патотипів (Crohen M.A. et al., 2013; Kaper J.B. et al., 2004).

Диференційна діагностика. Захворювання, що спричиняють гострі абдомінальні симптоми, такі як *гострий холецистит, апендицит, дивертикуліт, інвагінація, неспецифічний виразковий коліт та ілеус*, повинні диференціюватись, як і інфекції, спричинені *C. jejuni*, *C. difficile*, *Salmonella spp.* та *Shigella spp.* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Заміщення рідини та електролітів має першочергове значення для підтримання перфузії нирок та профілактики *HUS* і *TTP*. Лікування основного захворювання часто неможливе. Протимікробне лікування протипоказане, оскільки воно сприяє підвищеному виробленню та вивільненню веротоксину, подовжує екскрецію *EHEC*, а отже, підвищує ризик розвитку *HUS* і *TTP*. Препарати, що інгібують моторику, також протипоказані, оскільки вони призводять до затримки *EHEC* і тим самим підвищують ризик абсорбції токсину.

Пацієнти з *HUS/TTP* повинні лікуватися у відділеннях інтенсивної терапії, оскільки може знадобитися ранній діаліз, контроль рівня електролітів і лікування гіпертензії, переливання крові та плазмафорез. Покращення клінічного менеджменту та діалізу знижує рівень летальності до <10%. Однак приблизно

30% тих, хто виживає, стають інвалідами, у них проявляється хронічна ниркова недостатність, гіпертензія та неврологічні порушення. Деяким пацієнтам доводиться постійно перебувати на діалізі (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Діареєгенні інфекції, спричинені *E. coli*, все ще поширені в багатьох країнах, що розвиваються, через погані умови життя, включаючи неадекватне водопостачання, погану екологічну гігієну та санітарію, а також недостатню гігієнічну освіту та відповідну обізнаність. Найпоширенішими шляхами передачі є фекально-оральний, коли спалахи пов'язані з фекальним/каналізаційним забрудненням харчових продуктів або води. Сире молоко та недоварений яловичий фарш і яловичі продукти залишаються важливими факторами передачі під час розслідування минулих спалахів O157:H7 (Crohen M.A. et al., 2013; FDA, 2012). Через недостатню гігієну, прямий контакт з тваринами на фермах або в зоопарках відбувається передача збудника людині. Тому адекватна особиста гігієна та гігієна харчових продуктів є важливими для запобігання інфекціям, спричиненим *DEC*. Слід уникати фекального забруднення середовища ферми дикими тваринами, щоб запобігти потраплянню патотипів *DEC* у сільськогосподарське середовище, а отже, і в різноманітні сирі продукти харчування (Bedi J.S. et al., 2022).

Ризик інфікування *EHEC* можна мінімізувати за допомогою загальних гігієнічних заходів: миття рук з милом перед їжею та після контакту з тваринами (особливо жуйними) і предметів, що контактують з ними. Діти повинні перебувати під відповідним наглядом. Належна гігієна під час обробки харчових продуктів і приготування їжі, особливо робота з м'ясом та іншими харчовими продуктами, є найбільш важливими кроками. Неприготовані продукти завжди повинні зберігатися за температури холодильника, а підігрів завжди повинен відбуватися принаймні за 70 °C протягом 10 хв.

Непастеризоване молоко, куплене на ринку, слід кип'ятити перед вживанням. М'ясо, особливо гамбургери, слід розігрівати так, щоб весь шматок прогрівався до 70 °C; те ж саме стосується і овочевих паростків. Сирі овочі повинні бути очищені або ретельно вимиті. Пацієнтам та особам, які одужали, але в яких виділяють *EHEC* у випорожненнях (можливе протягом 8 тижнів після інфікування), не слід працювати в харчовій промисловості або в установах, що доглядають за людьми з груп ризику, наприклад, у дитячих садках, школах та будинках для людей похилого віку. Нарешті, обізнаність споживачів щодо харчової та особистої гігієни є одним з найважливіших заходів для запобігання спалахам *DEC* (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Нині не існує специфічної терапії для лікування інфекцій *EHEC* у людей. Усі ці факти виправдовують впровадження профілактичних заходів безпеки харчових продуктів від первинного виробництва до споживання, щоб забезпечити їжу, не забруднену фекальними *EHEC* O157:H7. Під час виробничих циклів отримання молока й м'яса від великої рогатої худоби заходи контролю мають бути спрямовані на зменшення носійства збудника та виділення *EHEC* O157:H7 в зовнішнє середовище (Douëllou T. et al., 2018; Bibbal D. et al., 2022).

ЕРИЗИПЕЛОЇД

Еризипелоїд (син. назва у ветеринарії: бешиха) – це переважно гостра інфекція, особливо у свиней, а також інших тварин і навіть людей. У людей хвороба характеризується локалізованим або дифузним ураженням шкіри.

Історична довідка. Збудника бешихи свиней (назва у ветеринарній медицині) ідентифікували і описали Р. Кох (1978), Лефлер (1881, 1885), Л.Пастер і Л. Тюільє (1882). Останні у 1883 р. отримали першу живу вакцину. Протибешихову сироватку отримали Лоренц і Лекленш (1885–1896).

Збудником є *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Це нерухома, тонка, пряма або злегка зігнута грампозитивна паличка, невибаглива, росте за температури від 5 до 42 °С. Рід має більше двадцяти сероварів і *N* (нереактивну) групу, представники якої не є подібними до основних видів (*E. rhusiopathiae*, *E. tonsillarum*, *E. inopinata*) (Bauerfeind R. et al., 2015; Zautner A.E. et al., 2022). Серед восьми видів *Erysipelothrix*, які описані нині, лише *Erysipelothrix rhusiopathiae* відіграє провідну роль у тваринництві, де він є збудником бешихи. *E. rhusiopathiae* також має зоонозний потенціал і може спричинювати еризипелоїд у людей із явним професійним зв'язком із м'ясною та рибною промисловістю. Хоча відомо 28 сероварів *Erysipelothrix*, понад 80% ідентифікованих ізолятів належать до сероварів 1 або 2 (Opriessnig T. et al., 2020).

Від 75 до 80% всіх ізолятів від свиней належать до сероварів 1 і 2. Існують чіткі відмінності у вірулентності окремих штамів, важливим фактором яких є термолабільна аніонна полісахаридна капсула, що захищає *E. rhusiopathiae* від фагоцитозу. Факторами вірулентності збудника можна вважати також гени протимікробної резистентності, зокрема передбачуваний гомолог численного регулятора метаболізму цукру (*MsmR*), кілька передбачуваних двокомпонентних систем передачі сигналу, декілька видів гемолізинів, нейрамінідази, гіалуронатліази, поверхневий захисний антиген *SpaA*, підмножина передбачених ферментів, які потенційно надають стійкість до активних форм кисню (*ROS*), кілька передбачених фосфоліпаз, які можуть відігравати роль у виході з фаголізосом у цитоплазму клітини-господаря, а також локус стійкості до ванкоміцину (*vex23-vncRS*) та ефлюксні транспортери *MATE* (Bauerfeind R. et al., 2015; Zautner A.E. et al., 2022).

Значення адгезивних поверхневих білків *RspA* і *RspB* та гемолізину не з'ясовано.

Інші два види не були ідентифіковані як зоонозні. *E. tonsillarum* було виявлено в мигдаликах здорових свиней, в серцевих клапанах собак з ендокардитом і в поверхневих водах. *E. inopinata* була знайдена в пептонному бульйоні, виготовленому з рослинного матеріалу (Bauerfeind R. et al., 2015).

Збудник бешихи належить до убіквітарних (повсюдних) мікроорганізмів. Залежно від умов існування *E. insidiosa* має неоднакові морфологічні, вірулентні, антигенні і імуногенні властивості.

Збудник невибагливий до поживних середовищ. Добре росте в аеробних і анаеробних умовах на МПБ, середовищі Хотінгера, гідролізатах фібрину і казеїну за температури 36–38°C і *pH* середовища 7,4–7,8 (додавання 0,5% глюкози і 5–10% кінської сироватки стимулюють його ріст). Бактерії нерухомі, не утворюють спор і капсул, фарбуються розчинами основних анілінових фарб, грампозитивні.

На МПБ спостерігається слабке помутніння, утворюється незначний осад, який за легкого струшування піднімається у вигляді хмаринки. Під час висіву уколом у стовпчик МПЖ через 6–10 діб спостерігається сірувато-білий стрижень, від якого горизонтально відходять ніжні відростки, що нагадують лампову щітку. Желатин не розріджується. На щільних поживних середовищах утворює гладкі (*S*), шорсткі (*R*) і перехідні (*O*) колонії. В мазках, виготовлених із свіжих рідких культур, *S*-колоній і органів тварин, які загинули за гострого перебігу хвороби, виявляються прямі або злегка вигнуті бактерії розміром 0,2–0,3х0,5–1,5 мкм, які розміщуються поодинокі або попарно. В мазках із старих бульйонних культур, *R*-колоній і в відбитках з уражених органів за хронічного перебігу бешихи виявляють видовжені, до 6–8 мкм бактерії, розміщені у вигляді довгих ланцюжків (ниткоподібна форма).

З лабораторних тварин до бактерій бешихи досить чутливі миші та голуби; кролі малосприйнятливі.

Збудник бешихи свиней досить стійкий до несприятливих факторів довкілля. В ґрунті він може зберігатися до 8 міс., у трупах тварин – до 4-х міс., у питній воді понад 3 міс. До 6 міс. збудник виживає у засоленій свинині, майже 3 міс. – у копчених виробах. Соління та коптіння продуктів із свинини не знешкоджує збудника. За 70°C він гине за 3–5 хв, за 100°C – за кілька секунд. Прямі сонячні промені знезаражують його протягом 10–12 днів. Збудник чутливий до 2–3% розчинів гідроксиду натрію та формальдегіду, 10% розчину хлорного вапна, 20% суспензії свіжогашеного вапна, 3% лізолу, які вбивають збудника за 5–15 хв (Lytvyn V., Korniienko L., 2002).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *E. rhusiopathiae* зустрічається в усьому світі. За природних умов вона, ймовірно, здатна розмножуватися лише в організмі господаря. Спектр господарів широкий і охоплює багатьох ссавців (у тому числі морських), птахів, рептилій та риб, а також головоногих молюсків, ракоподібних та членистоногих (Bauerfeind R. et al., 2015; Chang R.K. et al., 2024).

Поза організмом господаря *E. rhusiopathiae* часто зустрічається на гниючих субстратах, у вологому ґрунті та стічних водах, які забезпечують оптимальні умови для виживання (до 9 місяців).

Захворювання людей тісно пов'язане з ураженням свиней, домашньої птиці (особливо індиків, гусей та качок), а також прісноводної та морської риби. Бешиха – найбільш розповсюджене у світі інфекційне захворювання серед свиней. Її реєструють майже повсюдно у вигляді спорадичних випадків або епізоотичних спалахів. Здебільшого хворіють свині у віці 3–12 міс. Стійкість сисунів до 40-денного віку пов'язана з колостральним імунітетом, а у дорослих тварин – з віковою природною резистентністю і субіmunізуючою інфекцією. Крім свиней, бешиха спорадично реєструється серед коней, великої рогатої худоби, овець, північних оленів, собак, багатьох видів диких ссавців і птахів зоопарків. Серед ягнят, індичок і качок, а також серед гризунів бешиха може проявлятися у вигляді значних епізоотичних спалахів.

Серед численних видів свійських і диких тварин, особливо серед свиней, гризунів і птиці, широко розповсюджене мікробоносійство (типова факторна хвороба). Збудника бешихи нерідко можна виділити із організму морських і

річкових риб, комах, дощових черв'яків, деяких видів мух і вошей. Висока стійкість його в умовах довкілля і перманентна циркуляція в природі забезпечують широкий і постійний резервуар збудника бешихи і ензоотичність хвороби, що дозволяє віднести бешиху до природно-вогнищевих захворювань.

Нині більшість епізоотологів дотримуються думки про те, що бешиха є ендогенною інфекцією. За латентної форми інфекції бактерії бешихи, як правило, локалізуються в мигдаликах і кишкових фолікулах, які за умов стресу, особливо під впливом високої температури довкілля і білковій недостатності, можуть спричинювати клінічний прояв захворювання. Як наслідок, епізоотичні спалахи бешихи в господарствах здебільшого виникають ендогенно, тобто без занесення збудника ззовні, підтвердженням чого були поодинокі спалахи бешихи після застосування вітчизняної живої депонованої вакцини. Помилково збільшена доза вакцини, наявність у стаді ослаблених, або тварин з пониженою резистентністю призводило до виникнення захворювання у тварин. У свиней з пониженою резистентністю авірулентний вакцинний штам міг провокувати розмноження вірулентного польового штаму. Бактеріоносійство розповсюджене не лише серед свиней, але й серед гризунів і птиці. Так, у клінічно здорових свиней в неблагополучних господарствах у мигдаликах і солітарних фолікулах кишечника виявляли еризипелотриксів в 30–50% випадків. Бактеріоносійство у щурів і мишей в таких господарствах досягало більше 20% (Lytvyn V., Korniienko L., 2002).

Бешиха людини – це насамперед професійне захворювання. До групи ризику належать м'ясники, ветеринари, фермери, персонал із догляду за тваринами, продавці м'яса, працівники рибної, м'ясної та птахівничої промисловості, кухарі та люди, які контактують зі стічними водами боєнь. У них еризипелоїд є спорадичною інфекцією. Інфікування людини здебільшого пов'язане з професійною взаємодією з тваринами або заражених ними продуктів й проявляється як зоонозне захворювання. Повідомлялося про групові захворювання та невеликі епідемічні спалахи з десятками випадків (Reboli A.C., Farrar W.E., 1989; Wang Q. et al., 2010; Coutinho T.A. et al., 2012; Bauerfeind R. et al., 2015; Dec M. et al., 2024).

Незважаючи на прогрес в тваринництві та санітарії, які зменшили ураження тварин і птиці *E. rhusiopathiae*, інфікування людей все ще відбувається й проявляється як спорадичне захворювання, особливо для людей, які займаються тваринницьким бізнесом. Існує припущення, що багато випадків інфекцій *E. rhusiopathiae* не діагностуються через їхню схожість з іншими інфекціями, спричиненими іншими бактеріями, або через відсутність лабораторних умов для діагностики цієї бактерії за допомогою ефективних рутинних тестів (Veraldi S. et al., 2009; Rostamian M. et al., 2022).

У тварин *E. rhusiopathiae* часто виявляють на мигдаликах і в горлі. Інфіковані тварини виділяють збудника з сечею, фекаліями, слиною та носовими виділеннями. Зараження людини відбувається через пошкодження шкіри під час контакту з органами та виділеннями інфікованих тварин, наприклад, слизом з риб'ячого рота, або через заражені інструменти. Навіть укуси собак можуть призвести до інфікування. Харчові інфекції можуть траплятися, але нечасто (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Інкубаційний період у тварин становить 2–5 днів, але може бути і більш тривалим. Залежно від кількості і вірулентності збудника, воріт інфекції, сприйнятливості тварин і факторів довкілля бешиха може перебігати блискавично, гостро, підгостро і хронічно. Розрізняють також септичну, шкірну (кропив'янка) і латентну форми.

Блискавичний перебіг реєструють порівняно рідко, переважно у відгодівельних підсвинків у віці 7–10 міс., які утримуються в незадовільних умовах або спалах може статись під час транспортування. Захворювання проявляється різким пригніченням, гіпертермією і швидко прогресуючою серцевою слабкістю, без появи на шкірі застійних явищ (*біла форма бешихи*). Триває протягом кількох годин і закінчується здебільшого смертю тварини.

Гострий перебіг – типовий для септичної форми бешихи, його часто реєструють на початку епізоотичного спалаху. Захворювання характеризується пригніченням і раптовим підвищенням температури тіла до 42°C і вище. Хворі тварини відокремлюються від загальної групи і більше лежать, рухаються тяжко, спостерігається напружена, болюча, ходульна хода. Тварини відмовляються від корму, у них з'являються запори, остуда і серцева недостатність. Іноді спостерігають блювання, а у відлучених поросят – діарею. Ослаблення серцевої діяльності призводить до набряку легень, ускладнення дихання і ціанозу шкіри в підщелепному просторі, шиї і черевній стінці. Еритематозні плями блідо-рожевого, а надалі темно-червоного кольору різної форми та розміру з'являються на 1–2-й день після початку захворювання лише у окремих тварин. Тривалість перебігу – 2–4 дні і без надання своєчасної допомоги така форма перебігу закінчується загибеллю.

Підгострий перебіг – має більш доброякісний характер, проявляється у вигляді *кропивниці* (шкірна форма), для нього властиве підвищення температури тіла до 41°C і вище, слабкість, зниження апетиту і спрага. Для кропив'янки характерною ознакою є утворення через 1–2 дні на шкірі голови і тулубу, рідше на інших ділянках тіла, щільних застійних еритематозних плям квадратної, ромбоподібної і рідше округлої форм. Кількість і розміри цих утворень значно варіюють. Інколи ці плями зливаються між собою, захоплюючи значні за розмірами частини шкіри тулуба. Здебільшого у разі видужання ці плями зникають. На їхньому місці в легких випадках спостерігається десквамация епітелію шкіри. За значного ураження настає змертвіння шкіри і її відторгнення із заповненням дефектів сполучною тканиною. Перебіг хвороби 7–12 днів і здебільшого, особливо за своєчасного лікування, закінчується видужанням. Лише інколи перебіг загострюється і захворювання переходить в звичайну септичну форму.

Хронічний перебіг хвороби лише в рідких випадках є самостійною формою перебігу хвороби. Переважно це лише продовження септичної форми або *кропивниці* з ускладненнями, що супроводжується розлитим (бешиховим) некрозом шкіри, верукозним ендокардитом і хронічним ураженням інших органів.

За сильного некрозу значні ділянки шкіри перетворюються у темно-червоне підвищення на шкірі у формі щільної і сухої, немов панцир, некротичної кірки. Бешиховий процес триває місяцями, поки некротичні маси не відторгнуться шляхом гниття. Такі тварини погано відгодовуються, що викликає необхідність їх

забою.

Верукозний ендокардит проявляється порушенням серцевої діяльності, прогресуючою слабкістю, ядухою, застійними явищами, анемією і схудненням (*хронічний перебіг*). Наслідок хвороби залежить від інтенсивності ураження серцевих клапанів.

Поліартрити бешихового походження спочатку проявляються гарячим припуханням і болючістю переважно скакальних, стегнових, рідше карпальних і путових суглобів. Тварини рухаються тяжко. Надалі ознаки гострого запалення зникають і виникає деформація суглобів, що супроводжується кульгавістю і обмеженням руху тварин (Lytvyn V., Korniienko L., 2002).

У овець, особливо у ягнят з другого по третій місяць життя, еризипелоїд проявляється переважно у вигляді хронічного поліартрити, рідше у вигляді септицемії. У свійської птиці, особливо у індиків та качок, а також у зоопаркових і диких птахів, еризипелоїд проявляється як септицемія з гарячкою, пригніченням, задишкою, ціанозом, діареєю, артритом і крововиливами. Летальність може становити до 40%. Еризипелоїд у інших тварин (велика рогата худоба, коні, собаки, гризуни, хутрові зоопаркові та дикі тварини) зустрічається спорадично, переважно у молодняку, але, як і у свиней, можуть виникати гострі септичні та хронічні випадки (Bauerfeind R. et al., 2015).

У людей можна виділити три форми перебігу захворювання: локалізована шкірна інфекція (бешиха, еризипелоїд), дифузна (генералізована) шкірна інфекція та септицемія.

Під час локалізованої інфекції на місці впровадження збудника, після інкубаційного періоду від 2 до 5 днів, розвивається різко відмежоване відцентрове почервоніння. Спочатку еритема синюшна, пізніше синьо-червона, а потім ураження в центрі зникає. Іноді на місці еритеми утворюється невеликий пухир або виразка. Гною немає, але місце ураження та навколишні тканини набряклі. Набряк, свербіж і біль можуть бути настільки інтенсивними, що виникають обмеження рухів у сусідніх суглобах. Іноді еризипелоїд супроводжується гарячкою, лімфангітом і регіонарним лімфаденітом. Нечасто спостерігається болючий артрит прилеглих суглобів. Симптоми, як правило, зникають протягом 1–3 тижнів.

Дифузна/генералізована форма зустрічається нечасто. Починаючи з первинного ураження, запальні вогнища з'являються на кількох віддалених ділянках. Характерний затяжний перебіг, пацієнти часто скаржаться на гарячку, біль у суглобах і м'язах. Можливі рецидиви.

Септицемія зустрічається зрідка (<1%), але раз-у-раз призводить до ендокардиту, особливо на вже пошкоджених клапанах. Летальність може досягати 38%. Реєструють хронічний артрит, енцефаліт, менінгіт, нефрит з нирковою недостатністю та перитоніт є іншими винятковими ускладненнями (Bauerfeind R. et al., 2015; Zautner A.E. et al., 2022). В деяких дослідженнях повідомлялося про різні прояви інфекцій *E. rhusiopathiae* у людей, включаючи артралгію, септичний артрит, остеоартрит, внутрішньочеревний абсцес та ураження центральної нервової системи (Veraldi S. et al., 2009).

Діагностика. Діагноз може бути встановлений шляхом культивування біоптату з країв уражень, які поширюються на підшкірну клітковину. *E.*

rhusiopathiae добре росте в аеробних умовах за 37 °C протягом 1–3 днів. Багато штамів віддають перевагу атмосфері з вмістом CO₂ від 5 до 10%. Дисоціація на S- та R-форми з характерною клітинною та колоніальною морфологією й розвивається особливо після повторних пасажів. Класифікація видів ґрунтується на морфологічних і біохімічних характеристиках.

Для діагностики використовують систему *Vitek-II* (автоматичний мікробіологічний аналізатор), молекулярні методи (16S рРНК PCR/ПЛР), мас-спектрометрію (*MALDI-TOF*) (Veraldi S. et al., 2009).

Різні (мультиплексні) методи ПЛР були призначені для розпізнавання родів і видів. Серологічні тести не мають сенсу. У свиней характерні зміни шкіри дозволяють поставити попередній діагноз, який буде підтверджений культуральним дослідженням матеріалу з різних органів, включаючи шкіру (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Через характерні симптоми, типову локалізацію (кисть, палець) та анамнез (професія, травми) бешиху в людей легко відрізнити від *стрептококової бешихи*, *стафілококових уражень* та від *хронічної мігруючої еритеми*. Бешиха характеризується сильнішим почервонінням, тенденцією до поширення на великі площі, гарячкою та загальними симптомами. Хронічна мігруюча еритема рідко зустрічається на руках, не болюча, часто має форму кільця або подвійного кільця і збільшується повільніше (Veraldi S. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Утримання ураженої кінцівки в положенні спокою плюс вологі компреси можуть бути корисними. Пеніцилін V від 1 до 2 млн. МО/добу п/о протягом 5–10 днів може скоротити тривалість лікування. За сепсису – від 10 до 20 млн. МО пеніциліну на добу протягом 4–6 тижнів. Пацієнти з алергією на пеніцилін можуть отримувати цефалоспорин або фторхінолон, хоча в спеціальній літературі повідомлялося про резистентність до останнього. Ванкоміцин, триметоприм-сульфаметоксазол та аміноглікозиди є неефективними (Bauerfeind R. et al., 2015). Є повідомлення про лікування еризипелоїду із застосуванням цефтриаксону, левофлоксацину, кліндаміцину, амоксицилін/клавуланової кислоти, ципрофлоксацину, іміпенему/циластатину, ампіциліну/сульбактаму, піперациліну/тазобактаму і цефалоспорину, рифампіцину, ванкоміцину, моксифлоксацину, доксицикліну, офлоксацину, тейкопланіну, оксациліну, даптоміцину, цефтазидиму, цефазоліну і меропенему (Rostamian M. et al., 2022).

Гострі захворювання у тварин лікують пеніциліном, раніше в комбінації з еризипелоїдною антисироваткою. Хронічні артрити та спондиліти не реагують і не піддаються лікуванню такими методами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Специфічна профілактика. Вакцини для захисту свиней від *E. rhusiopathiae* вперше стали доступними в 1883 році як відповідь на епізоотію бешихи свиней на півдні Франції. Загальний список вакцин був помітно розширений між 1940-ми і 1960-ми роками після великих спалахів бешихи свиней на Середньому Заході США і з тих пір мало змінився. Традиційно ізоляти *E. rhusiopathiae* серовару 1a або 2 були інактивованими (бактерини) або ослабленими, і ці типи вакцин все ще використовуються нині в усьому світі. Вакцини проти *E. rhusiopathiae* здебільшого використовуються для свиней, птиці та овець, де бактерія може завдавати значних економічних збитків. Крім того,

вакцинація проти бешихи також використовується в окремих вразливих чутливих популяціях, таких як морські ссавці в акваріумах, яких зазвичай вакцинують через регулярні проміжки часу. Незважаючи на те, що комерційно вироблені вакцини проти бешихи забезпечують добрий захист від клінічного прояву захворювання, останніми роками спостерігається збільшення випадків поганої ефективності вакцин у тварин, які вирощуються на фермах, особливо за органічного вирощування просто неба. Крім того, повідомлялося про клінічні спалахи бешихи в популяціях тварин, які раніше не вважалися групою ризику (Opriessnig T. et al., 2020).

Профілактика. Контакт з інфікованими тваринами або зараженими матеріалами (туші, хутро, кістки, хрящі) вимагає носіння рукавичок. Інструменти, робочі поверхні та руки необхідно мити та дезінфікувати. Рани повинні бути очищені та продезінфіковані. Травми з ознаками нагноєння необхідно негайно обробити.

Для специфічної профілактики захворювання у свиней та індиків використовують цілюноклітинні інактивовані та живі вакцини (Bauerfeind R. et al., 2015; Opriessnig T. et al., 2020).

ІЄРСИНІОЗИ

(КИШКОВІ ІНФЕКЦІЇ, СПРИЧИНЕНІ *YERSINIA ENTEROCOLITICA* ТА *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*)

Збудники ентерального ієрсиніозу широко поширені серед тварин, але передача від тварин людині безсумнівно не доведена через подібність регіонально циркулюючих штамів. Передача, однак, пропонує найбільш правдоподібне пояснення існування інфекцій у людини. Кишкові ієрсиніози майже завжди є харчовими інфекціями. *Yersinia enterocolitica* є збудником ієрсиніозу. Збудник широко розповсюджений, а середовище його існування включає кишковий тракт ссавців, птахів, холонокровних тварин та водні ніші. Здебільшого ізоляти, виділені від свиней, містять патогенні для людини серогрупи. Однак інші тварини, такі як собаки, вівці та дикі гризуни, також можуть бути носіями патогенних штамів *Y. enterocolitica*. Більшість ізолятів з навколишнього середовища є авірулентними. *Y. enterocolitica* переважно асоціюється з інфекціями шлунково-кишкового тракту у людей.

Етіологія. *Yersinia* – рід грамнегативних паличок родини *Enterobacteriaceae*. За винятком *Y. pestis*, бактерії цього роду рухливі за температури нижче 30°C і можуть відрізнятися за біохімічними ознаками та антигенними характеристиками. Ці мікроби рухливі в діапазоні температур від 22 до 30°C, завдяки джгутику, розташованому на полюсі бактеріальної поверхні. Однак вони не є рухливими за температури 37°C (Fàbrega A., Vila J., 2012). Бактерії можуть рости за температури від 0 до 45°C, тоді як їхня оптимальна температура росту знаходиться в діапазоні від 25 до 32°C (Dekker J.P., Frank K.M., 2015). *Y. enterocolitica* може виживати в умовах VBNC, а також може розмножуватися і виробляти термостабільний токсин в умовах охолодження (4–8°C). Організм росте за pH середовища <9, а активність води (*aw*) не повинна бути нижче 0,96. Низький рівень pH та наявність органічних кислот, зокрема оцтової, молочної та лимонної, можуть пригнічувати ріст *Y. enterocolitica*.

Отже, оптимум їх росту знаходиться за температури 28°C, але вони здатні розмножуватися за 4°C як психотрофи і за 41°C, окрім *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. pestis*, *Y. frederiksenii*, *Y. kristensenii*, *Y. intermedia*, *Y. mollaretii*, *Y. bercovieri*, *Y. aldovae* та *Y. rhodei*. Всі ці збудники були виділені від людей із різними патологіями, але поки що їх не можна назвати ані патогенами людини, ані зоонотичними видами. *Y. ruckeri* спричинює червону ротову хворобу райдужної форелі та інших лососевих і також не є зоонозом.

Рід *Yersinia* належить до родини *Enterobacteriaceae* і налічує 17 видів. Три види є патогенними для людини це – *Y. pestis* (переноситься блохами, що викликають чуму), *Y. pseudotuberculosis* (збудник родентиозу) та *Y. enterocolitica* (збудник ієрсиніозу). На основі біохімічних реакцій було виділено шість різних біотипів *Y. enterocolitica*. Загалом повідомлялося про шість різних біотипів *Y. enterocolitica*: 1A, 1B, 2, 3, 4 і 5. Серотипи *Y. enterocolitica* класифікуються на основі ліпополісахаридного O-антигену. Одинадцять серотипів, що належать до цих шести біотипів, пов'язані з розвитком ієрсиніозу у людини. Найбільш патогенними біосеротипами є: 1B/O:8, 2/O:5,27, 2/O:9, 3/O:3 та 4/O:3 (Chlebicz A., Śliżewska K., 2018). Серотип O:3 біотипу 4 вважається відповідальним за високу захворюваність на ієрсиніоз серед людей в Європі, Канаді, Японії та Китаї

(Rahman A. et al., 2011). *Y. enterocolitica* біотип 1B з серотипом O:8 є високопатогенним і здебільшого асоціюється з клінічними умовами. Однак серогрупи 4/O:3 і 2/O:9 є найбільш поширеними причинами ієрсиніозу в усьому світі, але є менш руйнівними з точки зору клінічних наслідків (Fabrega A., Vila J., 2012).

Вірулентність *Y. enterocolitica* та *Y. pseudotuberculosis*, серед інших факторів, зумовлена плазмідною *bYV* розміром 70 кб, яка кодує компоненти системи секреції білка III типу та ефекторні білки (зовнішні білки *YopE*, *YopH*, *YopO*, *YopP/Yersinia YopJ*, *YopM*, *YopT*), транслоковані цією системою в клітини-господарі. Штами без цієї плазмиди є авірулентними.

Плазмиди вірулентності ієрсиній (*pYV*) розміром 64–75kb є найважливішим маркером вірулентності *Y. enterocolitica*. Важливими факторами вірулентності є фактори адгезії/інвазії, ліпополісахариди, *Ysa T3SS*, гени острівця високої патогенності (*HPI*) та термостабільний ентеротоксин (білок, що кодується хромосоною білка, який кодується хромосомним геном *ust*). Залізо відіграє вирішальну роль у патогенезі ієрсиній, оскільки однією з основних відмінностей між низько- та високопатогенними штамми є їх здатність захоплювати молекули заліза.

Випадки зараження людей *Y. enterocolitica* та *Y. pseudotuberculosis* поширені в усьому світі, але здебільшого в регіонах з помірним або прохолодним кліматом. У Європейському Союзі щорічна частота зареєстрованих випадків між 2005 і 2009 роками становила від 1,6 до 3,0 на 100 000 жителів. Серед понад 50 відомих серогруп і шести біохімічно визначених біоварів *Y. enterocolitica* лише біовари/серогрупи 4/O:3, 2/O:9 і 2/O:5,27 є значимими як збудники захворювань людини. У США переважно виявляли 4/O:3 і 1B/O:8; в Японії та Канаді переважно 2/O:5,27.

Y. pseudotuberculosis має 21 O групу та підгрупу, які зустрічаються з різною частотою на різних континентах: в Європі O:1a та O:1b виявляють в 60% випадків захворювань; O:2a, O:2b і O:3 в 30%; O:4a, O:5a та інші в 10% випадків усіх кишкових ієрсиніозів.

Y. pseudotuberculosis можна розділити на чотири біотики на основі використання мелібіозу, рафінози та цитрату.

Кишкові інфекції, спричинені *Y. enterocolitica*, спостерігаються протягом усього року, але переважно (наприкінці) літа та в січні–лютому. Інфекції *Y. pseudotuberculosis* демонструють пік пізньої осені, взимку та навесні. Кишкові ієрсиніози спостерігаються здебільшого як поодинокі випадки або невеликі (сімейні) епідемії; епідемії зі значним охопленням виникають нечасто.

Вірулентні та авірулентні штами *Y. enterocolitica* були виділені з кишечника та фекалій багатьох домашніх і диких тварин. Варіант 4/O:3 виділявся з мигдаликів в 30–60% випадків у свиней. Не випадково дослідники вважають свиней основним резервуаром *Y. enterocolitica*. Інфекції *Y. pseudotuberculosis* зустрічаються у значного спектру хребетних. Здається, що епідеміологічно важливим резервуаром є дикі гризуни та птахи, але домашні тварини, зокрема жуйні та свині, також є джерелами.

Після потрапляння у зовнішнє середовище ієрсинії можуть виживати до кількох тижнів (навіть місяців), наприклад, у ґрунті. Чи можуть вони там

розмножуватися, незрозуміло. Вірулентні ієрсинії часто виділяли навіть із їжі тваринного походження (молоко, м'ясо) й із поверхневих вод.

В групі ризику зараження знаходяться люди з ослабленим імунітетом. Часто хворіють люди, які часто контактують зі свинями, наприклад м'ясники (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епідеміологічні й епізоотологічні відомості. Кишкові ієрсиніози переважно передаються фекально-оральним шляхом. Як зоонозний патоген, який широко розповсюджений у природі, збудник часто передається людині через споживання забрудненої їжі або води (Bottone E.J., 1999). Можливе потрапляння збудника до організму людини через забруднену калом їжу та воду. Епідемічні спалахи серед дітей реєстрували після споживання вторинно зараженого пастеризованого або шоколадного молока, тофу, квасолі, моркви, салату айсберг, сиру або недостатньо розігрітої свинини чи курятини, а також поверхневих вод, хоча джерело зараження часто неможливо визначити.

Можлива аліментарна передача збудника від людини до людини. Описана ятрогенна септицемія, спричинена *Y. enterocolitica*, яка виникла після переливання зараженої крові, що зберігалася в холодильнику (Bauerfeind R. et al., 2015).

Сира або недоварена свинина є важливим джерелом зараження, на додаток сире молоко та молочні продукти, м'ясо та морепродукти, а також забруднена питна вода можуть бути джерелом і факторами передачі інфекції. Їжа може бути заражена через контакт з інфікованою твариною, поверхнею або обладнанням. Хоча свині вважаються провідним резервуаром *Y. enterocolitica*, цей організм широко розповсюджений у навколишньому середовищі і був ізольований від інших тварин, включаючи птицю, жуйних, диких тварин, гризунів, котів та собак. Свині та інші тварини можуть переносити *Y. enterocolitica* безсимптомно. У свиней збудник може "окупувати" язик, ротову порожнину, мигдалини, лімфатичні вузли та кишечник, звідки він може виділятися з фекаліями. Під час забою та переробки м'яса *Y. enterocolitica* може механічно бути перенесена з інфікованих тканин тварини на м'ясо та м'ясні продукти (Bedi J.S. et al., 2022).

Про кишковий ієрсиніоз повідомляють у всьому світі, причому найтяжча епідемія спостерігається в Європі, де він був четвертим найпоширенішим зоонозним захворюванням у 2019 році (EFSA&ECDPC, 2021). *Y. enterocolitica* є причиною майже 117 000 захворювань та 35 смертей у Сполучених Штатах щороку (CDC, 2019). У Новій Зеландії спостерігається високий рівень реєстрації ієрсиніозу, який продовжує зростати (Yue Y. et al., 2023). У Китаї в середині 1980-х років було два спалахи, спричинені *Y. enterocolitica*, що призвели до понад 500 випадків інфікування (Wang X. et al., 2008). Епідеміологічний нагляд за захворюванням у Китаї припинився майже на 20 років, що призвело до того, що клініцисти рідко розглядають ієрсиніоз під час діагностики шлунково-кишкових захворювань, а тестери рідко можуть забезпечити основу для точного діагнозу (Guo B.C. et al., 2011). *Y. enterocolitica* була включена до національної мережі епіднагляду за забруднювачами харчових продуктів ще до 2016 року (Peng Z.X. et al., 2018). Відсутність обов'язкового державного нагляду в багатьох країнах призводить до недооцінки частоти шлунково-кишкових розладів, спричинених *Y. enterocolitica* (Strydom H. et al., 2019).

Серед населення України, впродовж 2014 – 2023 рр. було зареєстровано загалом 836 випадків ентеритів, спричинених збудником *Yersinia enterocolitica*. Рівень захворюваності зріс у 2015 році порівняно із 2014 (із 67 випадків до 128, що склало 0,15 – 0,28 на 100 тис. населення, відповідно) та тримався в межах 100 хворих до 2019 року включно. Впродовж наступних трьох років цей рівень знизився вдвічі (44 – 48 випадків), проте у 2023 році він знову зріс до 108 хворих (0,26 на 100 тис. населення).

Аналіз даних по областях вказує на те, що хворі впродовж 10 років реєструвалися в усіх областях України. Лише впродовж останніх 6 років їх зовсім не виявляли у Чернівецькій області. Найбільша кількість пацієнтів з установленим діагнозом була зафіксована впродовж 10 років у Харківській (132), Київській (104) та Вінницькій (75) областях. Окремо слід виділити Рівненську область, в якій до 2022 року включно було зареєстровано 33 випадки ерсиніозу загалом, а лише у 2023 їх було 64. У той же час, найменша їх кількість була виявлена у Житомирській (7), Закарпатській, Черкаській, Полтавській (по 5 випадків), Чернівецькій (2) та Луганській (1) областях. В інших регіонах України хворі на ерсиніоз пацієнти виявлялися в межах 20 – 30 осіб.

Результати епідеміологічного нагляду за захворюваннями, спричиненими *Y. enterocolitica* в Китаї протягом кількох років поспіль, показали, що його джерелами є худоба, птиця та гризуни (Liang J. et al., 2015). Свині є провідним джерелом інфекції *Y. enterocolitica* (Duan R. et al., 2014). *Y. enterocolitica* передається фекально-оральним шляхом, а також через контакт з тваринами (включаючи сільськогосподарських, домашніх і диких тварин) та забруднені харчові продукти (Stamm I. et al., 2013; Liang J. et al., 2015).

Хоча *Y. pseudotuberculosis* є менш поширеною причиною шлунково-кишкового іерсиніозу людини, ніж *Y. enterocolitica*, обидва збудника є важливими харчовими патогенами зі схожими клінічними ознаками інфекції. До них належать гарячка, біль у животі та діарея. Крім того, можуть виникати позакишкові симптоми, такі як реактивний артрит і вузлувата еритема (Hannu T et al., 2003; Jalava K. et al., 2006), а також описано поширення інфекції в кровотік і глибокі тканини (Kaasch A.J. et al., 2012; Williamson D.A. et al., 2016).

В спеціальній літературі описані випадки, коли *Y. pseudotuberculosis* спричинив кілька великих спалахів через заражену моркву та салат айсберг (Jalava K. et al., 2004).

Патогенетичні аспекти. Ранні сигнальні каскади, які запускають проникнення *Y. enterocolitica* та *Y. pseudotuberculosis* в епітеліальні клітини після взаємодії інвазину з β 1-інтегринами, добре вивчені (Isberg R.R., Leong J.M., 1990). Позаклітинні стадії, що характеризують інфікування лімфатичних вузлів усіма патогенними іерсиніями, також добре описані в літературі (Guinet F. et al., 2015). Однак внутрішньоклітинні стадії розвитку бактерій менш вивчені, незважаючи на їх важливість для раннього інфікування або персистування бактерій в кишковому бар'єрі під час кишкового іерсиніозу (Pepe J.C., Miller V.L., 1993; Clark M.A. et al., 1998; Fahlgren A. et al., 2014). Реплікація у внутрішньоклітинному середовищі фагоцитуючих клітин, схоже, також відіграє важливу роль у патогенній вірулентності іерсиній *in vivo* (Pujol C., Bliska J.B., 2003; Grabenstein J.P. et al., 2004). Тим не менш, точна природа внутрішньоклітинних компартментів, що

підтримують бактеріальну реплікацію, залишається невідомою. *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* та *Y. pestis* можуть сприяти внутрішньоклітинному виживанню бактерій, підриваючи автофагію – консервативний еукаріотичний каскад, що бере участь у клітинній рециркуляції макромолекул та органел, а також в елімінації патогенів (Kaur J., Debnath J., 2015; Lemarignier M., Pizarro-Cerdá J., 2020).

Клінічні прояви. Інфекція *Y. enterocolitica* має інкубаційний період від 1 до 11 днів; у *Y. pseudotuberculosis*, ймовірно, він становить від 7 до 21 дня. Клінічні симптоми обох захворювань схожі, але є відмінності за частотою, віком і статтю.

Найбільш частим проявом цих інфекцій є ентерит або ентероколіт. Початковими симптомами є блювання та дуже м'який або водянистий стул, який може містити кров або у 30–50% випадків слиз. Температура тіла може підніматися до 39°C. Можливий колючоподібний біль, який виникає у правій нижній частині або в усій області живота. “Псевдоапендицит” внаслідок мезентеріального лімфаденіту (переважно в разі зараження *Y. pseudotuberculosis*) або внаслідок термінального ілеїту (у разі зараження *Y. enterocolitica*), може призвести до лапаротомії, яка не показує запалення апендиксу, а здебільшого збільшені та запалені лімфовузли або їх скупчення призводять до інвагінації.

Після ентеритного або псевдоапендицитного перебігу (з благоприємним прогнозом) симптоми реактивного артрити можуть виникнути протягом 1–3 тижнів. Може виникати моно- або асиметричний поліартрит (від 40 до 80% пацієнтів *HLA-B27*-позитивні), артралгії або вузликувата еритема переважно нижніх кінцівок. Ці симптоми зумовлені імунопатологічними процесами і вони не виникають у ентеральній фазі. В окремих випадках колючоподібний біль у животі без діареї, симптоми фаринготонзиліту, повний або неповний синдром Рейтера з кон'юнктивітом або увеїтом, уретрит та/або міокардит є єдиними продромальними симптомами артрити. Загалом симптоми можуть тривати від 3 до 6 місяців, у 20% пацієнтів вони реєструються >12 місяців, а в окремих випадках до 5 років.

Сепсисні інфекції, спричинені обома видами *Yersinia*, особливо часто виявляються у пацієнтів з таласемією, серповидно-клітинною анемією, гемохроматозом, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, людей із захворюваннями печінки, надлишковим вмістом заліза та діабетом. Якщо лікування антибіотиками не розпочато на ранній стадії, смертність серед таких пацієнтів може досягати 50%.

Yersinia enterocolitica є переважно збудником шлунково-кишкових захворювань, але має сильну схильність до позакишкового поширення. Клінічні прояви інфекції залежать від імунного статусу організму господаря та біосеротипу збудника. Наслідками зараження у дітей є ентерит, що супроводжується гарячкою, блюваннями і водянистою, зрідка кривавою діареєю.

Хвороба зазвичай триває від 3 до 28 днів. Нечасто інфекція може спричинювати вузликуату еритему або біль у суглобах, який з'являється через місяць після перших симптомів. У молодих людей симптоми включають гострий термінальний ілеїт і мезентеріальний лімфаденіт з гарячкою, діареєю та болем у животі.

Біль у животі зазвичай локалізується в правому нижньому квадранті, імітуючи таким чином апендицит. Цей клінічний синдром зазвичай триває 1–2 тижні. У важких випадках може виникнути фатальний НЕК, а також “псевдопухлинна” форма гнійного мезентеріального аденіту.

Сепсис є рідкісним ускладненням інфекції *Y. enterocolitica*, про яке повідомлялося серед пацієнтів з ослабленим імунітетом або тих, хто має сприятливе основне захворювання чи перебуває в стані перевантаження залізом. Клінічний перебіг сепсису може включати абсцес печінки та селезінки, фарингіт, пневмонію, септичний артрит, менінгіт, целюліт, емпієму та остеомієліт, а також може перерости в ендокардит. На жаль, *Y. enterocolitica* є важливою причиною бактеріємії, пов’язаної з переливанням крові, що пов’язано з її здатністю виживати і розмножуватися за низьких температур, навіть за 4 °C (Rahman A. et al., 2011).

В окремих випадках *Y. enterocolitica* виявляли в разі менінгіту, ендoftальміту, кон’юнктивіту, міокардиту, пневмонії, абсцесів в легенях, гепатиту, холангіту, перитоніту, гломерулонефриту, уретриту, целюліту, остеомієліту, септичного артриту, гемолітичної анемії та артеріальних аневризмів. Спорадичними захворюваннями, спричиненими *Y. pseudotuberculosis*, є кон’юнктивіт Паріно та інтерстиціальний нефрит.

На Далекому Сході спостерігався скарлатиноподібний синдром, спричинений *Y. pseudotuberculosis*. Ці штами мають суперантиген *YPM* (мітоген, який є у *Y. pseudotuberculosis*), який кодується геном, присутнім у 95% далекосхідних штамів.

У тварин інфекції *Y. enterocolitica* переважно перебігають латентно і лише в окремих випадках проявляються у вигляді гарячкового ентериту, ураження органів або септицемії. Інфекції, спричинені *Y. pseudotuberculosis*, можуть проявлятися як гострі, підгострі або хронічні генералізовані захворювання. У гризунів хвороба призводить до утворення гранулом у внутрішніх органах (так званий псевдотуберкульоз) і загибелі протягом 10–14 днів. У кролів, зайців, морських свинок і птахів спостерігався гострий септицемічний перебіг з високою летальністю. У диких популяціях гризунів і зайцеподібних траплялися епідемії (“родентіози”). У домашніх тварин хвороба реєструється спорадично (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Порівняно з іншими бактеріями, *Y. enterocolitica* здебільшого виявляється в уражених клітинах мезентеріальних лімфатичних вузлів і бляшок Пейєра (Lamps L.W. et al., 2003; Leu S.B. et al., 2013; Le Baut G. et al., 2018).

Для постановки точного діагнозу потрібне бактеріологічне дослідження із посівом збудника на спеціальні поживні середовища. Проводять серологічні дослідження з метою виявлення антитіл, за більш тривалого перебігу. Бактерії краще виділяються із діарейного стула на цефсулодиновому агарі (4 г/л)-іргасан-новобіоцин (*CIN*) за 30°C протягом 48 годин або за 37°C протягом 24 годин, а потім від 48 до 72 годин за кімнатної температури. Холодове збагачення за 4°C протягом 3 тижнів у фосфатно-сольовому буфері (з тижневими пересіваннями на агар *CIN*) використовується тільки для виявлення прихованих носіїв або людей з реактивним артритом. Хоча агар *CIN* дає кращі результати, ніж агар *MacConkey*, агар *SS* або агар *SS* з дезоксихолатом плюс 0,1% CaCl_2 для *Y. enterocolitica*, агар

MacConkey є кращим середовищем для ізоляції *Y. pseudotuberculosis*. *CIN*-агар є селективним середовищем, яке пригнічує ріст нормальних кишкових організмів і сприяє виділенню *Y. enterocolitica* з фекалій. Характерні напівпрозорі колонії з гострими краями і темно-червоним центром (внаслідок ферментації маніту) зазвичай називають колоніями “бичачого ока”. Це дозволяє легко ідентифікувати збудник на агарі *CIN*. Аналіз серогруп може бути виконаний з використанням специфічних антисироваток для типізації патогенних штамів. Ця методика особливо важлива для виявлення серогруп *O*:3 і *O*:9, які асоціюються з більшістю спалахів.

Іншими зразками, які використовуються для посіву, є лімфовузли, матеріал резекції, гній або кров, остання у випадку септицемії.

Види визначають за допомогою біохімічних тестів. Молекулярні інструменти, такі як ПЛР і мас-спектрометричний аналіз *MALDI-TOF*, можуть бути використані для швидкої і точної ідентифікації збудника.

Антитіла можна виявити протягом першого тижня хвороби в реакції аглютинації (титр 1:160 або вище), але специфічність ускладнюється перехресною реактивністю до *Brucella*, *Francisella*, *Vibrio*, деяких груп *Salmonella*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia pneumoniae*, деяких варіантів *E. coli*, а також до непатогенних видів *Yersinia*. ІФА здатний виявляти імуноглобулінові антитіла *IgM*, *IgA* та *IgG*. Застосовують імуноблот з використанням антигенів, кодованих *pYV*, який дозволяє уникнути перехресних реакцій. У тварин ієрсинії виділяють з фекалій або біоматеріалу органів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Необхідно диференціювати інфекції спричинені сальмонелами, шигелами, *Campylobacter spp.* і клостридіями. У разі необхідності псевдоапендицит слід диференціювати від хвороби Крона. Загалом між інфекцією *Y. enterocolitica* та хворобою Крона існує багато перетинів у клінічних симптомах та патологічних проявах, що часто призводить до помилкової діагностики та затримок у лікуванні (Naddei R. et al., 2017; Cian S. et al., 2020). Однак досі не з'ясовано, чи є присутність *Y. enterocolitica* за хвороби Крона супутнім чи випадковим явищем, а може є фактором, що сприяє патогенезу хвороби Крона (Fang X. et al., 2023). Артрит має безліч диференційних діагнозів, здебільшого від ревматоїдних синдромів. В разі підозри на генералізований ієрсиніоз, особливо з утворенням абсцесу в органах черевної порожнини, слід виключати *амебіаз*, *черевний тиф* і *малярію* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування антибіотиками показане лише в разі септицемії або за хронічного або рецидивного захворювання. Препаратом вибору є доксициклін 2 × 100 мг/добу в/в, плюс гентаміцин або тобраміцин 5 мг/кг/добу в/в. Альтернативою є триметоприм-сульфаметоксазол подвійної дії 2 × 1 таблетка/день або ципрофлоксацин 2 × 500 мг/день протягом 3–7 днів. Неускладнений перебіг і артрит потребують лише симптоматичного лікування. У тварин окситетрациклін може мати високий лікувальний ефект (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Як і у випадку з іншими патогенами, що передаються харчовими продуктами, заходи профілактики та контролю ґрунтуються на гігієнічному дотриманні харчового ланцюга. Деякі важливі міркування включають уникання вживання сирової або недовареної свинини. Потрібно ретельно готувати сире м'ясо та птицю, щоб знищити бактерії, зберігати сиру

свинину та інше м'ясо окремо від свіжих продуктів та інших продуктів харчування. Необхідно мити сирі фрукти та овочі перед вживанням. Слід ретельно мити руки, обробні дошки, столові прилади та посуд після роботи з сирою свининою. Завжди належить мити руки після контакту з сільськогосподарськими тваринами, домашніми тваринами, фекаліями тварин та середовищем.

Наразі не можна рекомендувати спеціальну профілактику через відсутність епідеміологічних даних. Необхідно уникати інфікування та дотримуватися загальних санітарно-гігієнічних заходів під час лікування хворих на діарею (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

КАМПІЛОБАКТЕРІОЗ

Кампілобактеріози – це гострі або хронічні інфекції людей і тварин, спричинені кількома видами роду *Campylobacter* (раніше *Vibrio*). Пряма або опосередкована передача від тварин до людини встановлена для *C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*, *C. upsaliensis* та *C. hyointestinalis*. *Campylobacter spp.* є зоонозним харчовим патогеном, що часто зустрічається в харчових продуктах і пов'язаний зі спалахами харчових отруєнь у багатьох країнах. Здатність *Campylobacter spp.* колонізувати організм великої рогатої худоби та птахів вважається важливим шляхом передачі інфекції. У людей кампілобактеріоз асоціюється з гастроентеритом та можливістю інших серйозних хронічних проявів, таких як синдром Гійєна-Барре (СГБ) та синдром Міллера-Фішера (СМФ).

Arcobacter spp., аеролерантні грамнегативні бактерії, морфологічно схожі на *Campylobacter*, були виділені від сільськогосподарських тварин та людей з діареєю, але передача між видами не доведена (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Характеристика збудника. Кампілобактер (з грецької – “вигнута паличка”) існує в шлунково-кишковому тракті ссавців і птахів як коменсал. Серед 29 видів *Campylobacter*, *C. jejuni* та *C. coli* асоціюються з більшістю випадків кампілобактеріозу у людини (Hansson I. et al., 2018).

Campylobacter spp. є рухливими, ниткоподібними, комоподібними, вигнутими або спіралеподібними грамнегативними паличками, є факультативними внутрішньоклітинними бактеріями, які належать до епсилон-протеобактерій, й належать до групи протеобактерій, найкраще ростуть в атмосфері з вмістом 5% O_2 , 10% CO_2 і 85% N_2 (мікроаерофільні умови). Їх можна розділити за культуральними та біохімічними характеристиками. Зоонозні збудники, *C. jejuni subsp. jejuni*, *C. coli*, *C. lari* і *C. upsaliensis*, ростуть навіть за 42 °C і називаються термофільними. Термофільні види *Campylobacter* не здатні рости за температури нижче 30 °C через відсутність генів білків холодового шоку (Bolton F.J. et al., 1997; Hofreuter D., 2014; Soro A.B. et al., 2020). *Campylobacter spp.* оптимально ростуть за pH 6,5–7,5 і не виживають за pH нижче 4,9 і вище pH 9,0.

Вони є паразитичними мешканцями слизових оболонок хребетних тварин. Поза організмом господаря збудники залишаються інфекційними лише кілька тижнів. *C. fetus subsp. venerealis* добре пристосований до великої рогатої худоби і спричинює ензоотичний аборт, тоді як *C. fetus subsp. fetus* має ширше коло тварин-господарів. Він спричинює ензоотичний аборт у овець, а іноді у кіз, свиней та великої рогатої худоби. Оскільки ці два види збудника переважно ізолювані від тварин (для яких вони є облігатними патогенами), реєструють нечасті випадки захворювання людей, переважно з проявом септицемії та позакишкових інфекцій в осіб з ослабленим імунітетом (нині вони розглядаються як зоонозні). Однак, пряма чи опосередкована передача від тварин до людини не була однозначно доведена серологічними або культуральними методами. Крім того, обидва види не були виділені від людей, які перебувають у тісному контакті з тваринами або продуктами їхньої життєдіяльності (Bauerfeind R. et al., 2015; Mota-Gutierrez J. et al., 2022).

Вплив на збудник навколишнього середовища та інших умов переробки і зберігання харчових продуктів можуть створювати стреси, які призводять до зміни їхньої форми від спіральної до кокоподібної. Така стратегія виживання відома як “життєздатний, але некультивований” стан (*VBNC*). Стан *VBNC* характеризується зниженою метаболічною активністю, підвищеним виробництвом деградаційних ферментів та ферментів, що захоплюють субстрат та скорочують життя клітин, які пов’язують з підвищеною вірулентністю збудника (Hsieh Y.H. et al., 2018; Wagle B.R. et al., 2019). Ця особливість збудника створює труднощі для точного виявлення та підрахунку видів *Campylobacter* у харчових продуктах або зразках навколишнього середовища (Wagenaar J.A. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Більшість видів *Campylobacter* чутливі до багатьох дезінфікуючих засобів. *C. jejuni* та *C. coli* можуть бути інактивовані йодофорами, четвертинними амонієвими сполуками, фенолом, 70% етиловим спиртом і глутаральдегідом. Гіпохлорит (5 мг/л) також ефективний. Крім того, *C. coli* чутлива до >1,5% *NaCl* і екстремальних значень *pH* (<5,0 і >9,0). *C. jejuni* і *C. coli* інактивуються під дією тепла (70°C або 158°F протягом однієї хвилини) і гідростатичного тиску (450 МПа за 15°C або 59°F протягом 30 секунд). *C. jejuni* також виявилась чутливою до гамма-випромінювання (CFSPH, 2013; El-Saadony M.T. et al., 2023).

Майже всі види *Campylobacter* погано переносять висушування та нагрівання, проте збудник може деякий час виживати у вологому середовищі. *Campylobacter* може виживати тижнями у воді за 4°C (39°F), але лише кілька днів у воді вище 15°C (59°F). *C. jejuni* може зберігати життєздатність до 9 діб у фекаліях, 3 діб у молоці і протягом 2–5 днів у воді. *C. jejuni* і *C. coli* можуть залишатися інфекційними у вологій підстилці для птиці протягом тривалого часу. *C. fetus* може виживати в рідкому гної протягом 24 годин і до 20 днів в ґрунті (CFSPH, 2013; Balta I. et al., 2021; Hong S.H. et al., 2023).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *Campylobacter spp.*, зокрема *C. jejuni* та *C. coli*, є основною причиною ентериту у людей. Додаткові види спричиняють репродуктивні захворювання овець і великої рогатої худоби. Значна кількість тварин є безсимптомними носіями *Campylobacter spp.*, і постійно виділяють збудник з фекаліями. Птиця, особливо курчата-бройлери, є важливим джерелом цього збудника, хоча зазвичай вони не хворіють клінічно (www.campypoultry.org). Були випробувані численні стратегії для зменшення колонізації птиці на фермі; проте, жодна із них не зменшила поширеності *Campylobacter* на поголів’ї бройлерів. Провідним шляхом передачі людині є вживання інфікованого або недостатньо обробленого м’яса (особливо м’яса птиці), непастеризованого молока або молочних продуктів, а також неочищеної води. Люди також можуть заразитися під час контакту з інфікованими тваринами або фекаліями (Wales A.D. et al., 2019; El-Saadony M.T. et al., 2023).

Кампілобактеріоз у людей варіюється від легкого до тяжкого, але більшість випадків проходить самостійно. Хоча ускладнення є рідкісним явищем, *C. jejuni* є провідним збудником, який буде провокувати синдром Гійєна-Барре. *C. fetus* є умовно-патогенним мікроорганізмом людини і переважно спричинює системні інфекції у людей з ослабленою імунною системою. Антибіотикорезистентність у *Campylobacter spp.* є серйозною проблемою в усьому світі.

Бактерії родини *Campylobacteriaceae* є мікроаерофільними, вигнутими або спіральними паличками. Провідними представниками цієї родини, як уже зазначалось, є *Campylobacter jejuni* та *C. coli*. Всі види *Campylobacter*, пов'язані з ентеритом у домашніх тварин і людей. Деякі штами *C. jejuni*, *C. fetus subsp. venerealis* і *C. fetus subsp. fetus* (також відомий як *C. fetus*) спричинюють безпліддя та аборти у жуйних. *C. fetus* нечасто виділяють від людей із септицемією. Додаткові зоонозні види включають *C. helveticus*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. sputorum* і *C. ureolyticus*. Види, які нині асоціюються лише із захворюваннями у людей, включають *C. concisus* і *C. curvus* (гастроентерит, пародонтит); *C. gracilis*, *C. rectus* і *C. gracilis*, *C. showae* (пародонтит); *C. jejuni subsp. doylei* (септицемія, ентерит); і *C. lari subsp. concheus* і *C. peloridis* (ентерит).

Campylobacter spp. є повсюдними збудниками; вони зустрічаються у людей і багатьох видів тварин, хоча деякі види збудника здебільшого пов'язані з певними господарями. *C. jejuni* і *C. coli* можуть інфікувати велику рогату худобу, овець, курей, індиків, собак, котів, норок, тхорів, свиней, приматів та інші види. Інші представники *Campylobacter* можуть спричинювати захворювання, але мають незначний вплив на домашніх тварин. Це такі збудники, як *C. lari*, *C. hyointestinalis*, *C. helveticus* і *C. upsaliensis*. *C. fetus subsp. fetus* був виявлений у великої рогатої худоби, овець і кіз, тоді як *C. fetus subsp. venerealis* переважно виявлявся у великої рогатої худоби. Деякі види також можуть вражати птахів і рептилій.

Campylobacter spp. має зоонозний потенціал. Люди можуть інфікуватись *C. jejuni* (ентерит) і *C. fetus* (септицемія). Додаткові види, такі як *C. lari*, *C. upsaliensis* і *C. hyointestinalis* виявлялися у людей не часто. На відміну від тварин, люди зазвичай не є довготривалими носіями збудника. Інфекції *C. jejuni*, *C. coli* та *C. fetus* поширені в усьому світі.

У світовому масштабі визнано, що *C. jejuni* є етіологічним фактором бактеріальної діареї у людей в усьому світі. Однак багато інфекцій не діагностовані або не реєструються, а в країнах, що розвиваються відсутні програми спостереження. Наприклад, у Сполучених Штатах, у 2012 році, за оцінками фахівців реєстрували 14,3 випадків на 100 тис. населення. В країнах ЄС середня захворюваність, зареєстрована в 2009 році становила 45,6 випадків на 100 тис. населення. В Китаї в ці роки реєстрували 161 випадок на 100 тис. населення в містах і 37 випадків на 100 тис. населення у сільській місцевості.

Загалом впродовж 2014 – 2023 рр. на території України було зареєстровано 1372 випадки кампілобактеріального ентериту серед населення. В цьому разі, спостерігалось чітке зростання хворих включно до 2021 року. Так, у 2014 – 2015 роках було виявлено 118 та 114 випадків (0,26 та 0,25 на 100 тис. населення, відповідно), а у 2020 – 2021 рр. – їх кількість збільшилася до 154 та 189 (0,37 та 0,45 на 100 тис. населення). У 2022 та 2023 рр. кількість зареєстрованих хворих зменшилася майже у 1,5 рази і складала по 109 та 116, відповідно. Аналіз даних по регіонах вказує на те, що більшість хворих на кампілобактеріальний ентерит впродовж зазначеного періоду були виявлені у Дніпропетровській (424 хворих), Запорізькій (475) та Київській (373) областях. У цих регіонах позитивні випадки реєструвалися впродовж кожного року за аналізований десятирічний період. Крім

того, хворі реєструвалися у Вінницькій (42 випадки), Черкаській (24), Одеській (16), Тернопільській (3), Сумській (2) та Чернігівській (1) областях.

Campylobacter є важливим етіологічним фактором діареї мандрівників у багатьох регіонах, включаючи Південно-Східну Азію, Південну Азію та Африку. За оцінками ВООЗ, 50–80% штамів, які інфікують людей походять від курей. Люди заражаються під час обробки м'яса бройлерів або його споживання, що становить 20–30% випадків зоонозного кампілобактеріозу. Інфекції особливо часто зустрічаються у маленьких дітей, і у молодих людей віком від 18 до 29 років. Як і у птиці, інфекції людини, часто сезонні. Діарея, спричинена *C. jejuni* або *C. coli*, зазвичай проходить самостійно, зі специфічною терапією або без неї та, як правило, зникає через 7–10 діб; рецидиви можуть виникнути приблизно у 10–25% випадків. Імуносупресивні особи мають високий рівень ризику зараження або рецидивних інфекцій, септицемії. Смертельні випадки рідко трапляються за інфекції *C. jejuni*, й здебільшого спостерігаються у хворих на рак або інші виснажливі захворювання. Дослідження показують, що 31% випадків синдрому Гілліана-Барре були пов'язані з кампілобактерами. Кампілобактеріоз також можна вважати професійним захворюванням, оскільки хвороба переважно підтверджується у робітників, які переробляють птицю (CFSPH, 2013).

Інфекції, спричинені *Campylobacter spp.* у людей, зросли в усьому світі і в багатьох європейських країнах є більш частими, ніж кишкові сальмонельози. В Європейському Союзі *C. jejuni subsp. jejuni* спричиняє >80% усіх кампілобактеріозів, збудники яких були визначені. *C. coli* становить приблизно 5–10% всіх кампілобактеріозів, тоді як *C. lari* та *C. upsaliensis* все ще зустрічаються нечасто. Кампілобактеріоз реєструється протягом усього року, але переважно влітку. Природним середовищем існування збудників є шлунково-кишковий тракт різних тварин, в цьому разі показники поширеності та відносна частота різних видів *Campylobacter spp.* варіюють залежно від виду тварин. Основним резервуаром для *C. jejuni subsp. jejuni* є дикі птахи та свійська птиця. Таким чином, *C. jejuni* більш поширена серед домашньої птиці, тоді як *C. coli* – серед свиней. Більшість шлунково-кишкових захворювань (>90% випадків) спричинені *C. jejuni* і, меншою мірою, *C. coli*. Свійська птиця є природним джерелом *C. jejuni*, де мікроаерофільні умови кишечника та оптимальна температура близько 40–42°C дозволяють безперервну реплікацію мікроорганізму без прояву в птиці будь-яких клінічних ознак (Hansson I. et al., 2018). Колонізація *C. jejuni* в організмі птиці здебільшого пов'язана з горизонтальною передачею на рівні господарства. Значну частоту виявлення цих збудників серед курей можна пояснити санітарними проблемами у вирощуванні та під час їх забою. *C. coli* виявляється переважно у свиней: >90%. *Campylobacter spp.* ізольовані від свиней переважно належать до цього виду. Фекалії великої рогатої худоби, телят, овець і тварин у зоопарках часто містять *C. jejuni*. *C. coli* також виділяють від собак, котів, хом'яків, морських свинок і мишей. *C. lari* здебільшого виділяють від чайок і зрідка у інших птахів та домашніх тварин. Основним господарем *C. upsaliensis* є собака (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Загалом *Campylobacter* може розмножуватися в кишковому епітелії майже всіх теплокровних видів господарів (Biswas C. et al., 2019; Barker C.R. et al., 2020). Свійська птиця є переважним господарем для *Campylobacter spp.*, можливо, через

підвищену температуру тіла (Kers J.G. et al., 2018; Tram G. et al., 2020; Beterams A. et al., 2023). Незважаючи на те, що всі комерційні види птахів можуть бути носіями *Campylobacter spp.*, найбільший ризик становлять курчата-бройлери через великі обсяги споживання їх м'яса (Ijaz U.Z. et al., 2018; Dubovitskaya O. et al., 2023). *Campylobacter* є коменсалом у курчат-бройлерів, який утворює доброякісний стан із розмноженням до 10^{10} колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 г посліду (Dhillon A.S. et al., 2006; Battersby T. et al., 2016). *Campylobacter* виділяли практично з кожної ділянки кишечника бройлера; однак він був також тимчасово присутній у сліпій кишці та клоаці, де прикріплювався не до епітелію ворсинок, а до слизу, що вкриває кишкові ворсинки (Achen M. et al., 1998).

На відміну від людей, *Campylobacter* не спричиняє жодних уражень у курей і є співмешканцем кишківника (коменсал) (Ingresa-Capaccioni S. et al., 2016; Myintzaw P. et al., 2023). Гістопатологічні дослідження не показали патологічних уражень або виражених змін у криптах кишечника (Shaughnessy R.G. et al., 2011; Golz J.C. et al., 2020). Крім того, розмноження зберігається, що означає, що імунітет неефективний у знищенні інфекції, принаймні в цих умовах. У той же час старші птахи, такі як несучки мають меншу колонізацію кишечника з часом (Johannessen G.S. et al., 2020). Таким чином, ця ситуація має величезні переваги для *Campylobacter* і не має несприятливих наслідків для господаря (Beterams A. et al., 2023).

Зараження *Campylobacter* під час періоду вирощування відбувається на рівні ферми. За технологічними параметрами курчат-бройлерів вирощують на м'ясо приблизно до 6 тижнів. На етапах вирощування та переробки *Campylobacter* може потрапити у виробничий ланцюг і заразити стадо на фермі або потрапити на тушки на ділянці переробки. *C. jejuni* є коменсалом у бройлерів через відсутність запальних реакцій, спричинених колонізацією кишечника, і нездатністю курей вивести *C. jejuni* з кишечника (National Chicken Council, 2019). Через це відсутні клінічні показання, пов'язані із розмноженням *C. jejuni* у бройлерів (Salem L. et al., 2019; Abd El-Hack M.E. et al., 2021).

У бройлерів розмноження *C. jejuni* відбувається в нижніх відділах шлунково-кишкового тракту. Вважається, що він зберігається в кишечнику за рахунок швидкої реплікації в слизу після інвазії та виходу з крипт сліпої кишки, таким чином уникаючи вигнання з кишечника (Van Deun K. et al., 2008; Wysok B. et al., 2020). Бройлери можуть містити в сліпій кишці доволі високі концентрації *C. jejuni* – до 10^9 КУО (Beery J.T. et al., 1988). Після того, як *C. jejuni* потрапляє на ферму, очікується, що все стадо може бути колонізоване *C. jejuni* за кілька днів (Newell D.G., Fearnley C., 2003; Gorain C. et al., 2020). Проте кілька досліджень показали, що не всі кури колонізуються кампілобактером у зараженому стаді, і рівні колонізації можуть сильно відрізнитися всередині останнього (Hansson I. et al., 2004, 2007, 2010). Розмноження *C. jejuni* у бройлерів не спостерігається до 2–3-тижневого віку бройлерів (Shange N. et al., 2019). Оскільки час колонізації збігається з материнським (жовтковим) імунітетом, ці антитіла можуть захистити бройлерів від розмноження *C. jejuni* в молодому віці (Sahin O. et al., 2001; Singh A. et al., 2019).

Заражені пташині продукти становлять основне джерело зараження людини кампілобактеріозом і призводять до важких клінічних симптомів, таких як діарея,

біль у животі, спазм і смерть в окремих випадках (El-Saadony M.T. et al., 2023). Поширеність *Campylobacter* серед домашньої птиці значно варіює (діапазон 0–100%). Кампілобактеріоносійство у собак і котів має доволі високі показники; до 76% візуально здорових собак і 58% котів є носіями збудника. Собаки та коти, які вирощуються в умовах інтенсивного утримання є переважними носіями. Дослідження показують вищі показники колонізації кишечника під час діареї, в той же час значну концентрацію *C. upsaliensis* виявляли в фекаліях клінічно здорових собак. В фекаліях здорової великої рогатої худоби в 19–37% випадків виявляли *Campylobacter spp.* Шлунково-кишковий кампілобактеріоз здебільшого самообмежений у ссавців; смертність у птиці в разі дії високопатогенних ізолятів може досягати 32%. Дорослі вівці й велика рогата худоба страждають від абортів і безпліддя. Захворюваність під час спалахів у овець може досягати 90% але зазвичай становить близько 5–50% (CFSPH, 2013).

Хоча люди будь-якого віку і статі можуть захворіти на кампілобактеріоз, найбільша захворюваність припадає на маленьких дітей віком до 5 років, а менша – на молодих людей віком від 20 до 29 років. Високому ризику піддаються особи, які часто контактують з тваринами (Bauerfeind R. et al., 2015).

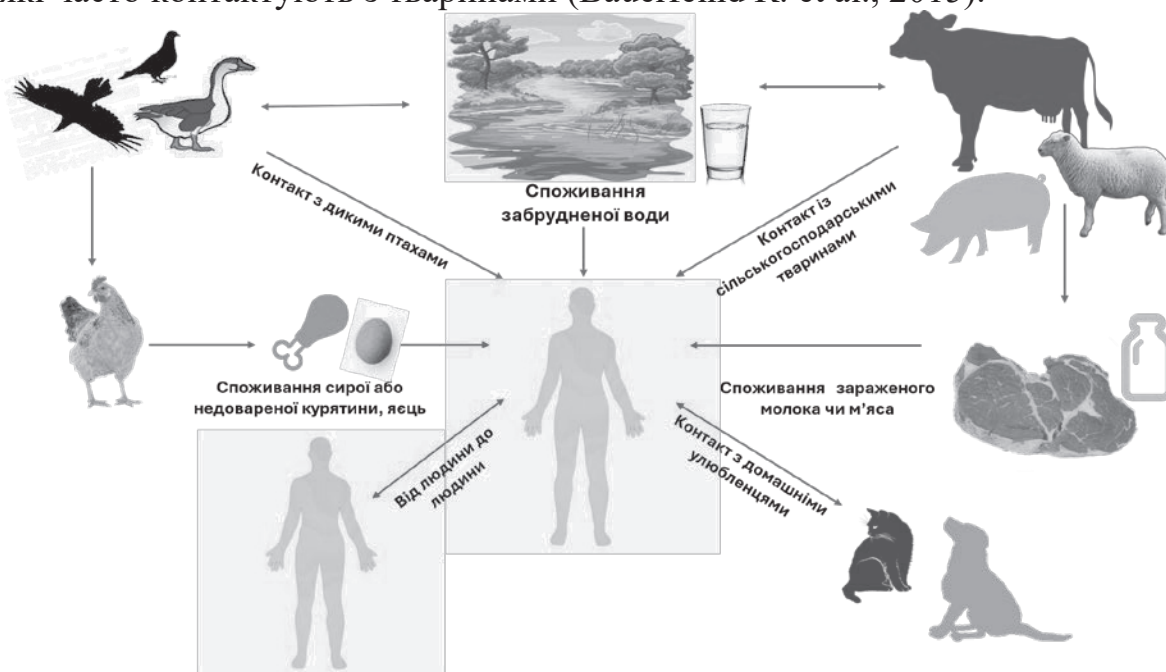


Рис. 5 – Шляхи передачі збудника кампілобактеріозу.

Зараження людини відбувається переважно через вживання зараженої їжі (аліментарний шлях), тобто сирі або недовареної птиці, свинини чи молока. Передача людині також зазвичай відбувається через фекальне забруднення харчових продуктів від тварин або птахів, під час забою/переробки харчових продуктів/пост-переробки. Збудник також може передаватися від людини до людини шляхом перехресного забруднення фекально-оральним шляхом. Оскільки мінімальна інфекційна доза становить приблизно 500 бактерій, розмноження *C. jejuni* в таких продуктах харчування не є обов'язковим для того, щоб спричинити інфекцію. Важливими факторами ризику інфікування є вживання недовареного м'яса та м'ясних продуктів, непастеризованого молока та молочних продуктів, забрудненої питної води та/або прямий контакт із сільськогосподарськими

тваринами та птахами. Крім того, щури, миші, дикі птахи, комахи та кімнатні мухи можуть виступати в ролі переносника або носія збудника, і таким чином забруднювати продукти харчування, сільськогосподарських тварин/птахів, посуд, обладнання та інші предмети. Зараження можливе через забруднену питну або поверхневу воду, вологий ґрунт, контакт з тваринами або відбувається передача безпосередньо від людини до людини. Шляхи передачі збудника кампілобактеріозу показані на рис. 5 (Bauerfeind R. et al., 2015).

Campylobacter jejuni та *C. coli* передаються переважно фекально-оральним шляхом. Забруднене або недоварене м'ясо птиці та інше м'ясо є факторами передачі збудника інфекції м'ясоїдним тваринам (собаки, коти, норки тощо). *C. jejuni* також може бути присутнім у піхві, виділеннях, абортіваних плодах та плодових оболонках абортіваних овець. Дикі гризуни і комахи, такі як кімнатні мухи, можуть бути механічними переносниками збудника (CFSPH, 2013; Tsarenko T., Korniienko L., 2021).

Campylobacter fetus subsp. fetus передається аліментарно у великої рогатої худоби, овець і кіз. Тварини можуть заразитись через контакт з забрудненими фекаліями, вагінальними виділеннями, абортіваними плодами та плодовими оболонками. *Campylobacter fetus subsp. fetus* і *C. fetus subsp. venerealis* також передаються у великої рогатої худоби статевим шляхом. Генітальні інфекції *C. fetus* можуть поширюватися через такі фактори передачі, як сперма, заражені інструменти, підстилка. Бугаї-плідники можуть передавати *C. fetus* вже через кілька годин після статевого контакту із зараженою коровою; деякі бугаї-плідники можуть стати постійними носіями збудника. Корови після статевого контакту з інфікованими бугаями, також стають носіями на багато років (CFSPH, 2013).

Людина заражається здебільшого після проковтування зараженого або недостатньо обробленого м'яса (особливо птиці), сирого молока або інших молочних продуктів та інших забруднених продуктів (недостатньо вимиті овочі). Забруднена вода є ще одним фактором передачі інфекції. *Campylobacter spp.* також передається людям через контакт із зараженими домашніми тваринами чи худобою. Крім того, *Campylobacter spp.* може передаватися від людини до людини (безпосередньо або непрямо – фекально-оральним шляхом). Останнє відбувається часто у дитячих садках, коли є діти з діареєю, спричиненою цим збудником. *C. jejuni* може виділятися з калом протягом 2–7 тижнів, якщо не проводиться лікування інфекції; однак люди рідко стають хронічними переносниками збудника. У гомосексуальних чоловіків зростає ризик зараження атиповими видами *Campylobacter* (CFSPH, 2013).

Таким чином, глобальне поширення *Campylobacter spp.* пояснюється його здатністю колонізувати та бути частиною комменсальної флори широкого спектру видів, включаючи птицю, свиней та велику рогату худобу (Bedi J.S. et al., 2022).

Патогенез. Після потрапляння збудника в організм людини, *C. jejuni* колонізує нижній відділ шлунково-кишкового тракту (тобто клубову та товсті кишки) і часто не викликає жодних симптомів. Тяжкість інфекції залежить від таких факторів, як імунний статус господаря, бактеріальне навантаження, вірулентність штаму *Campylobacter* тощо. У більшості випадків кампілобактеріоз проявляється у вигляді легкого самообмежувального гастроентериту, що

характеризується гарячкою, блюваннями і головним болем, іноді супроводжується сильним болем у животі, водянистою або кривавою діареєю. Однак нещодавно було виявлено, що кампілобактерний ентерит є важливим фактором ризику розвитку синдрому запалення кишечника (Axelrad J.E., Sauk J.S., 2020). У деяких людей інфекція може призвести до серйозних захворювань, включаючи імунореактивні ускладнення, такі як ГБС та МФС, хронічна і потенційно смертельна форма паралічу. ГБС – це рідкісне аутоімунне захворювання, що характеризується демієлінізацією рухових і чутливих нервів або погіршення максональних нервів периферійної нервової системи. Повідомляється, що “ГБС став переважною причиною гострого млявого паралічу з моменту майже повної ліквідації поліомієліту у світі”. Аксональна дегенерація у пацієнтів з ГБС, як повідомляється, пов’язана з молекулярною мімікрією між гангліозидами GM_1 і GD_1 нейронів людини та ліпоолігосахаридами *C. jejuni* (Yuki N. et al., 2004).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період кампілобактерної інфекції в тварин загалом короткий. Ознаки ентериту з’являються протягом 3 діб у гнотобіотичних цуценят і швидко у курчат.

Значна кількість клінічно здорових тварин можуть бути безсимптомними носіями *Campylobacter spp.* *Campylobacter spp.* також спричинюють ентерит, аборти і безпліддя у різних видів. *C. jejuni*, та інколи *C. coli* є причиною ентериту у собак, котів, телят, овець, норок, тхорів, свійської птиці, свиней та деяких видів лабораторних тварин. Клінічні ознаки за перебігом можуть бути тяжчими у молодих тварин, таких як кошенята, цуценята або телята. У собак за прояву хвороби виявляють діарею, зниження апетиту, блювання, іноді гарячку. Кал зазвичай водянистий або з прожилками жовчі, зі слизом, і, іноді кров’ю. Клінічний перебіг зазвичай триває від 3 до 7 днів, але у деяких тварин може проявлятися періодична діарея протягом тижнів і місяців. Телята зазвичай мають густу слизову діарею, з наявністю кров’яних згустків, іноді з проявом гарячки. Слизова, водяниста та іноді, кривава діарея спостерігається у кішок, приматів, норок, тхорів, хом’яків, морських свинок, мишей і шурів. Особливо високий показник колонізації організму має свійська птиця, хоча у більшості особин не розвиваються клінічні ознаки захворювання.

Повідомляється, що у пташенят, які щойно вийшли з яєць та пташенят, віком до кількох тижнів можуть розвиватися ознаки гострого ентериту з діареєю та смертю. *C. jejuni* виділяли від страусів, хворих на ентерит і частина молодих особин гинули. У великої рогатої худоби *C. fetus subsp. venerealis* і *C. fetus subsp. fetus* можуть спричинювати генітальний кампілобактеріоз великої рогатої худоби. Хвороба в останніх характеризується безпліддям, ранньою загибеллю ембріона і тривалим сезоном отелення. Аборти є нечастими, але іноді їх реєструють. У інфікованих корів може розвинути слизово-гнійний ендометрит, але зазвичай вони не реєструють системних ознак. У бугаїв-плідників хвороба перебігає безсимптомно. *C. jejuni* останнім часом став основною причиною абортів овець у США; *C. fetus subsp. fetus* також спричинює пізні аборти, мертвонародження та слабкість ягнят у цього виду. Інфекції у овець іноді супроводжуються метритом і нечасто смертю. Тварини, які одужали, мають імунітет до повторного зараження. Вівці можуть постійно інфікуватися і виділяють бактерії з калом. *Campylobacter*

spp. також може спричинювати аборти у кіз. Є докази репродуктивних ознак в інших жуйних, хоча це, ймовірно, ускладнюється відсутністю тестування та звітування щодо цих видів. *Campylobacter fetus* підвид *venerealis* виділено з цервікальних проб у безплідних верблюдів. *Campylobacter*-асоційований аборт (*C. fetus subsp. fetus*) був описаний у альпак (*Vicugna pacos*), які утримувались з вівцями. Також відомо, що *C. jejuni* спричинює аборти у великої рогатої худоби й овець.

Інші види *Campylobacter* також можуть спричинювати захворювання, але мають другорядне значення для домашніх тварин. Це види *C. lari*, *C. hyointestinalis*, *C. helveticus* і *C. upsaliensis*, які були пов'язані з гастроентеритом у тварин. *Campylobacter* також є етіологічним фактором проліферативного ілеїту хом'яків, свиней і проліферативного коліту у тхорів (CFSPH, 2013).

Загалом потрапляння в організм лише кількох сотень клітин (500–800 КУО) може бути достатнім для того, щоб спричинити захворювання. У людини інкубаційний період гастроентериту *C. jejuni* становить від 1 до 10 днів, переважно 2–5 днів. Інкубаційний період інфекцій, спричинених *C. fetus* становить зазвичай 3–5 днів. *C. jejuni* здебільшого спричинює гострий ентерит. Характерними симптомами є підвищення температури до 40°C, остуда, головний біль, біль у м'язах, нудота та слабкість. Абдомінальні симптоми можуть призвести до лапаротомії або апендектомії. Через 2 дні після появи симптомів з'являється діарея з випорожненнями м'якої, згодом рідкої або водянистої консистенції з гнильним запахом. Спостерігається нудота, блювання, головний біль та біль у м'язах. Інфекції особливо поширені у людей з імунodefіцитом. Ускладнення не поширені; однак ендокардит, реактивний артрит, іноді гемолітико-уремічний синдром і септицемія спостерігаються. Починаючи з 2–3-го дня, випорожнення можуть містити кров, жовч, гній або слиз. Можливі колікоподібні болі в животі та блювання, а також коліт і проктит, а температура може досягати 40° С.

Рентгенологічно спостерігається кронаподібний термінальний ілеїт. Повідомлялося про окремі випадки менінгіту, перитоніту, інфекції сечовивідних шляхів та септицемії, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Прогноз сприятливий, летальні випадки трапляються нечасто. Рецидиви (від 5 до 10% нелікованих випадків), однак, реєструються часто, як під час інших діарейних захворювань.

Рідкісні ускладнення включають менінгіт, рецидивний коліт, постінфекційний синдром подразненого кишечника, гострий холецистит і синдром Гілліана-Барре (гострий перебіг, швидко прогресуюча імуніопосередкована полінейропатія, що виникає приблизно у 30% випадків). Були випадки абортів, у людей спричинених *C. jejuni*, але спостерігається це вкрай нечасто. *C. jejuni* також може спричинювати бактеріємію, особливо у людей з ослабленим імунітетом. Протягом 1–5 тижнів після ентериту можуть виникнути симптоми реактивного артрити. Від 20 до 40% усіх випадків синдрому Гілліана-Барре та його варіанту Міллера-Фішера, що проявляються гострим перебігом, часто супроводжуються тяжкою полірадикулопатією (часто це відбувається протягом 1–3 тижнів після попереднього інфікування *C. jejuni*). Певні серовари *C. jejuni*, зокрема O₁₉ та O₄₁, мають олігосахариди, що містять нейрамінову кислоту в

зовнішніх полісахаридах ядра, які ідентичні термінальним олігосахаридам, присутнім у складних гангліозидах периферійної нервової тканини. Антитіла, індуковані *C. jejuni*, ймовірно, перехресно реагують з нервовими рецепторами та індукують антитіло-опосередковану демієлінізацію та аксональну дегенерацію.

C. fetus. *C. fetus subsp. fetus* є умовно-патогенним мікроорганізмом людини і переважно спричинює системні інфекції, септицемію у пацієнтів з ослабленим імунітетом, діабетом, захворюваннями печінки або пухлинами. Інфекції, як правило, виникають у людей з такими виснажливими захворюваннями, як ВІЛ/СНІД, діабет, рак або цироз печінки. Кишкові симптоми можуть бути слабкими. Спостерігають ендovasкулярні інфекції, септичні артрити, ендо- або перикардити, целюліти, перитоніти та менінгіти. Під час вагітності також повідомлялося про аборти та передчасні перейми, а також неонатальну септицемію та менінгіт. Гарячка – це лише послідовна ознака, але більш постійні ознаки біль у животі, спленомегалія та гепатомегалія. Спостерігається підгострий ендокардит, септичний артрит, менінгіт або гарячка. Ускладнення проявляються у вигляді ендокардиту, перикардиту, пневмонії, тромбофлебіту, перитоніту або менінгоенцефаліту. *C. fetus* нечасто може спричинювати передчасні пологи у вагітних і неонатальний сепсис.

Інші зоонозні *Campylobacter spp.* також спричинюють захворювання в людей. *C. lari* був виділений у дітей з легкою діареєю. *C. upsaliensis* вважається новою формою збудника діареї, а також може спричинювати більш серйозне захворювання. Бактеріємія й інші клінічні ознаки (часто в осіб з ослабленим імунітетом) можуть бути спричинені *C. hyointestinalis*. *C. fetus subsp. Testudinum subsp. nov.*, який асоціюється з рептиліями (CFSPH, 2013).

У тварин носійство кампілобактерій часто є непомітним. Проте в частини молодих тварин може спостерігатися діарея. У великої рогатої худоби, овець, кіз, свиней, собак, тхорів і норок *C. jejuni* (у свиней також *C. coli*) може спричинювати спорадичні аборти. Мастит у великої рогатої худоби зустрічається нечасто. У деяких птахів спостерігався гепатит (“пташиний вібриозний гепатит”). *C. fetus subsp. fetus* є комменсалом у кишечнику овець та великої рогатої худоби. *C. fetus subsp. venerealis* спричинює у великої рогатої худоби венеричний кампілобактеріоз (ензоотичний аборт) та безпліддя (CFSPH, 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Патолого-анатомічні зміни. У собак під час розтину виявляють, що товста кишка часто застійна та набрякла. В телят, ураження можуть включати легкий або тяжкий геморагічний коліт і набряк мезентеріальних лімфовузлів. У курчат виявляють розтягнення тонкої кишки, дисеміноване геморагічне запалення, ентерит і вогнищевий гепатит. У абортів корів спостерігаємо ураження характерні для бронхопневмонії, легкого фібринозного плевриту або перитоніту. Плацентит зазвичай помірний; сім'ядолі можуть бути геморагічними і міжсім'ядольні ділянки набряклі. У овець плід здебільшого піддається аутолізу в разі аборту спричиненого *C. fetus*. У печінці іноді можна виявити помаранчеві/жовті некротичні вогнища, розміром 1–2 см (CFSPH, 2013).

Діагностика. Для виділення та ідентифікації мікроорганізму зразки фекалій можуть бути зібрані у підозрілих осіб і повинні транспортуватися в транспортному середовищі Кері-Блера. Кампілобактерії можуть проходити через

0,45 мкм ацетатну целюлозну мембрану, в той час як більшість інших представників фекальної флори не проходять, тому ця характеристика може бути використана для фільтрації мікроорганізму зі зразка.

Посів на середовища здійснюють, використовуючи свіжий матеріал, оптимальними зразками якого є рідкі випорожнення або ректальні мазки. У разі недіагностованої гарячки або септицемії, за наявності попередніх кишкових симптомів, слід провести посів крові на поживні середовища.

Селективні бульйони, включаючи бульйон Болтона (BB), бульйон для збагачення кампілобактерій (CEB) і бульйон Престона (PB), можуть бути використані для збагачення зразків. Здебільшого використовуються такі селективні середовища, як середовище Скірроу, середовище Бутцлера, середовище Кампі-БАП і вугільне середовище з дезоксихолатом цефоперазону (CCDA). Всі ці поживні середовища повинні бути збагачені овечою або кінською кров'ю і доповнені антибіотиками для пригнічення нормальної кишкової мікрофлори. *Campylobacter spp.* вважаються мікроаерофільними, оскільки для оптимального росту їм потрібна атмосфера з концентрацією кисню 5–10%. Після інкубації культур у відповідних умовах (температура 42°C, час 24–48 годин), слід запідозрити наявність збудника через появу мукоїдних або вологих колоній і підтвердити біохімічними (позитивними на оксидазу і каталазу) або молекулярними методами.

Для епідеміологічних досліджень та розслідувань спалахів у людей існує багато інструментів молекулярного типування, таких як ПЛР, випадкова ампліфікація поліморфної ДНК (RAPD), мультилокусне типування послідовностей (MLST) та гель-електрофорез в імпульсному полі (PFGE). Секвенування генів (наприклад, 16S рРНК, багатолокусний тип послідовності тощо) також використовується для епідеміологічного типування та ідентифікації (Bedi J.S. et al., 2022).

Для різних видів тварин також були розроблені різні варіанти ПЛР. Результати серологічних тестів не є достовірними, оскільки існує понад 50 різних сероварів *C. jejuni*. У кращому випадку ці тести можуть бути корисними в епідеміологічних цілях. У пацієнтів з ентеритом, спричиненим *C. jejuni*, можуть бути хибнопозитивні результати з *Legionella pneumophila* (антигенний збіг або перехрест). У тварин діагноз ставлять за допомогою посіву з калу, молока або матеріалу після аборту (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Кампілобактеріальний ентерит диференціюють від інфекцій, спричинених *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* та *Clostridium difficile*, лише за клінічними симптомами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. В тварин антибіотики можуть бути корисними під час деяких важких випадків ентериту. Зазвичай за кампілобактеріозу призначають макроліди і фторхінолони; однак нині й до цих препаратів у збудника спостерігають певну стійкість. Профілактичне санування здорових тварин не рекомендується з кількох причин: є висока ймовірність повторного зараження, і відсутні докази того, що лікування ефективне. Лікування антибіотиками не може повністю запобігти виділенню збудника тваринами-носіями, хоча це може запобігти абортам у овець під час гострих спалахів у господарствах. Бугаїв-плідників з генітальним

кампілобактеріозом іноді лікують, корів зазвичай ні, через практичні міркування. Останніх вибраковують (CFSPH, 2013).

В людини першочергове значення має відновлення водного балансу та застосування електролітів. Антибіотики слід застосовувати лише за наявності тривалої діареї (>1 тижня), високої температури або ознак септицемії. Рекомендовано азитроміцин 500 мг (дітям 10 мг/кг)/добу п/о протягом 3 днів або ципрофлуксацин (адже виявляють до 30% резистентних штамів) 2×500 мг/добу п/о протягом 5–7 днів. Інфекції, спричинені в плодів, лікують гентаміцином в дозі 5–7 мг/кг/добу в/м або в/в, або амінопеніциліном 4×25 мг/кг/добу в/в, або іміпенемом 4×500 мг/добу в/в у пацієнтів з нормальним імунітетом протягом двох тижнів, а у пацієнтів з ослабленим імунітетом – протягом 4 тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015). Стійкість до антибіотиків є значною проблемою для лікування кампілобактерних інфекцій у людей; адже часто саме у тварин (під час застосування антибіотиків) виникає мультирезистентність. У всьому світі опірність до фторхінолонів (наприклад, ципрофлуксацину) і тетрацикліну є найбільш поширеними. У 2011 році майже 25% протестованих ізолятів кампілобактерій у США були стійкими до ципрофлуксацину (CFSPH, 2013).

Профілактика. Обробка, приготування та споживання їжі є фактором ризику кампілобактеріозу для людей. Люди, які готують їжу, повинні часто мити руки та зберігати чисті стільниці, обробні дошки та посуд. Всі види м'яса мають надійно проварюватись або смажитись, потрібно уникати вживання непастеризованого молока, а також дотримуватись належної гігієни питної води. Хворих тварин, включно з цуценятами, кошенятами або худобою, слід тримати подалі від дітей. Під час контакту з тваринами слід дотримуватися загальних правил гігієни, тобто негайно мити руки з милом і проводити дезінфекцію, особливо якщо тварини страждають від діареї. Людям з ослабленим імунітетом, включаючи вагітних жінок, слід уникати контактів із молодими тваринами та будь-яких контактів із фекаліями тварин (CFSPH, 2013).

Campylobacter spp. вважаються чутливими до умов навколишнього середовища, висушування, заморожування, впливу кисню тощо. Однак ці організми можуть бути стійкими завдяки своїй здатності досягати стану *VBNC* та утворення біоплівки. Крім того, геном кампілобактерій має високу пластичність що дозволяє їм секретувати позаклітинні білки, пов'язані зі стресостійкістю (Murphy C. et al., 2003). Бройлери часто є джерелами збудника інфекції *Campylobacter* для людини. Однак, оскільки ці бактерії є убіквітарними (повсюдними), важко запобігти колонізації та зараженню птахів. Як правило, впровадження суворого біозахисту на бройлерних фермах є обов'язковим й воно дещо запобігає контамінації. Поверхня туш бройлерів під час їхнього забою також може бути контамінована в процесі забою. Вакцин проти кампілобактеріозного ентериту не розроблено, однак є препарати для профілактики генітального кампілобактеріозу великої рогатої худоби і овець. В цьому разі вакциновані корови можуть залишатися носіями збудника після щеплення. Штучне запліднення дозволяє профілакувати кампілобактеріоз у великої рогатої худоби (CFSPH, 2013).

Таким чином, м'ясо птиці залишається основним джерелом кампілобактеріозу людини, тому контроль перехресного забруднення в ланцюгу

виробництва м'яса птиці має бути основним напрямком для зменшення захворюваності людей. Важливо звести до мінімуму забруднення птахофабрик дикими та домашніми тваринами. Встановлення гігієнічних бар'єрів та впровадження суворих протоколів біозахисту на фермах, включаючи суворі гігієнічні процедури, такі як миття та дезінфекція рук, контроль за входом відвідувачів, зміна взуття тощо, можуть бути ефективними у зменшенні потрапляння патогенів на ферму.

Необхідно вживати адекватних запобіжних заходів на стадії забою, оскільки розрив або витікання кишкового вмісту може збільшити ймовірність зараження туш та середовища переробки. Крім того, інші майбутні заходи контролю, такі як використання пребіотиків, пробіотиків, бактеріоцинів, бактеріофагів, кормових і водних добавок, а також розробка відповідних вакцин-кандидатів, можуть зменшити колонізацію організму в пташиних стадах (Soro A.B. et al., 2020; Dai L. et al., 2020; Khan S. et al., 2020; Abd El-Hack et al., 2021; Erega A et al., 2021). Оскільки *Campylobacter spp.* чутливий до високих температур, в домашніх умовах і на підприємствах громадського харчування температура і час приготування мають бути достатніми для знищення мікроорганізму, за умови, що критична контрольна точка (ККТ) не порушується внаслідок подальшого перехресного забруднення (наприклад, з робочих поверхонь та забрудненого посуду). Миття поверхонь в харчовій промисловості гарячою водою з гіпохлоритом може значно знизити рівень забруднення. На рівні споживача профілактичні заходи щодо перехресного забруднення важливі для готових до вживання продуктів та інших харчових продуктів, які не потребують термічної обробки перед споживанням (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Основною причиною кампілобактеріозу людини у всьому світі є курячі продукти. Разом із зростанням захворювань, пов'язаних із *Campylobacter*, розповсюдженість резистентних до антибіотиків *Campylobacter spp.* також стає більш глобальною. Тому вкрай важливо розробляти інноваційні природні антимікробні методи санування разом із відповідними методами біозахисту та гігієни на рівні ферми, щоб запобігти колонізації *Campylobacter* на комерційних птахофермах, що згодом може бути основною причиною захворювань людей. Деякі кормові добавки та імунізація необхідні для того, щоб впливати на вірулентність *Campylobacter* і його можливість виживання, пов'язану з мікробним патогенезом. Ризики кампілобактеріозу можуть бути знижені завдяки впровадженню правил *НАССР*, інспекції курячого м'яса, контролю за виконанням групами зацікавлених сторін і навчанням відповідальних осіб, які працюють з продуктами харчування. Цілком можливо, що поєднання цих профілактичних заходів призведе до успіху поставленої мети й зупинить поширення інфекції *Campylobacter* у харчовому ланцюзі та зменшить пов'язані з цим ризики для здоров'я людини (El-Saadony M.T. et al., 2023).

КЛОСТРИДІОЗИ

ПРАВЕЦЬ

Правець є зоонозом, який характеризується спастичним паралічем і має глобальне поширення серед людей і тварин. Правець є прикладом сапрозоонозу (сапрозоонози – це зоонози, які передаються через резервуар нетваринного походження, наприклад, рослину, або через абіотичне середовище, наприклад, воду чи ґрунт) (Poroff M.R., 2020). Професійний ризик це захворювання становить для фермерів, ветеринарів та працівників зоопарків, які контактують із забрудненим ґрунтом або фекаліями тварин.

Історична довідка. Хвороба у тварин була відома вже у 2–3 тис. до н.е. Гіппократ (IV ст. до н.е.) описав правець у людини і звернув увагу на характерну клінічну ознаку – ригідність м'язів (грец. *tetanus* – затвердіння, лат. – напруга). М.Д. Монастирський (1883) відкрив збудника, виділивши його з рани хворої на правець людини. А. Nicolaier (1884) у процесі вивчення патогенної ґрунтової мікрофлори шляхом підшкірного введення лабораторним тваринам садового ґрунту докладно описав це захворювання у заражених таким чином тварин. У ході проведення мікроскопії виділень з місць ін'єкцій захворілих тварин у багатьох випадках він виявляв характерного мікроба. Введення матеріалу, що містив цього мікроба, здоровим тваринам спричинювало захворювання на правець. Однак вченому не вдалося ізолювати чисту культуру збудника. Чисту культуру збудника правця і його токсин вперше отримав S. Kitasato в 1889 р. Фабер у 1890 р. також виявив токсин; Behring, Knorr і Kitasato (1896) отримали антитоксичну сироватку, а G. Ramon (1923–1927) вперше виготовив анатоксин.

Характеристика збудника. Збудником правця є *Clostridium tetani*. Це грампозитивна, облігатно анаеробна, спороутвірна сапрофітна бактерія (0,3–0,6 мкм завширшки та 3–12 мкм завдовжки). Забарвлення за Грамом характерне для молодих культур, але *C. tetani* може втратити забарвлення за Грамом у культурах старше 24 год. Палички розміщені окремо або у вигляді коротких ланцюжків. Збудник рухомий. Рух здійснюється значною кількістю (до 20 і більше) перетрихально розміщених довгих джгутиків. Однак деякі штами не мають джгутиків і не рухаються. У старих культурах переважають клітини без джгутиків. Капсул не утворює, суворий анаероб. За Грамом забарвлюється позитивно, у старих культурах частина клітин може мати грамнегативне забарвлення. Спори не фарбуються простими методами. Для пофарбування їх необхідно попередньо обробляти соляною кислотою або ж фарбувати за методом Циля або іншими спеціальними методами. Через 2–3 доби культивування утворюються субтермінально розміщені круглі спори розміром 0,5 x 3,0 мкм, які надають мікробу вигляд барабанної палички (така ознака не визначає повну ідентифікацію цього збудника, тому що аналогічну форму мають псевдоправцеві бактерії *Clostridium tetanomorphum*, *Clostridium tetanoides*). На рідкому поживному середовищі спори з'являються через 2–3 доби вирощування, згодом, у процесі старіння, відбувається лізис клітин і в культурі залишаються лише спори.

За культивування в анаеробних умовах рухливі штами розповсюджуються по всій поверхні агару, утворюючи прозору плівку. Окремі колонії (2–5 мм) можна отримати із середовища, що містить 3–4% агару. На кров'яному агарі

колонії злегка підняті, напівпрозорі сірі з нерівними шорсткими краями та оточені вузькою зоною гемолізу. *C. tetani* досить добре росте на звичайних середовищах, що містять пептони або тканинні екстракти (Smith L.D.S., 1975; Korniienko L. et al., 2009).

Clostridium tetani добре росте у присутності редуруючих речовин або бактерій, які розщеплюють кисень. На поверхні МПА або МПЖ збудник правця росте за позитивного тиску 4–5 мм рт.ст. Для видалення кисню середовище піддають кип'ятінню і швидкому охолодженню. На агарових пластинках з кров'ю вівці і декстрозою через 6 днів виростають дрібні, круглі, частково розпушені, безбарвні, врослі у поживне середовище колонії, оточені зоною гемолізу. За посіву на середовище Кітта-Тароцці (оптимальна pH 6,8–7,4, температура інкубування посівів 35–37°C; за 45°C збудник не росте), через 24 год інкубації за 37°C правцева культура спричиняє інтенсивне помутніння бульйону, у цьому разі чути запах паленого рогу, газоутворення слабке. Через 48–72 год середовище просвітлюється з випадінням осаду. На поверхні щільних середовищ росте повільно, на другу–четверту добу росту з'являються круглі, діаметром 4–6 мм, плоскі, прозорі або злегка сіруваті з матовою поверхнею колонії з нерівними кінцями. У високому стовпчику агару збудник правця на перший–другий день утворює дрібні колонії на кшталт грудочок вати (*S*-форма) або у вигляді сочевиці (*R*-форма). Для вирощування на синтетичних середовищах у них необхідна присутність трьох вітамінів (тіаміну, рибофлавіну, нікотинової кислоти) і набору амінокислот (тирозину, лейцину, триптофану, гістидину тощо).

Мікроб не ферментує вуглеводи (окремі штами здатні розкласти глюкозу), не змінює лакмусове молоко, але утворює сірководень та індол, редукує нітрати. Між 3–20-м днями інкубації *Clostridium tetani* утворює нейротоксин (тетаноспазмін), гемотоксин (тетанолізін), протеазу, фібринолізин і рибонуклеазу. В патогенезі захворювання найбільше значення має тетаноспазмін, який у чистому вигляді вбиває морських свинок у дозі 9×10^{-11} г на тварину, і є провідним летальним фактором, що діє на нервову систему тварин та людини й спричинює тонічне скорочення поперечносмугастих м'язів. Тетаноспазмін з'являється в культуральній рідині на другу добу вирощування і досягає максимальної активності до п'ятого–сьомого днів вирощування. Потім починається поступове руйнування й зниження активності під впливом окиснювачів і тепла. Синтез цього токсину відбувається всередині бактеріальних клітин і з них надходить у середовище шляхом дифузії через оболонку або ж вивільняється під час лізису клітин. На відміну від тетаноспазміну тетанолізін секретується мікробною клітиною у процесі активного росту; як правило, його максимальне накопичення в культуральній рідині середовища спостерігається через 20–30 год росту. Біологічна дія тетаногемолізіну ґрунтується на руйнуванні еритроцитів крові. За внутрішньовенного введення мишам очищеного від тетаноспазміну тетаногемолізіну вони гинуть від лізису еритроцитів. У патогенезі правцю тетаногемолізін не відіграє суттєвої ролі.

Серологічно (РА) розрізняють 10 типоспецифічних джгутикових *H*-антигенів (I–X). Антитоксична сироватка однаково нейтралізує токсини всіх типів. Для біологічної проби використовують білих мишей і морських свинок (чутливі й кролі).

C. tetani часто виявляється у зразках ґрунту з усіх частин світу. Її можна виявити в кишечнику тварин, але вона не становить значну частину нормальної травної флори. *Clostridium tetani* виробляє один з найотруйніших бактеріальних токсинів – правцевий нейротоксин. Спори мають характерну форму, яку зазвичай називають “барабанною паличкою”. За *pH* 7 або вище та за температури близько 37°C споруляція починається протягом 24 год культивування і зазвичай триває 4–12 д. Спороутворення не відбувається за температури вище 41°C і відбувається повільно за *pH* <6. Спороутворення залежить від складу культурального середовища. Спорова форма збудника зазвичай витримує помірне нагрівання (75–80°C протягом 10 хвилин), але руйнуються протягом 1 години за 100°C (Smith L.D.S., 1975; Bytchenko B., 1981; Popoff M.R., 2020).

Як уже зазначалось, *C. tetani* виробляє нейротоксин, *TeNT*, і гемолізін під назвою тетанолізін. Тетанолізін є токсином, який належить до сімейства холестеринзалежних цитолізинів (*CDC*), прототипом якого є перфринголізин з *C. perfringens*. *CDC* утворюють великі пори на поверхні мембрани клітин-мішеней, що призводить до олігомеризації 40–70 мономерів токсинів і пошкодження мембрани. Тетанолізін може сприяти локальній колонізації тканин і стійкості до макрофагів (Wright G. P., 1955; Keyel P.A. et al., 2011).

TeNT синтезується як одноланцюговий білок 150 кДа, який є малоактивним. Токсин протеолітично активується у позабактеріальному середовищі або кlostридіальними протеазами, або екзогенними протеазами господаря. Протеолітичне розщеплення відбувається на одній третині *N*-кінця молекули. Активний *TeNT* складається з легкого ланцюга (*L*; *N*-кінець ~50 kDa) і важкого ланцюга (*H*; *C*-кінець ~100 kDa). Ланцюги *L* і *H* з'єднані дисульфідним містком. Структура *TeNT* подібна до структури ботулінічного нейротоксину (*BoNT*) типу *E*. Структури *BoNTs* і *TeNT* мають 3 окремі домени: 1) *L*-ланцюг, що містить α -спіралі та β -ланцюги та включає каталітичний цинкзв'язувальний мотив; 2) *N*-кінцева частина ланцюга *H* (*HN*), що утворює 2 надзвичайно довгі та закручені α -спіралі; і 3) *C*-кінцева частина ланцюга *H* (*HC*), що складається з 2 окремих субдоменив (*HCN* і *HCC*). Ділянка *HC* бере участь у розпізнаванні мембранного рецептора та інтерналізації токсину в клітину. Подібно до *BoNT/E*, домени *L*-ланцюга та *HC* розташовані з одного боку від домену транслокації (*HN*) (Masuyer G. et al., 2017).

Стійкість. Вегетативна форма збудників правця малостійка до впливу факторів довкілля. Стійкість спор надзвичайно висока. У висушених пробах вони виживають понад 10 р.; у запаєних пробірках, що зберігаються в темному місці за кімнатної температури – 30 р. Нагрівання до 100°C вбиває їх лише через 1–3 год, за 115°C в сухому стані руйнуються через 20 хв, 5% розчин фенолу вбиває збудника лише через 10–12 год, 10% хлорне вапно і настоянка йоду – за 10 хв, 5% розчин формаліну – лише через 24 год. Тетаноспазмін є протейном, ось чому він термолабільний: за 68°C інактивується через 5 хв, під впливом 3% формальдегіду перетворюється в токсод. Для знищення спор збудника правця у тваринницьких приміщеннях рекомендується після механічного очищення змивати забруднення з поверхонь 1% розчином їдкого натрію, підігрітим до 70–80°C, потім провести ретельну дезінфекцію 5% розчином їдкого натрію з наступною (через 3–6–24 год) повторною дезінфекцією лужним розчином формальдегіду (3% розчин

формальдегіду і 2% розчин їдкого натрію); наприкінці, через 24 год, провести дезінфекцію розчином хлорного вапна, що містить 5% активного хлору (Korniienko L. et al., 2009).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. *Clostridium tetani* має широке розповсюдження у природі і є сапрофітом. Здебільшого (60% досліджених проб) збудника виявляють у кишечнику здорових тварин і птахів. Значною мірою контамінований ним і ґрунт, де він за певних умов розмножується (Korniienko L. et al., 2009).

Інфікування та клінічні ознаки часто є наслідком забруднення рани спорами *C. tetani*, які присутні в навколишньому середовищі незалежно від географічного розташування. Різні поверхні та об'єкти, забруднені частинками ґрунту, пилом або фекаліями, можуть містити *C. tetani*. *C. tetani* показує більшу присутність у теплих вологих регіонах, причому захворюваність на правець найвища в Західній і Центральній Африці, Південно-Східній Азії, Індії, на островах Тихого океану та на півдні Сполучених Штатів. У прохолодніших регіонах світу (наприклад, Канаді, Норвегії, Англії, Фінляндії, Швеції та інших) поширеність *C. tetani* нижча (Smith L.D.S., 1975; Poroff M.R., 2020).

Спори правця потрапляють в організм через рани, забруднені ґрунтом, вуличним пилом або фекаліями, можливий також ін'єкційний шлях.

Інфікування бактеріями правцю в людини може відбуватись через розриви шкіри, які спричинені поверхневими ранами (коли зішкрібають лише верхній шар шкіри), хірургічними процедурами, укусами комах, зубними інфекціями, складними переломами (відкриті переломи кісток), хронічними виразками та інфекціями, внутрішньовенним вживанням наркотиків, внутрішньом'язовими ін'єкціями (уколи в м'язи) (CDC, 2022).

Всі види тварин сприйнятливі до правця, але існує значна варіабельність сприйнятливості між видами. Найбільш сприйнятливими видами є коні, морські свинки, мавпи, вівці, миші та кози, тоді як м'ясоїдні тварини, такі як коти і собаки, менш вразливі, а птахи вважаються стійкими. На відміну від овець і кіз, велика рогата худоба досить стійка до правця (Bedi J.S. et al., 2022). Так, за природних умов на правець здебільшого хворіють однокопиті (коні, мули, осли) і вівці, значно рідше – велика рогата худоба, кози, свині. М'ясоїдні, собаки і коти уражуються як виняток. У птахів природне захворювання практично не спостерігається. Молоді тварини більш сприйнятливі до захворювання, ніж дорослі. У ягнят і лошат можливе зараження через пуповину. Поросята і баранчики часто хворіють після кастрації, проведеної в антисанітарних умовах. За чутливістю до правцевого токсину на першому місці стоїть людина і кінь (далі мули та осли). Якщо прийняти чутливість миші (з розрахунку на масу тіла) за одиницю, то морська свинка більш чутлива за мишу в 6 разів, кінь – у 12; коза в 2 рази менш чутлива, кролик – у 150 разів і курка – у 30 тис. разів, тобто мінімальна смертельна доза токсину, обрахована на 1 г маси тіла миші, повинна бути зменшена для морської свинки у 6 разів, для коня – у 12 і, навпаки, збільшена для кролика в 150 разів, для курки – у 30 тис. разів (Urguev K.R., 1987).

Джерелами збудника інфекції є ґрунт і клінічно здорові тварини, у вмісті кишечника яких знаходяться і розмножуються *Clostridium tetani*, а потім з калом

або гноєм збудник потрапляє у ґрунт, де спори протягом тривалого часу залишаються життєздатними і зберігають вірулентність (останнє й визначає стаціонарність та ензоотичність правця). Хвороба виникає під час забруднення ран матеріалом, що містить спори. Особливо небезпечні щодо цього рвані рани з розчавленням і змертвінням тканин, а також глибокі колоті рани, особливо з ушкодженням ділянок тіла й недостатнім кровообігом, в яких знижена аерація, що створює сприяливі умови для розмноження збудника. У овець захворювання пов'язане зі стрижкою, кастрацією, обрізанням хвостів та іншими оперативними втручаннями, виконаними з порушеннями правил асептики і антисептики. У великої рогатої худоби виникненню хвороби можуть передувати тяжкі роди, затримання посліду і пов'язане з цим інфікування родових шляхів (розкладання посліду в родових шляхах). Сприяють виникненню захворювання ураження слизової оболонки ротової порожнини, які спричинюються надзвичайно сухим травостоєм, каріозними або гострими зубами. Причиною захворювання у новонароджених є забруднення пупкового канатика. Внаслідок цього особливо небезпечні для коней заковки, засічки, колоті рани в ділянці копита, потертості та інші ушкодження цілісності шкірного покриву. Нерідко правець у тварин виникає після ін'єкцій лікарських речовин, вакцин та інших біологічних препаратів, проведених з порушенням правил асептики та антисептики.

Отже, зараження сприйнятливих тварин у природних умовах відбувається в результаті попадання спор збудника з ґрунтом, гноєм, брудом тощо в рани. Правець може виникнути під час забруднення кастраційних або операційних ран, пупкової рани у новонароджених, під час надання допомоги за тяжких пологів і прийманні новонароджених за порушення правил асептики й антисептики, за укусів та після всіляких хірургічних і технологічних операцій. Ми спостерігали випадки захворювання кнурів після кастрації, які були поміщені у недостатньо очищені й продезінфіковані клітки, де раніше знаходилась велика рогата худоба. Таким чином, носіями збудника правця часто є жуйні, в кишечнику яких збудник може перебувати. Polykovskij M.D. (1956) вказує, що збудник може переживати також у кишечнику людини. Потрапляння фекальних мас жуйних і людей у ґрунт призводить до контамінації останнього збудником правця.

Потрапивши в тканини, спори розмножуються лише за наявності анаеробних умов, які створюються в глибоких ранах, гематомах і некротизованих тканинах, а також за одночасного інфікування ран киснерозщеплюваними бактеріями. За відсутності сприйнятливих для розвитку спор умов вони можуть протягом тривалого часу залишатись у тканинах у латентному стані, не спричиняючи хвороби (відомі випадки, коли після хірургічних операцій з видалення старих осколків у людей через 30 років після поранень виникав правець). За повторних травм або під впливом інших провокуючих факторів (наприклад, під час введення у тканини хлориду кальцію) хвороба може виникати, але видимих ушкоджень в цьому разі не виявляють, оскільки до появи перших клінічних ознак захворювання рани, як правило, заростають. Навпаки, під час зараження ран гноєрідною або іншою киснерозщеплюваною мікрофлорою правець виникає навіть за незначних поверхневих ушкоджень. Захворювання на правець залежно від умов місцевості має різне розповсюдження серед тварин. У північних країнах воно трапляється рідше, ніж у південних, де захворювання

спостерігалось часто серед людей і набуває іноді ензоотичного характеру серед тварин. Ця обставина, ймовірно, пов'язана зі ступенем обсіменіння збудником правця ґрунту (та інших субстратів) і можливістю його розмноження на території таких регіонів і місцевостей. Подібно до “проклятих ланів”, що містили збудника сибірки, існують певні місцевості, неблагополучні стосовно правця. Отже, у помірній кліматичній зоні хвороба зустрічається нечасто й у вигляді спорадичних випадків, у тропічних країнах може мати виражений ензоотичний характер (Polykovskij M.D., 1956).

Найбільша летальність спостерігається в овець і свиней (95–100%), дещо менша – у коней (50–90%). Летальність у великої рогатої худоби трохи менша, ніж у коней і дрібної рогатої худоби (Korniienko L. et al., 2009).

Правець не передається від людини до людини. Люди заражаються збудником правцю через потрапляння бруду у рани, порізи, через укуси тварин, після травмування готрими предметами, уламками деревини тощо.

Відповідно до даних статистики Державної установи “Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України”, впродовж останніх десяти років реєструвалися випадки правцю у 121 людини. Загалом, захворювання виявлялося у приблизно 10 осіб щороку і лише впродовж 2017 – 2019 рр. було виявлено, відповідно, 18, 19 та 15 хворих. Аналіз по областях вказує на те, що здебільшого це захворювання реєструвалося у людей із Вінницької, Львівської (по 15) та Тернопільської (10) областей. Зовсім його не виявляли у населення із Кіровоградської області. В той же час, у інших регіонах реєструвалося до 5 випадків за останні 10 років.

Патогенез. Правець виникає після виділення токсину *C. tetani*, який забруднив рану. Інколи бактеріально забруднені рани можуть бути невеликими, і їх важко виявити. Правець може розвинутися навіть після загоєння рани. Зараження ран на частинах тіла, які контактують із ґрунтом, є найбільшим ризиком у виникненні правцю. Приклади включають випадкові рани або проколи колючими рослинами на дистальних частинах кінцівок, нижній стороні тулуба та череві. Пупкові інфекції є поширеними факторами схильності до правця у новонароджених, особливо у ягнят і лошат. Хірургічні рани можуть бути заражені спорами *C. tetani* і зазвичай спостерігаються під час кастрації самців тварин, купірування хвоста та операцій на вухах. Щеплення тваринам забруднених вакцин або забруднення місця ін'єкцій або ран, які можуть виникати під час стриження овець, також є поширеними проблемами, які викликають правець. Післяпологовий правець виникає після контамінації слизової оболонки піхви та матки під час важких пологів (Burkitt J. et al., 2007; Driemeier D. et al., 2007; Coetzee J.F. et al., 2010; Lotfollahzadeh S. et al., 2019; Popoff M.R., 2020).

Глибокі рани з незначним впливом повітря та наявністю некротичної тканини (забезпечення анаеробних умов) сприяють проростанню спор, росту *C. tetani* та подальшому утворенню *TeNT*. *C. tetani* не є інвазивною бактерією і не може проникати в здорові клітини. Однак присутність пошкоджених і лізованих клітин у рані є сприятливим субстратом для росту *C. tetani* та вироблення токсину. Правець експериментально відтворюють у лабораторних тварин шляхом внутрішньом'язової ін'єкції спор *C. tetani* у присутності некротичного агента, такого як хлорид кальцію.

TeNT дифундує локально в місці інфікування та взаємодіє з демієлінованими нервовими закінченнями. *TeNT* розпізнає специфічні рецептори на клітинних мембранах нейронів, що складаються з гангліозидної частини та мембранного білка. *TeNT* зв'язується з високою спорідненістю з гангліозидами (переважно *GT1b* і *GD1b*) за допомогою 2 сайтів зв'язування вуглеводів на С-кінцевому домені ланцюга *H* токсину (Rummel A. et al., 2003; Chen C. et al., 2009). *TeNT* розпізнає білок позаклітинного матриксу нідоген на нервово-м'язовому з'єднанні (Bercsenyi K. et al., 2014). Однак, рецептор *TeNT* на клітинних мембранах нейронів ще невизначений. *TeNT*, зв'язаний з його рецепторами, засвоюється шляхом рецептор-опосередкованого ендоцитозу. Потім токсин направляється до ендоцитарних везикул, які не підкислюються. Ці везикули піддаються ретроградному транспорту до тіл нейрональних клітин у центральній нервовій системі (ЦНС)(Lalli G., Schiavo G., 2002; Lalli G. et al., 2003; Bohnert S., Schiavo G., 2005; Bohnert S. et al., 2006; Deinhardt K. et al., 2006).

У ЦНС *TeNT* доставляється у позаклітинний простір і проникає в кінцеві нейрони-мішені, вони також гальмують роботу інтернейронів, що беруть участь у регуляції активності рухових нейронів. *TeNT* проникає в цільові гальмівні нейрони через везикули, які підкислені, таким чином дозволяючи доставку *L*-ланцюга в цитозоль, де він пригнічує регульоване вивільнення гліцину та гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). Закислення просвіту везикули спричинює конформаційну зміну нейротоксину та подальшу транслокацію *L*-ланцюга в цитозоль з ендоцитної везикули. Точний механізм транслокації *L*-ланцюга в цитозоль все ще є предметом дискусій. Дисульфідний зв'язок між ланцюгами *L* і *H* відіграє вирішальну роль у процесі транслокації. Дисульфідний зв'язок відновлюється після транслокації, що забезпечує доставку *L*-ланцюга в цитозоль (Koriatova L.K., Montal M., 2003; Fischer A., Montal M., 2007, 2008; Galloux M. et al., 2008).

Ланцюг *TeNT L* – це цинк-залежна металопротеаза, яка розщеплює синаптобrevін від *VAMP* (пов'язаного з везикулами мембранного білка), одного з 3 білків комплексу *SNARE* (розчинний *N*-етилмалеїмід-чутливий рецептор білка приєднання фактора) у викликаному вивільненні нейромедіатора. Таким чином, *TeNT* блокує вивільнення гліцину та ГАМК й тим самим порушує негативний контроль, що здійснюється гальмівними інтернейронами на мотонейрон, увімкнувши надмірну активацію мотонейронів і наступне скорочення м'язів. А отже, правець характеризується спастичним паралічем і смертю від паралічу діафрагми і дихальних м'язів (Schiavo G. et al., 2000; Meunier F.A. et al., 2002; Rossetto O. et al., 2013; Popoff M.R., 2020).

Отже провідними складовими патогенезу є наступні, враховуючи, що *C. tetani* є облигатним анаеробом, глибока анаеробна тканинна рана забезпечує ідеальне середовище для реплікації та росту *C. tetani*. Після екстенсивної бактеріальної реплікації відбувається експресія генів, що кодують токсини (тетаноспазмін і тетанолізін). Тетаноспазмін поглинається нервовими закінченнями периферійної нервової системи і може перешкоджати везикулярному вивільненню ацетилхоліну в нервово-м'язовому з'єднанні. Таким чином, початковим симптомом правця є в'ялий параліч, який може нагадувати дію *C. botulinum*. Однак токсин транспортується ретроградним шляхом до

центральної нервової системи (ЦНС) і врешті-решт досягає спинного або головного мозку. Саме тут правцевий токсин виробляє свій характерний супутник симптомів. Токсин спричинює пригнічення вивільнення γ -аміномасляної аміномасляної кислоти (ГАМК) і гліцину в гальмівних нервових закінченнях, які контролюють активність нижніх рухових нейронів. Останнє призводить до ефекту гіперактивності, й забезпечує довільне скорочення скелетних м'язів. Ознаки спастичного паралічу є характерними, і діагноз часто ґрунтується на клінічних спостереженнях (Bedi J.S. et al., 2022).

Клінічні ознаки і перебіг. У людей інкубаційний період правцю становить від 3 до 21 дня (в середньому 10 днів) залежно від місця ураження (іноді цей період може становити до кількох місяців). Характерні симптоми включають хворобливі м'язові скорочення, в першу чергу жувальних м'язів та м'язів шиї, а також м'язів тулуба. Тризм або зчеплення щелеп є поширеною ознакою правця у людей. У старших дітей і дорослих виявляють ригідність живота з генералізованим спазмом (часто спричинений сенсорними подразниками), який може бути важливою ознакою захворювання. Ускладнення хвороби включають ларингоспазми, переломи, гіпертензію, тромбоемболію легеневої артерії, аспіраційну пневмонію та смерть. Імунізація є єдиною ефективною профілактикою правця.

Важливим проявом правцю є неонатальна форма правця. Новонароджені можуть інфікуватися через забруднені інструменти, якими перерізували пуповину, або через неправильне поводження з пуповиною. Правець новонароджених здебільшого реєструють у країнах з низьким і середнім рівнем доходу, де поширені негігієнічні пологи в домашніх умовах, а охоплення послугами антенатального догляду та імунізація правцевим анатоксином матерів, як правило, є недостатньою (Afshar M. et al., 2011; Bedi J.S et al., 2022).

Пойкілотермні тварини, такі як жаби, стійкі до правцевої інтоксикації за низької температури ($<18^{\circ}\text{C}$), незважаючи на велику кількість *TeNT* в циркулюючих рідинах організму, але сприйнятливі під час впливу вищих температур ($\geq 27^{\circ}\text{C}$). Захисний ефект охолодження пояснюється уповільненням швидкості зв'язування *TeNT* з нейронами-мішенями та пригніченням його дії (Smith L.D.S., 1975).

Правець характеризується гіперактивністю довільних м'язів, що призводить до ригідності та тетанічних судом. Ригідність складається з тонічних, мимовільних і тривалих м'язових скорочень, тоді як спазми – це короткотривалі м'язові скорочення, які зазвичай спричиняються сенсорними стимуляціями (рефлекторними спазмами), такими як дотик, світло або шум. Ознаки спастичного паралічу є характерними, і діагноз часто ґрунтується на цьому клінічному спостереженні. Труднощі в діагностиці правця часто виникають на ранніх стадіях правця, коли може статися неправильний діагноз інших паралітичних захворювань, таких як міопатії (Bleck T.P., 1991; Acke E. et al., 2004; Sprott K.R., 2008).

Правець може проявлятися системним (генералізованим) або локалізованим захворюванням. За системного правцю спочатку виникає посилення спастичності жувальних м'язів, а потім прогресуючий спастичний параліч м'язів тулуба, верхніх і нижніх кінцівок. Ригідність жувальних і скроневих м'язів (тризм)

призводить до неможливості відкрити рот. Пізніше розвиваються генералізовані тетанічні судоми. Спастичний параліч розгиначів шиї і спини супроводжується опістотонусом. Неонатальний правець часто зустрічається як генералізована форма і спостерігається у новонароджених віком до 1 місяця (Bleck T.P., 1991).

За локалізованого правцю м'язи інфікованої області стають болючими, а потім спастичними. Місцевий правець здебільшого спостерігається у тих видів тварин (собаки), які відносно стійкі до токсину (Aske E. et al., 2004).

Вегетативна нервова система також уражається епізодами тахікардії, гіпертензії та пітливості, що чергуються з брадикардією та гіпотензією. Смерть настає внаслідок порушення дихання внаслідок спастичного паралічу діафрагми, гортані та інших дихальних м'язів. Клінічні ознаки можуть тривати тижнями (Bleck T.P., 1991; Hassel B., 2013).

Інкубаційний період у тварин залежить від активності токсину, що продукується збудником у вогнищі ураження. Чим більше виробляється токсину в рані, тим коротший інкубаційний період. У середньому за природного зараження тварин він триває від 6–8 днів до 3 тижнів, іноді буває значно коротшим (3 дні) або тягнеться кілька тижнів і навіть місяців. Перебіг захворювання гострий. Вказувалося, наприклад, що у корів, які заразилися правцем під час родів, інкубаційний період захворювання становив 2–14 діб; у козлів і кнурців після кастрації – 8–14 діб.

Першими клінічними ознаками захворювання у всіх тварин є напруженість руху та м'язів (починається з м'язів голови і надалі розповсюджується на м'язи тулуба, хвоста та кінцівок), обережне жування і ковтання. З розвитком процесу з'являються судомні скорочення окремих груп м'язів, починаючи з м'язів голови (жуйних), шиї, тулуба, хвоста і кінцівок. Хвора тварина стоїть на одному місці з напруженими, широко розставленими ногами, з витягнутою вперед головою. Вуха стоять (нашорошені), очні щілини звужені і частково прикриті випалою третьою повікою. Ніздрі розширені, рот судомно стиснутий. Хвіст нерухомий, трохи піднятий і часто загнутий в один бік, черево підтягнуте. Хворі на правець тварини дуже чутливі до різних зовнішніх подразників (шум, стукіт, крик, яскраве світло, дотик), що викликають у них посилення нападів судом, під час яких спостерігається сильне потовиділення. Напади судом можуть часом слабшати, у той же час тварини здатні рухатись, але незначні подразники можуть викликати нові напади судом, які з розвитком процесу реєструються все частіше. У неімунізованих коней можуть спостерігатися різні форми правця. За гострої форми спастичний параліч швидко поширюється з голови (жувальні м'язи, вуха, третє повіко) на дихальну мускулатуру, а потім на кінцівки. Генералізовані судоми супроводжуються пітливістю. Смерть може настати через 1–2 дні внаслідок дихальної недостатності.

За підгострих форм ознаки розвиваються через 1–3 тижні. Деякі тварини можуть одужати. Гіперестезія і випадання третьої повіки є загальними ранніми ознаками. Прийом їжі і ковтання утруднені через параліч жувальних м'язів. Ніздрі часто розширені, а вуха жорстко тримаються у вертикальному положенні. М'язи шиї, спини і хвоста будуть сильно напружені, тому хвіст часто піднімається вертикально. Кінцівки стають жорсткими, а голова знаходиться в опістотонічному положенні. Тіло розширене, його загальні характеристики можна порівняти з

дерев'яним конем. Погляд коня тривожний і виражає біль. Лицьова частина голови напружена через тризм. Дихання прискорене, дихальні рухи болючі. Пульс нормальний; хоча під час кризи тетанічного спазму пульс і дихання частішають. Проявляється ригідність м'язів шиї та спини, що призводить до “пози коня-гойдалки” або ригідності жувальних м'язів (“замкнена щелепа”). Більшість випадків закінчується загибеллю коня (Poroff M.R., 2020; Bedi J.S et al., 2022).

У ретроспективному аналізі 176 випадків правця у коней в Європі між 2000 і 2014 роками рівень смертності становив 68,2%. Прогностичні показники виживання включають добровільне вживання м'якої їжі та води. За локалізованого правцю скорочення м'язів менш інтенсивні та локалізовані в групі м'язів, наприклад у кінцівках. Ця форма може тривати кілька тижнів, і частина тварин можуть одужати (van Galen G. et al., 2017).

Гострий правець у коней здебільшого починається болісними нападами судом. Хвора тварина стоїть на розставлених ногах, з витягнутою головою і шиєю, припіднятим хвостом та розширеними ніздрями. За необхідності переведення тварини, вона рухається важко. Судомне скорочення мускулатури починається з жувальних м'язів, поступово захоплюються м'язи потилиці, вух і потім – тулуба й кінцівок. З'являється стиснуте дихання, яке стає поверхневим і прискореним. Згодом напади судом можуть виникати внаслідок незначних зовнішніх подразників – шум, стукіт, окрик, сонячне світло, доторкання тощо. Будь який рух тварини супроводжується значним напруженням і втратою рівноваги. Коли розвиваються клінічні ознаки правця, досить характерним є положення рота (тризм), за якого він судомно стиснутий, а кути губ відтягнуті та припідняті доверху. Тварина значними зусиллями розтискає щелепи або навіть не в змозі це зробити. Внаслідок спазму мускулатури глотки і утрудненого акту ковтання слина накопичується в ротовій порожнині й витікає з кутів рота. Очна щілина звужена, зіниці розширені і значною мірою прикриті випалою третьою повікою; погляд некліпаючий. З розвитком захворювання м'язи шиї, спини, черева, крупа і кінцівок стають твердими. Внаслідок тетанічного скорочення міжреберних м'язів і бронхів надходження повітря в легені утруднене, з цих причин дихання стає прискореним і поверхневим, свистячим; ніздрі воронкоподібно розширені, вздовж реберної дуги утворюється запальний жолоб, черево підтягнуте, слизові оболонки синюшні. Виникла внаслідок аспірації корму пневмонія може призвести до смерті тварини. Пульс частий і твердий. Перистальтика сповільнена, кал і сеча виділяються важко (Urguev K.R., 1987).

Правець у овець зустрічається здебільшого у вигляді спорадичних випадків, але описані спалахи в ягнят і дорослих овець (Aslani M.R. et al., 1998). Новонароджені ягнята можуть бути вражені правцем після забруднення ґрунтом пупка. Укуси собак, проникнення шипів волокнистих рослин у слизову оболонку ротової порожнини та хірургічні втручання, такі як кастрація та купірування хвоста, також є причиною правця у овець. Повідомлялося про спалахи правцю у овець після татуювання вух. Під час спалаху в Бразилії у 50 із 2830 (1,7%) овець, яким підшкірно вводили антигельмінтний засіб, контамінований спорами *C. tetani*, розвинулися клінічні ознаки правця (Driemeier D. et al., 2007). Переважаючою ознакою у овець є ригідність кінцівок із жорсткою ходьбою. Хвіст часто жорсткий і прямий. Годування утруднене або неможливе через скорочення

жувальних м'язів. Вуха жорсткі і знаходяться в горизонтальному положенні. Часто буває опущення третьої повіки. У міру прогресування клінічних ознак уражені тварини падають й лежать на боці. Інші ознаки включають тахікардію, задишку з розширеними ніздрями, легку гарячку, скрегіт зубами, легке здуття живота та тривожність. Смертність становить 50%. Введення пеніциліну G (20 000 МО/кг/5 день) може значно знизити смертність (Lotfollahzadeh S. et al., 2019).

У великої рогатої худоби ознаки можна порівняти з тими, що спостерігаються у коней, але м'язова гіперактивність у відповідь на подразники менш виражена. У хворих тварин спочатку розвивається загальна скутість з відхиленням і випрямленням хвоста вбік. Пізніше голова і шия переходять в розгинання. Вуха стають жорсткими і спрямовані назад; часто спостерігається опущення третьої повіки. Здуття живота є поширеним явищем. Тризм виражений. За тяжкого перебігу захворювання м'язи грудної клітки і живота спастичні, дихання болісне, гучне. Сильно уражені тварини гинуть від дихальної недостатності через 5–9 діб. Хоча велика рогата худоба менш сприйнятлива до правцю, ніж коні та вівці, повідомлялося про спалахи правцю серед великої рогатої худоби. Поширеними факторами ризику є випадкові рани, хірургічна кастрація, видалення рогів та ін'єкції ліків (Coetzee J.F. et al., 2010). Спалах правцю у телят віком від 6 до 8 місяців стався в Бразилії в 2001 році після підшкірного введення протигельмінтозного засобу (дизофенолу), контамінованого спорами *C. tetani*; 297 з 4504 (6,6%) великої рогатої худоби загинули через 12–18 днів після ін'єкції антигельмінтика. У цьому випадку у литках спостерігалася скутість, ригідність ший та кінцівок, здуття живота, прямі відтягнуті назад вуха, випадання третьої повіки. У міру прогресування клінічної картини захворювання у тварин з'являлися скрегіт зубами, підвищена чутливість до подразників зовнішнього середовища, тахікардія, гіпертермія, в положенні лежачи відбувається розгинання кінцівок, судоми, опістотонус і смерть (Driemeier D. et al., 2007).

Правець серед свиней здебільшого спостерігається у поросят, у яких розвивається генералізоване захворювання, яке часто закінчується летально. У постраждалих тварин розвивається жорстка хода і їм важко ходити. Тетанічні судоми часто розвиваються швидко. Вживання їжі утруднене або неможливе через тризм. Вуха жорстко стоять на голові. Швидко утруднюється дихання за швидких поверхневих вдихів. Смерть часто настає швидко внаслідок дихальної недостатності (Smith L.D.S., 1975).

Правець нечасто реєструється у собак і котів. Ці два види (особливо коти) стійкі до *TeNT*. Часто клінічна картина захворювання (особливо у котів) має локалізований і легкий характер. Інкубаційний період зазвичай становить 5–10 діб. У деяких групах м'язів спостерігається спастичний параліч, що спричинює тризм, ригідність кінцівок і розгинання тіла внаслідок спазму великих м'язів-розгиначів хребта. М'язові спазми відносно легкі. Вуха зазвичай стоячі і щільно прилягають один до одного, а шкіра лоба часто зморшкувата через напругу м'язів. Часто зустрічається гіпертермія (Acke E. et al., 2004; Sprott K.R., 2008).

У ретроспективній серії з 61 випадку правця у собак джерело ранової інфекції було виявлено в 58 з 61 випадків: 54% ран були в грудних кінцівках, 19% в тазових кінцівках (рани кінцівок здебільшого були пальцевими), або рани від

нігтів), 14% у ротовій порожнині, переважно пов'язані з зубами, і 13% на голові, грудній клітці або черевній порожнині, включаючи одне післяопераційне втручання (оваріогістеректомія). Найбільш поширеними початковими клінічними ознаками є аномалії зору та лицьових м'язів. Ознаки швидко прогресують до ригідності локалізованих м'язів до генералізованого спастичного паралічу, включаючи скорочення лицьових м'язів голови, тризм, втягнуті губи, зморшкувате чоло, пряма усмішка, міоз, енофтальм, опущення третьої повіки, стоячі вуха, гіперекстензію кінцівок, жорстку ходу, потім бічний пролежень і респіраторний дистрес. Тварини зазвичай гіпертермічні, мають низький пульс і низький артеріальний тиск (Acke E. et al., 2004; Sprott K. R., 2008; Shea A. et al., 2018). Молоді собаки переважно хворіють на важкі захворювання, ніж літні тварини. Аномальна частота серцевих скорочень або артеріальний тиск часто вказують на поганий прогноз (Burkitt J.M. et al., 2007). У когорті з 61 випадку середній час виживання становив 6,9 діб, але коливався від 2 до 11 діб (Shea A. et al., 2018). Смертність становила 18–50% (Bandt C. et al., 2007; Burkitt J.M. et al., 2007; Shea A. et al., 2018). Приблизно у половини собак, що вижили, розвиваються розлади, пов'язані зі сном, які склалися з постійних м'язових спазмів, включаючи швидкі рухи очей та повторювані епізоди вокалізації (Shea A. et al., 2018). Диференційний діагноз включає поліміозит, інтоксикацію стрихніном, травму хребта, гіпокальціємію та менінгоенцефаліт (Sprott K.R., 2008).

Отже, захворювання в тварин переважно закінчується летально, якщо своєчасно не надається лікувальна допомога. Смерть настає здебільшого через 3–6 діб після появи перших клінічних ознак. У разі одужання клінічні ознаки хвороби слабшають через 2 тижні і зникають через 4–6 тижнів, але ще протягом тривалого часу залишається скутість рухів. Без надання лікувальної допомоги одужання захворілих на правець тварин спостерігається дуже рідко (Urguev K.R., 1987; Korniienko L. et al., 2009).

Зазвичай хвороба починається із загальної слабкості, дратівливості, головного болю та “тягнучих” м'язів. Згодом м'язи починають видозмінюватися, тож хворому важко відкрити рот через судоми й біль. Виникає тягнучий біль у м'язах шиї, потилиці, спини й попереку. У хворого з'являється відчуття тривоги та страху, а також порушується сон. Симптомами правцю в людини є: спазми м'язів обличчя й тулуба (від чого хворий вининається дугою), зокрема – стиснення щелеп, “витріщання” очей; м'язові спазми – часто в шлунку; судоми м'язів спини, болісна напруга у всьому тілі; проблеми з ковтанням, неконтрольоване/мимовільне скорочення мускулатури голосових зв'язок (ларингоспазм), ускладнення дихання; головний біль; гарячка та надмірне потовиділення; зміна артеріального тиску та прискорене серцебиття; ламкість кісток.

Зважаючи на особливості протікання правця, виділяють дві форми захворювання. *Генералізований правець*. Для цієї форми характерне підвищення тону м'язів у всьому тілі. Після інкубаційного періоду починаються яскраві прояви захворювання. Легка форма правця – виражена неяскраво, судоми проявляються рідко чи взагалі відсутні. Хвороба триває близько 2-х тижнів і зазвичай зустрічається у пацієнтів із частковим імунітетом, а також у випадках, коли вчасно роблять щеплення. Середньоважка форма правця – гострий період

захворювання не перевищує 3-х тижнів. Проявляються типові симптоми ураження нервової системи та висока температура. Судоми тривалістю до 30 секунд трапляються у декілька разів на годину. Важка форма правця – різко виражені симптоми правця, постійно гарячковий стан. Сильні судоми призводять до гіпоксії, є висока ймовірність інших ускладнень. Саме ця форма часто призводить до летальних наслідків, тому хворий потребує інтенсивної терапії.

Місцевий правець. Досить рідкісна форма захворювання, характерна для тих, хто вже зробив вакцинацію. Характерними симптомами є відчуття спазму м'язів і посмикувань в області поранення, можливе незначне підвищення температури. Загальні судоми відсутні. Особливою формою місцевого правця є головний правець Розе, який розвивається в разі потраплення збудника в рани на голові та шиї. Хвороба проявляється паралічем лицьового нерва, розташованого на ураженій стороні. Мімічні м'язи перестають функціонувати, з'являється помітна асиметрія.

Клінічні ознаки можуть з'явитися з 3 по 21 день після зараження. Правець у людини небезпечний ускладненнями у вигляді; автопереломів кісток і хребта; розривів м'язів і їх відривання від кісток; пневмонії і бронхіту; тромбозу вен різної локалізації (часто дрібних гілок легеневої артерії); набряків легенів; емболії легених артерій; асфіксії; інфаркту міокарда; сепсису. Ускладнення правця це часто причина смертей від цієї хвороби. До найбільш важких із них відносять асфіксію, тобто порушення дихання через м'язовий спазм і зупинку серця.

За відсутності медичної допомоги ймовірність смерті людини від правця майже стовідсоткова. Навіть із медичною допомогою ризику смерті від правця досить високі й становлять 10–70% залежно від своєчасно наданого лікування, віку постраждалої людини і її загального стану здоров'я.

Патолого-анатомічні зміни у тварин не характерні. Трупне залякання виражене добре, кров темного кольору і погано згортається, м'язи мають колір вареного м'яса, пронизані крововиливами. У печінці й нирках можливі дегенеративні зміни. На епікарді, у серцевому м'язі і на плеврі виявляють крововиливи. Спостерігають ознаки, характерні для асфіксії – гострий набряк легень, іноді аспіраційну бронхопневмонію, що виникає внаслідок порушення акту ковтання (Korniienko L. et al., 2009).

Діагностика. Діагноз на правець підтверджується виявленням характерних спастичних паралітичних ознак. Інтоксикація стрихніном має аналогічну клінічну картину і є єдиним станом, що нагадує правець. Однак наявність підозрілої рани може підтвердити діагноз правця. Появу ознак правця, таких як жорстка хода, можна сплутати з міопатією (Bleck T.P., 1991; Sprott K.R., 2008).

Діагноз вогнищевих правцю у собаки також можна підтвердити електроміографією (De Risio L. et al., 2006).

Ідентифікація *TeNT* часто складна і зазвичай останній не виявляється в біологічних зразках. Для розвитку ознак правця у тварин необхідний дуже низький рівень *TeNT* (Anderson J. F., 1909). Про виявлення *TeNT* у зразках сироватки крові людей або тварин, хворих на правець, повідомляють нечасто (Delbrassinne L., Vanderpas J., 2015). Виділення *C. tetani* із заражених ран також відбувається нечасто.

Виділення *C. tetani* на місці потрапляння (в ранах) полягає в збагаченні культури з тканин або ексудату з підозрілої рани. Культури для збагачення поміщають на поживні середовища для анаеробних бактерій, таких як *TGY* (триптиказа, 30 г/л; глюкоза 5 г/л; дріжджовий екстракт 20 г/л; цистеїн *HCl* 0,5 г/л; *pH* 7,5) або збагачене середовище на основі вареного м'яса (*FCMM*; 12,5% вареного м'яса (*Difco*, Детройт, штат Мічиган), 0,5% карбонату кальцію, 1% сульфату амонію, 1% дріжджового екстракту, 0,8% глюкози, 0,5% розчинного крохмалю та 0,1% цистеїну-*HCl*, *pH* 7,6). Після 1–5 днів інкубації за 37°C в анаеробних умовах *C. tetani* можна виявити шляхом ідентифікації *TeNT* у супернатанті збагачувальної культури або шляхом виявлення клостридій. Слід зазначити, що виявлення *C. tetani* у підозрюваних ранах часто є проблематичним (Shea A. et al., 2018).

TeNT можна виявити в супернатанті культури за допомогою біологічного аналізу (біопроби) на мишах. Супернатант культури (0,2 см³) вводять мишам внутрішньом'язово, і за тваринками спостерігають на предмет типового спастичного паралічу протягом 1–4 днів. *TeNT* можна виявити за допомогою *ELISA* з використанням специфічних поліклональних або моноклональних антитіл (Kiessig S.T. et al., 1991). *TeNT* можна також виявити за його протеолітичною активністю щодо специфічного субстрату *VAMP* за допомогою специфічних антитіл до розщепленої форми *VAMP* (Kegel B. et al., 2007).

Чутливими методами виявлення *C. tetani* є молекулярні (ПЛР). За допомогою цього методу ідентифікують культуру. Було описано декілька методів ПЛР, специфічних для *C. tetani*, включаючи стандартну ПЛР та ПЛР у реальному часі. Бактеріальна ДНК зазвичай екстрагується з культур збагачувального бульйону або колоній на чашках з агаром за допомогою комерційних наборів для екстракції ДНК (Poroff M.R., 2003; Akbulut D. et al., 2005; Plourde-Owobi L. et al., 2005; Ganesh M. et al., 2016; Nagoba B. et al., 2017). У звичайній ПЛР зчитування виконується за допомогою електрофорезу ДНК на агаровому гелі, пофарбованому бромістим етидієм. Перевага ПЛР у реальному часі полягає в тому, що він швидкий і високочутливий, з миттєвим зчитуванням результатів.

Було розроблено процедуру, що включає екстракцію ДНК із зразків ґрунту за допомогою комерційного набору для екстракції ДНК (набір для екстракції ДНК *SoilMaster*; *Epicenter Biotechnologies*, Медісон, Вісконсин) і ПЛР у реальному часі без збагачувальної культури. Межа виявлення була оцінена як 10 м.т. *C. tetani* у зразку (Huang S.W. et al., 2013).

Антитіла до *TeNT* часто не виявляються у невакцинованих людей або тварин, які перехворіли на природний правець. Низька концентрація *TeNT* за природного захворювання зазвичай не спричинює імунної відповіді. Дивно, але випадки правцю спостерігалися у людей з концентрацією антитіл >0,01 МО/л, мінімальним рівнем, який вважається захисним (Ergonul O. et al., 2016; Poroff M.R., 2020).

Лікарі можуть діагностувати правець у людей, розпитуючи про нещодавні порізи, подряпини, проколи та травми, а також обстежуючи людину на наявність певних ознак і симптомів. У лікарнях часто відсутні лабораторні тести, які можуть підтвердити правець.

Диференційний діагноз. У тварин слід виключити сказ, ботулізм, отруєння стрихніном, менінгіт, епілепсію і еклампсію, пасовищну тетанію, гострий м'язовий ревматизм та пододерматит. Для *сказу* характерна агресивність хворої тварини, паралічі нижньої щелепи і кінцівок; для *ботулізму* властиві прогресуюча слабкість, порушення іннервації м'язів, особливо бульбарний (що належить до довгастого мозку) параліч: параліч жуйного і ковтального апаратів. Спостерігається параліч язика і нижньої щелепи; за *отруєння стрихніном* судоми нагадують такі за правця, але в проміжках між судомами м'язова ригідність повністю відсутня, спостерігають також сильне розширення зіниць; для *пасовищної тетанії* властиві короткочасність ознак і захворювання тварин одразу ж після вигону на пасовище. За *ревматизму і пододерматиту* виражені ознаки запалення м'язів і основи шкіри копита, відсутня рефлекторна збудливість. Інші хвороби диференціюють на підставі аналізу умов годівлі й утримання тварин, їх фізіологічного стану (Korniienko L. et al., 2009).

Лікування. Специфічного лікування для клінічних випадків правця не існує. Токсин, який потрапив в клітини нейронів, не може бути доступним для антитоксичних антитіл. Основна увага під час лікування гострого правцю має бути зосереджена на зменшенні впливу токсину та активному лікуванні симптомів, включаючи захист дихальних шляхів. Пацієнтам, які заразилися правцем через відкриті рани, слід негайно провести санацію для знищення спор та уникнення подальшого поширення токсину з тканин у кров'яне русло.

Що стосується знешкодження токсину, то правцевий токсин незворотно зв'язується з тканинами, тому основна увага під час його знешкодженні приділяється нейтралізації ще вільного токсину. Людський протиправцевий імуноглобулін (або притиправцеву сироватку) слід вводити, як тільки виникла підозра на правець. Протимікробна терапія, як правило, полягає у застосуванні метронідазолу як найкращого засобу лікування правця, з пеніциліном G як варіантом терапії другої лінії з тривалістю лікування від 1 тижня до 10 днів. Важливо зазначити, що антимікробна терапія відіграє відносно незначну роль у лікуванні правця, оскільки першочергового значення набувають очищення рани та виведення токсинів. Неспецифічне симптоматичне лікування включає санацію і м'язову релаксацію, а також підтримувальний сестринський догляд (годування, підтримання гідратації тощо) (CDC, 2022).

Хворих тварин ізолюють і ретельно оглядають рани. Абсцеси розкривають, видаляють некротизовані тканини і рану промивають антисептичними розчинами (5% настоянкою йоду, 3% фенолом, розчином калію перманганату (1:1000) тощо). Якщо виникнення правця пов'язане із забрудненням рани після обрізання хвостів у овець або процес локалізований у мошонці (після кастрації), повністю видаляють уражені ділянки і нову рану обробляють антисептичними препаратами.

Як специфічний лікувальний препарат застосовують антитоксичну протиправцеву сироватку, яку вводять підшкірно, внутрішньовенно або внутрішньом'язово (навколо місця ураження і вздовж нервових стовбурів ураженої ділянки) у перші 2–4 дні захворювання щоденно в дозах: 80000 АО великим тваринам і 40000 АО дрібним тваринам і молодняку. Сироватку доцільно вводити одночасно під шкіру і внутрішньовенно в рівних частинах. Введення сироватки бажано повторити через добу. Кращий лікувальний ефект досягається

під час введення сироватки коням у спинномозковий канал у дозі 15–20 АО. Однак спинномозкова ін'єкція сироватки в практичних умовах, поза стаціонаром, не завжди можлива. У таких випадках рекомендується вводити суміш сироватки і 20% розчину гексаметилентетраміну внутрішньом'язово в дозі 100–150 см³, що сприяє проникненню сироватки у спинномозковий канал. Доцільним також є введення великих доз сироватки місцево, навколо рани, для нейтралізації токсину, що утворюється. Антитоксична сироватка нейтралізує токсин, що знаходиться в крові, який не адсорбований на нервових клітинах. Ось чому її застосування є ефективним лише на початку захворювання. Ефективність лікування сироваткою підвищується, якщо одночасно з нею застосовують протимікробні і медикаментозні симптоматичні засоби. Рекомендуються антибіотики – пеніцилін, стрептоміцин, тетрациклін, хлорамфенікол (у загальноприйнятих дозах), які діють на вегетативні форми *Clostridium tetani* і секундарну мікрофлору.

Для послаблення судомних скорочень м'язів тваринам вводять заспокійливі і наркотичні засоби: хлоралгідрат (коням у вигляді клізми по 30–50 г з 300–500 см³ крохмального слизу). Причому великій рогатій худобі перед внутрішньовенним введенням хлоралгідрату ін'єктують під шкіру атропін і дають всередину молочну кислоту, а свиням та вівцям внутрішньовенно вводять тіопентал натрію; внутрішньовенно 10% розчин сірчаноокислої магnezії на 4% розчині натрію гідрокарбонату в дозі 200,0 см³ (2 рази на добу по 50 см³ 30% розчину підшкірно); алкоголь (50–80 см³ 96% винного спирту в 1000 см³ 5% розчину глюкози внутрішньовенно 2–3 рази на добу), аміназин (у дозі 0,001–0,005 г на 1 кг маси тіла тварини підшкірно у вигляді 2–3% водного розчину), диплацин, кондельфін, меліктен та інші курареподібні засоби. Корисні також новокаїнові блокади. Для ослаблення дії на організм вегетативних форм збудника правця і вторинної мікрофлори у звичайних дозах застосовують ампіцилін, стрептоміцин, еритроміцин, тетроксин, окси-100 та інші антибіотики. Для підтримання діяльності серця застосовують препарати камфори (камфорна олія, сульфокамфокаїн тощо).

Великих тварин поміщають у затемнене приміщення з великою кількістю підстилки, усувають зовнішні подразники (звукові, світлові та ін.), призначають дієтичну годівлю (бовтанки з висівок, протерті коренеплоди). За необхідності (судомне скорочення щелеп) застосовують живильні клізми з глюкозою (400 г на 1 л води), вводять серцеві засоби і гексаметилентетрамін (50 см 20% розчину). Пряму кишку звільняють від калу, проводять масаж сечового міхура. Своєчасно розпочате комбіноване лікування дозволяє знизити падіж більш ніж на 50% (Korniienko L. et al., 2009).

Стандартне лікування правця у собак складається з внутрішньовенного введення правцевого антитоксину, пеніциліну G (25 мг/кг/7 днів), седації діазепамом-ацепромазином або хлорпромазином-фенобарбіталом, госпіталізації в темну і тиху кімнату та внутрішньовенної інфузійної терапії для підтримки гідратації (Acke E. et al., 2004; Sprott K.R., 2008).

Специфічна профілактика. Правцевий анатоксин – це ефективна, безпечна і доступна вакцина, яку можна вводити людям будь-якого віку, включаючи вагітних жінок та осіб з ослабленим імунітетом. Існують національні та міжнародні керівництва/програми з профілактики правця шляхом імунізації

дітей, профілактики правцю новонароджених та вакцинації проти правця у дорослих. Важливо зазначити, що імунітет після застосування вакцин або перенесеної інфекції не зберігається довічно. Це означає, що якщо людина перехворіла на правець або отримала щеплення, їй все одно потрібно регулярно вакцинуватися, щоб підтримувати належний рівень захисту від цього серйозного захворювання (Bedi J.S. et al., 2022).

Отже, єдиний надійний спосіб захисту від правця людини це вакцинація. Навіть якщо людина перехворіла природним шляхом все одно потрібно вакцинуватися. Імунітет після переживання швидко минає і є ймовірність повторного зараження. В нашій країні вакцинація від правця безоплатна. Для дітей централізовано закуповується вакцина проти кашлюку, дифтерії та правця АКДП (з цільноклітинним кашлюковим компонентом, що дає найкращий захист; *Sanofi Pasteur, GlaxoSmithKline*). Також наявна вакцина для профілактики дифтерії та правця АДП та вакцина для профілактики дифтерії та правця із зменшеним вмістом антигена АДП-М, яку застосовують для дорослих. Дітям слід отримати щеплення у віці 2, 4, 6 і 18 місяців. У віці 6 і 16 років необхідна ревакцинація. Дорослим потрібно поновлювати щеплення від правця кожні 10 років. У разі поранення людина може бути захищеною від хвороби, якщо від останнього щеплення минуло не більше 5 років. В іншому випадку проводять екстрену профілактику правця (хірургічна обробка рани та імунопрофілактика).

Імунітет після природного переживання нетривалий. Численними дослідженнями встановлено, що людина, кінь, свиня, мавпа, морська свинка не здатні напрацьовувати природний протиправцевий антитоксичний імунітет. На відміну від багатьох інших інфекційних хвороб, ні в людини, ні у тварин не індукується синтез специфічних антитіл після перенесеної інфекції. Кількість тетаноспазміну, що виділяють ці мікроби в організмі, зазвичай не достатня для синтезу антитіл. Проте жуйні тварини можуть набувати такого імунітету, і кров їх, особливо великої рогатої худоби та овець, містить більшу або меншу кількість протиправцевого антитоксину. Титр його коливається у тварин різних видів залежно від віку, умов утримання, місця проживання тощо. Найбільшу кількість антитоксину (у окремих тварин до 10АО) виявляли в сироватці крові великої рогатої худоби, що знаходиться протягом тривалого часу на пасовищах. Відносна стійкість до правця жуйних пояснюється розмноженням збудника в рубці і всмоктуванням його токсину в кишечнику у незначній кількості, що викликає імунізацію організму (імунізуюча субінфекція).

Можливість створення у тварин штучного імунітету проти правця імунізацією їх токсином, обробленим для ослаблення трихлористим йодом, довели ще в кінці XIX ст. Берінг і Кітазато, а також Ру і Віллард. У 1915 р. Ейслер і Левенштейн у дослідях на лабораторних тваринах встановили можливість ослаблення правцевого токсину із збереженням імунізуючих властивостей під впливом тепла й формальдегіду.

Спосіб виготовлення правцевого анатоксину, що знайшов широке практичне застосування, розробили Рамон і Декомбей у 1925–1927 рр. Знезараження токсином проводилось за методом Рамона, розробленого ним для дифтерійного токсину, шляхом додавання 0,2–0,5% формальдегіду з наступним витриманням його за температури +37°C протягом 3–4 тижнів. Поступово

методика виготовлення протиправцевого токсину удосконалювалась. Анатоксини для профілактики правцю застосовуються в багатьох країнах світу (Adams D.B. et al., 1997).

На ринку вакцин проти правця коней є декілька препаратів. *Nobi-Equenza T* (Нобі-Еквенза Т) – вакцина проти інфлюенци та правця коней, інактивована (*Internet International, B.V.*, Нідерланди). Склад: інактивовані віруси грипу коней – штами: *A/equi-1 I Plague/56*; *AJEqui-2/Miami/63*; *A/Equi-2 (Fontainebleau)*; очищений токсод правця. Вакцину вводять по 1 см³ методом глибокої внутрішньом'язової ін'єкції. Коней, які не були раніше вакцинованими, вакцинують з 4-місячного віку двічі з інтервалом 4 тижні. Ревакцинацію проводять у 6 міс. Після цього максимально рекомендований інтервал ревакцинації – 1 рік. Імунітет настає на 21-й день і триває 1 рік. Ще один препарат – *Duvaxin IE Plus* (Дуваксин ІЕ-Т плюс) – вакцина проти грипу та правця коней, рідка інактивована (*Fort Dodge Animal Health, США*). Склад: одна доза (1,5 см³) містить інактивовані віруси грипу: штами: *A/equi-1 Plague/56*; *A/equi-2/Newmarket 1/93*; *A/equi-2/Suffolk*; очищений токсод правця. Вакцину вводять внутрішньом'язово в дозі 1,5 см³ з 5-місячного віку двічі з інтервалом 4–6 тижнів.

У разі збільшення загрози виникнення грипу або правця, коней вакцинують з 3-місячного віку та двічі з інтервалом 4–6 тижнів із 5-місячного віку. У випадку складної епізоотичної ситуації, особливо якщо вірус грипу коней не ідентифікований, молодих коней ревакцинують через 6 міс. Тварин ревакцинують щорічно. Вакцина безпечна для застосування жеребним та лактуючим кобилам. Жеребних кобил вакцинують за 4–6 тижнів до жеребіння.

Антитоксичну сироватку застосовують з профілактичною метою за ускладнених ран і різних операцій, уводячи підшкірно в дозах 4000–8000 АО (за тяжких поранень дозу подвоюють). Дія сироватки (пасивний імунітет) знижується через 7–10 діб після її застосування, ось чому за тяжких поранень введення сироватки через вказаний термін слід повторити. Для закріплення пасивного імунітету рекомендується одночасно з сироваткою вводити анатоксин (Urguev K.R., 1987; Korniienko L. et al., 2009).

Профілактика. Для запобігання проникненню збудника важливий належний догляд за ранами. Ніколи не потрібно зволікати з наданням першої допомоги навіть за наявності незначних, неінфікованих ран, таких як пухирі, подряпини або будь-які розриви шкіри. Бажано часто мити руки з милом або використовувати спиртову рідину для рук, якщо миття неможливе. Завжди потрібно консультуватися з лікарем, якщо у людини є занепокоєння і їй необхідна додаткова порада.

Під час поводження з новонародженими потрібно дотримуватись належних гігієнічних практик, зокрема проводити дезінфекцію пуповини, що є важливою для профілактики правця. Хірургічні втручання в тварин (купірування хвоста та кастрація) повинні проводитися стерильними інструментами й матеріалами та у відповідних гігієнічних умовах (Poroff M.R., 2020).

Основою профілактики правця в тваринництві є попередження травматизму, правильна і своєчасна первинна хірургічна обробка ран, чистота рододопомоги, дотримання правил асептики та антисептики під час операцій. Рвані і роздавлені рани, забруднені ґрунтом та гноєм, піддають негайній

хірургічній обробці з одночасним введенням протиправцевої сироватки. У стаціонарно-неблагополучній місцевості, а також за місяць до кастрації тварин рекомендують вакцинувати анатоксином (можна за 7 днів до кастрації обробляти протиправцевою антитоксичною сироваткою). У разі тяжких родів та значних травм тваринам з метою профілактики доцільно вводити антитоксичну сироватку (не пізніше 12 год після поранення) і антибіотики. Рекомендується також щеплювати коней на кінських заводах, іподромах, а також коней, зайнятих на роботах, пов'язаних з частим травмуванням кінцівок (лісозаготівля, вивезення сміття тощо). Для дезінфекції приміщень, в яких знаходилися хворі та підозрювані щодо захворювання на правець тварини, застосовують 3% розчин формальдегіду, 5% розчин креоліну, 10% розчин хлорного вапна. Тварин, хворих на правець, до забою не допускають. Забороняється також знімати шкури із загинувших. Трупні підлягають знищенню або технічній утилізації. За виявлення хвороби під час ветеринарно-санітарного огляду туші останню разом із внутрішніми органами направляють на технічну утилізацію (Urguev K.R., 1987).

ІНФЕКЦІЯ *CLOSTRIDIUM PERFRINGENS*

Clostridium perfringens є поширеним патогеном, що асоціюється з кишковими захворюваннями у тварин та людини, які включають гістотоксичні та кишкові інфекції, харчові отруєння (токсикоінфекції) та ентероколіти.

Clostridium perfringens анаеробний збудник, що мешкає в кишечнику різних видів тварин і людини. Цей збудник уражує курей і голубів, спричинюючи некротичний ентерит (НЕ). Хвороба є летальною, а основні клінічні прояви включають анорексію, депресію, зниження продуктивності росту та зниження ефективності корму, що призводить до серйозних економічних втрат (Stanley D. et al., 2014). У домашніх тварин, таких як верблюди, мікроорганізм спричинює ентеротоксемію, діарею та раптову смерть (Wernery U. et al., 1991).

У людей *C. perfringens* спричинює газову гангрену, харчові отруєння та шлунково-кишкові захворювання, включаючи спорадичну діарею, нозокоміальні діарейні захворювання та діарею, пов'язану з прийомом антибіотиків, часто через споживання їжі зараженої штамами, що продукують ентеротоксин (Ignacio A. et al., 2016; Zhang T. et al., 2018). Таким чином, присутність *C. perfringens* у значних концентраціях ($>10^6$ КУО/г фекалій) є показником харчового отруєння *C. perfringens* (Carman R.J. et al., 2008; Nagpal R. et al., 2015).

Етіологія. *Clostridium perfringens* – грампозитивна, анаеробна, споротвірна, паличкоподібна бактерія. Цей організм вважається сапрофітом, який широко розповсюджений у ґрунті, кормах, підстилці та стічних водах, а також мешкає в кишечнику тракті ссавців і птахів. Збудник може утворювати спори, стійкі до багатьох стресових факторів навколишнього середовища, включаючи спеку, висихання, вплив кислот та багатьох дезінфікуючих засобів (Bedi J.S. et al., 2022).

Clostridium perfringens володіє цілим арсеналом токсинів, причому напрацювання токсинів значно варіює серед штамів цього мікроорганізму. *C. perfringens* класифікують на сім токсинотипів (A, B, C, D, E, F, G) на основі наявності генів, що кодують α (CPA), β (CPB), ϵ (ETX) та ι (ITX) токсини, ентеротоксин CPE та некротичний B-подібний токсин ентериту (NetB) (Rood J.I. et al., 2018).

Ентеротоксин *CPE*, асоційований з харчовим отруєнням, був генотипований у штамів типу *F* (раніше названий *CPE*-позитивний тип *A*). Важливо відзначити, що не відомо жодного штаму *C. perfringens*, який би продукував усі ці токсини (Kiu R., Hall L.J., 2018). *C. perfringens* має дуже короткий час генерації (8–12 хвилин) під час культивування в оптимальних умовах, що може бути ефективним механізмом для витіснення інших резидентних бактерій, й призводить до ефективної колонізації кишечника цим організмом.

Найпоширенішим токсином є альфа-токсин, що продукується всіма типами *C. perfringens* і кодується геном *cpa* (Miyamoto K. et al., 2004). *C. perfringens* також виробляє інші токсини, які сприяють харчовим отруєнням і гастроентериту у тварин і людей. До таких токсинів належать ентеротоксин, бета2-токсин і перфрінголізин *O*, які кодуються генами *cpe*, *cpb2* і *pfo* відповідно (Songer J.G., Uzal F.A., 2005). Основним фактором вірулентності, пов'язаним з харчовими отруєннями людини, є ентеротоксин (Miki Y. Et al., 2008), тоді як бета2-токсин асоціюється з кишковими захворюваннями у людей і тварин. Однак токсин-асоційований ген також був виявлений в ізолятах, отриманих від очевидно здорових тварин (Bueschel D.M. et al., 2003).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. Здатність *C. perfringens* до спороутворення та адаптація до широкого діапазону температур дозволяють бактеріям виживати в екстремальних умовах або за нестачі поживних речовин. Останнє призводить до передачі цього організму з різних середовищ до господаря. Після приготування їжі повільне охолодження за кімнатної температури дозволяє спорам проростати (оскільки під час нагрівання видаляється кисень і створюється сприятливе анаеробне середовище). Тому продукти харчування, які потребують високотемпературної обробки, а потім охолоджуються надто повільно, а згодом заморожуються і розігріваються недостатньо, вважаються продуктами з високим ризиком харчових отруєнь *C. perfringens*. Токсинотип *A* вважається відповідальним за більшість харчових отруєнь та спалахів нехарчових діарейних захворювань. Найпоширенішими продуктами, які контамінуються цим збудником, є недостатньо приготоване заражене м'ясо та м'ясні продукти.

Харчове отруєння з участю *C. perfringens* є одним з найпоширеніших бактеріальних харчових захворювань серед людей у Сполучених Штатах. Повідомлялося про специфічний зв'язок хромосомних штамів *cpe* з харчовим отруєнням у більш ніж 70% випадків (Freedman J.C. et al., 2016; Shrestha A. et al., 2018), оскільки ці штами можуть виживати за неналежного приготування їжі та дуже швидко розмножуватися в харчовій матриці (Shrestha A. et al., 2018; Lindström M. et al., 2011). Після проковтування вони також можуть пережити кислотність шлунка та пройти в кишечник, де вони піддаються споруляції та виробленню *CPE* (Shrestha A. et al., 2018), тим самим викликаючи ураження кишечника, діарею та спазми в животі (Freedman J.C. et al., 2016; Shrestha A. et al., 2018). Хвороба протікає відносно легко з інкубаційним періодом 8–22 години (Shrestha A. et al., 2018). Також були зареєстровані незвичайні летальні спалахи через штами типу *F* (Bos J. et al., 2005). Характеристики *C. perfringens* типу *F*, особливо аспекти токсичності *CPE* та генетики розглянуті в деяких наукових роботах (Shrestha A. et al., 2018). Крім того, люди можуть бути уражені *C.*

perfringens типу *C*, який також відомий як “*Darmbrand*” або “*pigbel*”. Інфекції, спричинені типом *C*, зустрічаються рідко, і більшість звітів описують захворювання в осіб із зниженою функціональністю підшлункової залози, і в людей з хронічними захворюваннями (Williams M.R., Pullan J.M., 1953), хворих на цукровий діабет (Severin W.P. et al., 1984; Petrillo T.M. et al., 2000; Gui L. et al., 2002; Matsuda T. et al., 2007) та вегетаріанців, які раптово переходять на дієту, збагачену білками (Farrant J.M. et al., 1996). Однак історичні епідемії були описані у Північній Німеччині в 1949 р. (Zeissler J., Rassfeld-Sternberg L., 1949) і на нагір’ї Папуа Нової Гвінеї в 1960-х рр. (Murrell T.G., Walker P.D., 1991.)

Клінічні ознаки. Симптоми інфекції *Clostridium perfringens* асоціюється з різними системними та кишковими захворюваннями у людей а також тварин, які включають газову гангрену після забруднення ран (також відома як клостридіальний міонекроз), гастроентерит (включаючи харчову та нехарчову діарею) та ентероколіт. Було підтверджено також що інфікування цим збудником пов’язане з некротизуючим ентероколітом (НЕК) у недоношених немовлят (Kiu R., Hall L.J., 2018).

Газова гангрена (клостридіальний міонекроз) супроводжується рясним виділенням газів і характеризується наявністю токсичних речовин, які за надлишкового утворення асоціюються з іншими кишковими запальними захворюваннями кишечника (наприклад, виразковим колітом). Деякі з важливих клінічних проявів інфекції, спричиненої *C. perfringens*, є гостра водяниста діарея (харчове отруєння).

У всьому світі харчові отруєння, спричинені *C. perfringens* типу *A* є однією з найпоширеніших причин бактеріальних харчових отруєнь. Характерні симптоми включають швидкий початок протягом 8–14 годин після вживання зараженої їжі, кишкові спазми та водянисту діарею (без температури та блювань). Нині харчові отруєння *C. perfringens* спричиняє бактерія *CPE* (кодована геном *cpe*). Збудник виділяє токсин, що утворює поритоксин, який також асоціюється з порушенням бар’єрів кишкового щільного з’єднання та ініціює розвиток захворювання. Нехарчова діарея, спричинена *C. perfringens* також асоціюється з нехарчовою діареєю, яка вважається окремим захворюванням, відмінним від харчових отруєнь, і характеризується важкими симптомами та більш тривалим перебігом. Сюди можна віднести антибіотикоасоційовану діарею (ААД) та спорадичну діарею (СД) (Collie R.E., McClane B.A., 1998). ААД зазвичай виникає після приймання антибіотиків широкого спектру дії і переважно вражає старші вікові групи та осіб з ослабленим імунітетом. Клінічними симптомами є біль у животі, тривала діарея (від від 3 днів до кількох тижнів) і дизентерія. Інші патогенні бактерії, включаючи *C. Difficile* (найпоширеніший патоген, пов’язаний з ААД) та *S. aureus*, також причетні до розвитку ААД.

НЕК недоношених дітей почали реєструвати з 1970-х років, й це захворювання пов’язують з *C. perfringens* типу *A*. Ці мікроорганізми були виділені з некротичних тканин у багатьох випадках НЕК і були також названі “газовою гангrenoю кишечника” через дуже схожу гістологію захворювання з сумнозвісним міонекрозом тканин (Pedersen P.V. et al., 1976). В останні роки під час клінічного НЕК, крім *C. perfringens* виділяли також *Klebsiella spp.* Спори *C. perfringens* можуть легко потрапляти до новонароджених, які перебувають у

стаціонарі, через забруднення навколишнього середовища або оральним шляхом. Механізми, що лежать в основі *C. perfringens*-асоційованої НЕК включають зниження перистальтики кишечника у недоношених дітей, що може збільшити час затримки збудника. Застосування антибіотиків широкого спектру дії також призводить до зменшення різноманітності мікробіоти й може сприяти швидкому розмноженню резистентних спор. Порушення цілісності кишкового бар'єру (відсутність шару слизу), нестача захисних бактерій (у тому числі біфідобактерій) та незріла/недорозвинена імунна система у передчасно народжених дітей можуть сприяти інвазії *C. perfringens*.

“*Darmbrand*” у перекладі з німецької означає “палаючі кишки”. Цей термін використовувався для опису некротичного типу запалення захворювання кишечника (також відомого як некротичний ентерит), пов'язаного з *C. perfringens*. Епідемія Дармбранда виникла після Другої світової війни (1944–1949 рр.) у північно-західній Німеччині.

Свинячий ентерит (також відомий як некротичний ентерит) – це форма запального захворювання кишечника. Перший задокументований спалах був зафіксований у 1966 році, й який був пов'язаний зі святкуванням серед горян Папуа-Нової Гвінеї, і значного споживання свинини. Класичний опис симптомів це “спонтанна гангрена тонкої кишки, без очевидних судинних або механічних причин”. Клінічна форма нагадує хворобу Дармбранда і зустрічається переважно у дітей (Bedi J.S. et al., 2022).

Діагностика. Для виділення *C. perfringens* зазвичай використовують тіогліколове середовище та м'ясне середовище Робертсона (RCM). Селективними агарам для виділення *C. perfringens* є сульфітно-поліміксин-сульфадіазинівий агар (SPS) та триптозо-сульфітно-циклосериновий агар (TSC). Характерна чорна колонія *C. perfringens* з'являється після інкубації за 37°C протягом 24–48 годин в анаеробних умовах.

Clostridium perfringens спричинює β -гемоліз на агарі з овечою кров'ю і проявляє реакцію Наглера (лецитиназний тест) на агарі з яєчним жовтком, що зумовлено гідролізом лецитину ферментом лецитиназою (фосфоліпаза-С), що продукується *C. perfringens* типу А. У зворотному CAMP-тесті *Streptococcus agalactiae* наносять на кров'яний агар, а *C. perfringens* – перпендикулярно до *S. agalactiae*. Після 24–48 годин анаеробної інкубації *C. perfringens* утворює зону “метелика” внаслідок синергічного гемолізу. В разі підозри на інфекцію, спричинену *C. perfringens*, слід провести аналіз зразків випорожнень у вигляді посіву на культуру, так і ІФА на токсин CPA. Молекулярне виявлення фекального CPE або ПЛР-підтвердження наявності гена *cpe* є широко використовуваним клінічним методом діагностики для ідентифікації *C. perfringens* AAD. Ізоляти можуть бути додатково підтверджені та охарактеризовані за допомогою біопроби на тваринах, тестування *in vitro* та нових інструментів відстеження мікробних джерел (MST) (наприклад, ПЛР у реальному часі, петльова ізотермічна ампліфікація (LAMP), MLST, PFGE тощо).

Отже, використовується багато методів типування, таких як фаготипування, серотипування, типування плазмідного профілю, риботипування, мультилокусне типування послідовностей (MLST), гель-електрофорез у імпульсному полі та повторюваний елемент ПЛР (реп-ПЛР). На жаль, більшість із цих методів не

завжди доступні в мікробіологічних лабораторіях і є технічно вибагливими та трудомісткими. Однак випадково ампліфікована поліморфна ДНК (*RAPD*) є методом швидкого типування, який підходить і легко застосовується в лабораторіях та доступний для епідеміологічного відстеження джерел інфекції (Afshari A. et al., 2016).

Лікування. Економічні втрати, спричинені *C. perfringens*, можна зменшити за допомогою антибіотиків, таких як хлорамфенікол, метронідазол, тетрациклін, ампіцилін, імipенем тощо. Однак останнє спричинило значне підвищення стійкості *C. perfringens* до лінкоміцину, тетрацикліну та еритроміцину (Jang Y.S. et al., 2020).

Кілька звітів описують підвищену антимікробну стійкість серед анаеробів і, таким чином, знижену чутливість клінічних ізолятів до лікування (Sherwood J.E. et al., 2011). Причиною підвищеної резистентності є безконтрольне використання антибіотиків у тваринництві як стимуляторів росту. Останнє спричиняє появу ізолятів, стійких до численних лікарських засобів (*MDR*), і перенесення антимікробних залишків від худоби до людей, завдаючи шкоди споживачам (Jang Y.S. et al., 2020). Тому Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендувала заміну антибіотиків альтернативними стратегіями стимуляції росту (Silva R.O. et al., 2009).

Профілактика та заходи боротьби. Заходи профілактики та контролю включають належний біозахист тваринницьких ферм та застосування гігієнічних заходів на всьому ланцюгу виробництва харчових продуктів. На харчових підприємствах необхідно слідкувати за тим, щоб уникати перехресного забруднення харчових продуктів. На рівні споживача слід дотримуватися належної кулінарної обробки, потрібно придержуватися режимів правильного приготування їжі, подавати їжу гарячою, а залишки їжі охолоджувати за температури 20 °C або нижче якомога швидше (бажано протягом 2 годин після приготування), а їжа перед подачею до столу повина бути підігріта щонайменше до 74°C (Bedi J.S. et al., 2022).

БОТУЛІЗМ

Clostridium botulinum пов'язаний з напрацюванням ботулотоксину, який спричинює ботулізм у людей і тварин. Термін “ботулізм” походить від латинського слова *botulus*, що означає “ковбаса”. У XVIII столітті хворобу часто пов'язували з вживанням кров'яної ковбаси в Центральній Європі.

Нині в Європі щороку реєструється близько 100 підтверджених випадків (82 у 2020 році), причому найбільша кількість випадків реєструється в Італії, Франції, Польщі та Румунії (ECDC, 2024). У США в середньому щорічно реєструється 110 випадків ботулізму, і 25% з них – харчовий ботулізм (ECDC, 2024).

Етіологія. *Clostridium botulinum* – анаеробна, пряма або злегка зігнута, рухлива паличка (розміром 3–22 мкм на 0,2–0,6 мкм), грампозитивна, каталазонегативна, переважно субтермінальна, рідше центрально споротвірна бактерія (Leung Y.L. et al., 2014).

Рід *Clostridium* є членом родини *Clostridiaceae*, порядку *Clostridiales*, класу *Clostridia* та ряду *Bacillota* (синонім *Firmicutes*) (ANSES, 2010). Цей рід

складається приблизно з 200 видів, близько 15 з яких синтезують токсини, що викликають захворювання у людей або тварин

За біохімічними та протеолітичними властивостями *C. botulinum* поділяють на три основні групи (I–III). Штами групи I є протеолітичними, а штами груп II і III – непротеолітичними (ANSES, 2010). Ця класифікація *C. botulinum* також була підтверджена генетичними дослідженнями, які ґрунтувались на порівнянні послідовностей ДНК та рівня їх гомології, а також послідовностей гена, що кодує 16S рРНК різних клостридій. Для повноти картини важливо зазначити, що інші види роду *Clostridium*, окрім *C. botulinum*, такі як *C. baratii*, також продукують ботулотоксин і складають групи IV, V і VI клостридій, що продукують ботулотоксин. Група IV є протеолітичною, а групи V і VI – непротеолітичними (ANSES, 2010; Carter A.T., Peck M.W., 2015; Poulain B., Poroff M.R., 2019; Fillo S. et al., 2021).

Clostridium botulinum виробляє токсин з характерною нейротоксичністю (*BoNT*). Саме цей токсин призводить до ботулізму (переважно характеризується в'ялим паралічем) у людей і тварин (*WHO*, 2024). Більшість випадків ботулізму у людей є харчовими (Le Bouquin S. et al., 2022), тому він є критичною харчовою небезпекою (ANSES, 2021). *BoNT* є одним із найпотужніших відомих біологічних токсинів, тому цей токсин включений до потенційних біотерористичних загроз (Brunt J. et al., 2016; Munir M.T et al., 2023; *CDC*, 2024).

Спори *C. botulinum* термостійкі і широко розповсюджені в довкіллі. За відсутності кисню спори проростають, ростуть і виділяють токсини в заражених продуктах харчування.

Clostridium botulinum виробляє три типи токсинів: ботулінічний нейротоксин (*BoNT*), токсини C2 і C3. *BoNT* вражає нейрони, тоді як токсини C2 і C3 спричиняють пошкодження епітеліальних клітин і сприяють поширенню *BoNT* у глибші тканини. Ботулотоксини класифікуються на дев'ять різних типів (A, B, C, D, E, F, G, H) і підтипів A (A1, A2, A3, A4, A5), які антигенно відрізняються (Zhang S. et al., 2017; Bhunia A.K., 2018).

Загалом, здебільшого використовується класифікація пов'язана з типом виробленого токсину. Цей підхід також враховує той факт, що різні штами *C. botulinum* здатні виробляти два або більше типів *BoNTs* одночасно (Smith T.J. et al., 2020), як правило, з різною швидкістю виробництва різних токсинів. У літературі за домовленістю тип токсину, що виробляється переважно, вказується великими літерами, а тип токсину, що виробляється меншою мірою, вказується малими (Peck M.W. et al., 2017), наприклад, *Ba*, *Bf*, *Ab*, *Af*, *Bx* і *Bh* (Sebahia M. et al., 2007; Poulain B., Poroff M.R., 2019).

Типи A, B, E, H і, в рідкісних випадках, F спричиняють ботулізм у людини, тоді як типи C, D і E спричиняють захворювання у інших ссавців, птахів і риб (*WHO*, 2023).

Токсин виробляється, коли клітини клостридій лізогенізуються бактеріофагом або внаслідок автолізу клітин під час пізньої фази ростового циклу (Bhunia A.K., 2018; Munir M.T. et al., 2023).

Спороутворення (спори овальної форми) у *C. botulinum* є стратегією виживання та патогенезу. В умовах стресу регулятор стресової відповіді *Spo0A* ініціює спороутворення шляхом активації або пригнічення експресії генів, що

кодують ранні регулятори спороутворення (Shen A. et al., 2019). Вегетативна клітина переходить у фазу асиметричного поділу, утворюючи материнську клітину та передспору. Ця передспора поглинається материнською клітиною, утворюючи захисні шари (Portinha I.M. et al., 2022). Спора дозріває всередині цієї клітини і, нарешті, вивільняється як спочиваюча спора, розриваючи материнську клітину. Спори *C. botulinum* є одними з найбільш термостійких серед патогенних організмів, тому їх інактивація вважається стандартом комерційної стерилізації. За відсутності кисню та інших відповідних умов спори проростають, ростуть, а потім виділяють токсини (Munir M.T. et al., 2023).

Єдиним критерієм, який дозволяє ідентифікувати типи *Clostridium botulinum*, є антигенна будова токсинів, що ними утворюються, з подальшим визначенням в реакції нейтралізації з типоспецифічними антитоксичними сироватками. Інші властивості цих мікроорганізмів у визначенні типової належності не використовуються.

Всі типи *Clostridium botulinum* в анаеробних умовах, за відповідної вологості і температури в різних субстратах (харчові продукти, різні консерви, зернофураж, грубі корми тощо, під час консервування контамінованих спорами продуктів “під кришку” створюють ідеальні умови для розмноження) і поживних речовинах продукують досить сильні токсини. Збудник за культивування його у м'ясних або казеїнових поживних середовищах може накопичувати токсини активністю в 1 см³ до 10 млн і більше *Dlm* для білих мишей. Смертельною дозою для людини є 3500–25.000 мишачих *Dlm*, а летальна доза сухого токсину для людини масою тіла 70 кг становить лише 0,005–0,008 мг.

Вегетативні форми збудників ботулізму малостійкі до впливу фізичних та хімічних факторів, і навпаки, спорові форми відрізняються винятковою стійкістю. Встановлено, що спори *Clostridium botulinum* витримують кип'ятіння за +100°C протягом 6 год. Надійно вбиває їх лише 10-хвилинне прогрівання за +120°C. Терморезистентність спор залежить від складу середовища і типу збудника. Найбільш стійкі до кип'ятіння збудники типу *A*, *B* і *F*. Ще більш стійкі спори до низьких температур. Вони не гинуть навіть за –190°C. Витримування спорової культури за мінус 16°C більше року не впливає згубно на життєздатність спор.

Стійкі спори і до дезінфекційних засобів. Так, 10% розчин *HCl* вбиває їх за кімнатної температури через 1 год, 20% розчин формальдегіду – через 24 год. В етиловому спирті спори зберігаються до 2 міс (Urguev K.R., 1987).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Токсин *Clostridium botulinum* типу *A* може спричинити у людей харчовий, рановий та дитячий ботулізм. Токсини типів *B* і *E* можуть бути пов'язані з такими випадками ботулізму, але в меншому ступені. Ботулотоксин *A* вважається однією з найбільш смертоносних біологічних речовин. Смертельна доза токсину *A* для людини становить приблизно 1 нг/кг за парентерального або перорального введення (Gill D.M., 1982).

Харчовий ботулізм розглядається як інтоксикація (оскільки попередньо сформований токсин відповідає за захворювання, навіть без бактерії). У всьому світі спалахи харчового ботулізму виникають, коли *C. botulinum* росте і виробляє токсини в харчових продуктах перед їх споживанням. Ботулотоксин був виявлений у різних продуктах харчування, включаючи консервовані овочі з

низькою кислотністю (наприклад, стручкова квасоля, шпинат), рибі, м'ясних продуктах та ковбасі.

Спалахи здебільшого пов'язані з недостатньо обробленими, домашніми консервами або продуктами домашнього розливу. Наприклад, умови низькокисневого або анаеробного середовища та низькокислотні продукти без належних консервантів (наприклад, цукор і сіль) з високим вмістом води, є сприятливими для проростання спор. Споживання продуктів забруднених спорами, як правило, не пов'язане із захворюванням у здорових дорослих людей. Проростання спор може відбуватися в товстому кишечнику, але організми не здатні вижити через компетентну резидентну мікрофлору.

Зараження харчових продуктів після належного нагрівання (близько 85°C) і подальшого повільного охолодження до кімнатної температури сприяє проростанню спор. Нагрівання харчових продуктів видаляє кисень і створює анаеробне середовище, яке сприяє проростанню, росту й подальшому виробленню ботулотоксину в заражених продуктах харчування.

Токсином ботулізму уражаються норки, тхори, велика рогата худоба, свині, собаки, коні й тварини різних видів у зоопарках (Mitchell W.R., Rosendal S., 1987). У дикій природі спалахи ботулізму охоплювали птицю 117 видів із 22 родин (Jensen W.I., Price J.I., 1987).

Ботулізм є сапронозним захворюванням. Мікроб *C. botulinum* широко розповсюджений у природі: його можна виявити в ґрунті, гної, воді, у трупах, мулі річок і озер, на різних рослинах, овочах та фруктах, у вмісті кишечника і тканинах здорових морських та прісноводних риб, креветок, моллюсків і крабів, водоплавних птахів, хребетних тварин, донних відкладеннях Світового океану, у лялечках комах тощо. Ґрунт є не лише місцем тимчасового зберігання збудника ботулізму у природі, але й природним середовищем його існування, де за певних умов відбувається активне розмноження цих мікробів з продукуванням високоактивних токсинів (сапроноз). Збудник існує в об'єктах довкілля, де за сприятливих умов розмножується і утворюється токсин. У фазі анабіозу токсиноутворювальний мікроб розмножується в кишечнику чутливого і резистентного до токсину організму. У фазі предатизму (хижацтва) токсиноутворювальний мікроб своїм токсином спричинює смерть тварини і, розмножуючись далі, утворює токсин вже у трупі загиблої тварини. Мікроб може розмножуватись і утворювати токсин у трупі загиблої від інших причин тварини, не пов'язаних із дією токсину ботулізму.

Відповідно, у збудника ботулізму, який може справляти специфічний вплив, що призводить до захворювання чутливої до токсину тварини за поїдання нею продуктів, які містять токсин, у процесі своєї циркуляції у довкіллі в перших двох фазах – сапрофітизму та анабіозу – проявляється непатогенний паразитизм, а в фазі предатизму виявляється “летальний” паразитизм з переходом у трупі загиблої тварини до сапрофітизму. Таким чином, токсин може утворюватися в м'ясних, рибних і рослинних продуктах за умови відсутності кисню, підвищеної вологості, нейтральної або слаболужної реакції. Найбільш сприятливі умови для розмноження *Clostridium botulinum* виникають у кишечнику загиблих тварин і риби, у консервах, а також у товщі рослинних кормів, які піддаються самонагріванню. Звідси токсин поступово проникає в суміжні ділянки. Описані випадки ботулізму у норки після

згодовування їм у сирому вигляді м'яса і субпродуктів від вимушено забитих або загиблих сільськогосподарських тварин у тому разі, коли кишечник був видалений пізніше 2 год після загибелі тварин. Описані також випадки захворювання хутрових звірів після згодовування недоброякісної риби, субпродуктів від птиці, що зберігались за високих температур, неякісного м'яса від морських і сільськогосподарських тварин (Slugin B.C. (2004).

У розповсюдженні *Clostridium botulinum* значну роль відіграють здорові тварини і птиця, які часто є носіями збудника. У кишечнику таких тварин і птахів можлива репродукція збудника. Після смерті тварини-носія може відбуватися проникнення збудників з кишечника в органи і тканини трупа та активне розмноження з утворенням відповідного токсину.

Як уже зазначалось, тварини різних видів і людина неоднаково чутливі до різних типів токсину. Найбільш частою причиною захворювання на ботулізм людини є токсини типу *A*, *B* і *E*. З сільськогосподарських тварин найбільш чутливі до токсину ботулізму коні. Вони мають вищу сприйнятливість до токсину типу *B*, ніж до токсинів типу *A* і *C*. Велика рогата худоба чутлива до токсинів типу *C* і *D*, вівці – до токсину типу *C*. Деякі дослідники зазначають, що кури, індики, фазани й пави проявляють чутливість до токсинів типу *A*, *B*, *C* і *E*, але не чутливі до *D* і *F*. У хутрових звірів ботулізм здебільшого спостерігається у норок, хвороба переважно спричиняється токсином типу *C*. Ботулізм норок, лисиць та песців був спричинений токсинами типів *E*, *C* і *A*. Відносну стійкість до ботулізму проявляють щурі, свині, собаки, вовки та інші хижі тварини. З лабораторних тварин до токсину ботулізму найбільш чутливі кролі, морські свинки і миші.

Ботулізм тварин виникає після згодовування недоброякісного силосованого корму, зіпсованого зерна, запліснявілого сіна тощо. Неодноразово в силосі, який став причиною отруєння тварин токсинами ботулізму, виявляли рештки трупів котів або інших дрібних тварин, в яких завжди містився токсин високої концентрації, в окремих випадках до 500 тис. смертельних мишачих доз в 1 г трупного матеріалу (Gross W.B., Smith L.D.S., 1971; Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Отруєння тварин може спостерігатись і під час згодовування їм свіжоскошеної трави, контамінованої токсином. У 1975 р. в Норвегії спостерігали спалах ботулізму на молочній фермі після згодовування трави. Причиною виниклого отруєння були рештки трупа kota, підібраного за механічного збирання трави. У загиблих тварин і в рештках трупа kota було виявлено ботулінічний токсин типу *C*.

У 1977 р. в Голландії на молочних фермах великої рогатої худоби спостерігали масове захворювання тварин на ботулізм типу *B*, що спричинило значні економічні збитки. Всі ферми, де виникло захворювання, отримували барду з 2-х пивоварних заводів. У пробах барди і трупах тварин були виявлені збудник і токсин типу *B*. У наступні роки ботулізм на цих фермах спостерігався і за відсутності барди в раціоні тварин. В силосі, який готували на забруднених виділеннями тварин територіях, постійно виділявся *Clostridium botulinum* і його токсин. У колишньому СРСР у 1984 р. захворіло 600 гол. великої рогатої худоби, після згодовування тваринам зібраних у населення відходів у сезон домашнього консервування, які не були повністю знешкоджені внаслідок технічних неполадок у цеху приготування кормів.

Ботулічний токсин передається тваринам не лише через корми, але й через воду. В 1984 р. у Сенегалі було зареєстровано спалах захворювання, від якого загинули 100 овець, 50 кіз, 10 гол. великої рогатої худоби, 5 коней від ботулічного токсину типу *D*, який виявився в неглибокій водоймі, що використовувалась для напування тварин. Водний шлях передачі ботулічного токсину характерний для птахів. Відомі численні випадки захворювання і загибелі водоплавних птахів у природних умовах в усіх частинах світу від ботулічного токсину типу *C*, який утворюється в стоячій воді, де відбувається гниття рослинних решток або трупів загиблих тварин.

З хутрових звірів найбільш сприйнятливі до ботулізму норки. У звірогосподарствах вони хворіють, споживаючи контаміновані продукти (м'ясо-рибопродукти, некондиційні консерви тощо). Нині, незважаючи на наявність імуногенних анатоксин-вакцин, ботулізм продовжує уражати значну частину норок на фермах у різних країнах. Уражаються токсином також і псці (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Описані отруєння у мисливських собак після поїдання загиблих птахів. У хутрових звірів отруєння спостерігали під час згодовування їм контамінованої токсином риби або м'яса морських тварин. Реєстрували випадки захворювання на ботулізм людей і тварин після споживання копчених продуктів, виготовлених із загиблого сома. М'ясоїдні і всеїдні, що заразилися під час поїдання трупів, виділяють значну кількість збудника у довкілля.

Масові отруєння відбуваються здебільшого в теплу пору року. В умовах анаеробіозу, вологості і за постійної протягом тривалого часу температури вище 15–20°C в органічних субстратах відбувається бурхливе розмноження клостридій, утворюються спори і токсини.

У кормах токсин знаходиться в окремих ділянках, які за зовнішнім виглядом і запахом не відрізняються від решти корму. Гніздове розповсюдження токсину в кормі є причиною того, що хворіють не всі тварини, які його споживають. Гніздове розміщення токсину спостерігають також і в рибі, шинці, ковбасі, які споживають люди.

Отруєння тварин ботулічним токсином відбувається здебільшого через травний канал. Встановлена також можливість розмноження збудника, проростання спор і утворення токсину в травмованих живих тканинах ссавців (так званий “рановий ботулізм”).

Нерідко виникнення хвороби пов'язане з забрудненням корму курячим послідом та іншими відходами переробки птиці. В 1978 р. в Ізраїлі описані два масових спалахи ботулізму типу *D*. Під час першого спалаху на 12 фермах захворіло 111 корів, з яких 18 загинули, 81 тварину було вбито після безуспішного лікування і лише 12 одужали. Другий спалах спостерігали в іншій частині країни на 15 фермах великої рогатої худоби, де захворіло біля 1000 тварин, переважно дійних корів, і значна кількість овець у трьох господарствах. Всі випадки захворювання тварин співпали із згодовуванням партій концентрованих кормів з додаванням 10% посліду домашньої птиці, в якій і було виявлено токсин ботулізму.

У Голландії спостерігали спалах ботулізму серед великої рогатої худоби, який виник після використання солом'яної підстилки, взятої з пташника. В

окремих місцях цієї підстилки містилось 2×10^5 LD₅₀/г ботулінного токсину типу *D*. Подібна ситуація описана багатьма дослідниками. Крім токсину типу *D* виявлявся також токсин типу *C*.

Ботулізм вважають відносно мало розповсюдженим захворюванням серед великої рогатої худоби в Австралії, Південній Африці й Америці. Його виникнення в цих районах майже завжди пов'язували з фосфорним дефіцитом тварин і поїданням ними на пасовищі кісток, решток трупів, які містили токсин. Хвороба зустрічається здебільшого у вигляді спорадичних випадків або незначних спалахів. Летальність у тварин становить 70–95%.

Комахи на всіх стадіях свого розвитку можуть містити в собі токсин, вегетативні та спорові форми клостридій ботулізму, причому активність токсину в організмі живих і мертвих комах знижується дуже повільно (до 9 міс.), а за певних умов у мертвих комах токсин може навіть накопичуватись (1 г білка з комах містить до 10^5 DLM; деякі дослідники вважають, що концентрація токсину збільшується внаслідок загибелі й висихання комах). Птахи можуть заражатися під час поїдання лялечок мух, що містять у собі токсин. Нерідко ботулізм у них має характер токсикоінфекції (Egyed M.N., 1987; Urguev K.R., 1987).

Ботулізм типу *C* реєструється серед птахів багатьох видів, включаючи курей, індиків, фазанів, страусів (Allwright D.M. et al., 1994). Серед птахів на ботулізм хворіють також ті види, які живуть на болотах і лиманах із стоячою водою. У жаркі літні дні створюються сприятливі умови для гниття, у процесі якого відбувається посилене поглинання кисню, що сприяє розвитку клостридій ботулізму та утворенню значної кількості токсину. Здебільшого спалахи ботулізму у птахів спостерігаються після жарких днів у серпні та вересні. Живі та мертві личинки мух, які знаходяться на трупах водоплавних птахів, що розкладаються, містять токсин у значній кількості та є джерелом інтоксикації для птахів, які їх з'їдають. У періоди масової загибелі птахів від ботулізму гинуть ондатри та інші тварини-хижаки, які поїдають трупи птахів, що містять токсин. Відомі випадки спалахів ботулізму у водоплавних птахів в Іспанії у 1976 р. внаслідок потрапляння гербіцидів у водойми, що зумовило розкладання водоростей, зміну *pH* води і зменшення концентрації в ній кисню. Встановлені факти загибелі риби під час спалахів ботулізму типу *C* на рибних фермах (Smith G.R., 1987).

Відповідно до статистичних даних Державної установи “Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України” впродовж 2017–2023 років в Україні ботулізм виявлявся в усіх областях. Загалом встановлено діагноз 644 особам, в цьому разі 612 з них (95 %) інфікувалися за побутових умов. Аналіз вікових груп пацієнтів вказує на те, що серед захворілих впродовж зазначеного періоду було 34 дитини, що склало 5,3 % від загальної кількості хворих. В результаті інфікування загинуло 53 людини (відсоток летальності 8,3 %), в цьому разі 48 людей загинули у домашніх умовах через самолікування.

Аналіз по роках вказує на те, що починаючи із 2020 року епідемічна ситуація щодо ботулізму покращилася і кількість позитивних випадків знизилася майже у двічі. Так, впродовж 2017 – 2019 рр. їх реєструвалося по 122, 103 та 118, відповідно, а починаючи із 2020 року – їх кількість становила по 55, 88, 85 та 73, відповідно.

Щодо даних по областях, то здебільшого діагноз встановлювали пацієнтам із Вінницької (50), Хмельницької (43) та Запорізької (39); рідше – із Черкаської (36), Київської (32), Тернопільської (31) та Львівської (28) областей. У інших регіонах це захворювання реєструвалося в діапазоні 15–20 позитивних випадків. В цьому разі, найвищий показник летальності реєструвався у Запорізькій області і становив близько 26 % (із 39 захворілих загинуло 10 осіб).

Причиною ботулізму людини здебільшого стають продукти домашнього консервування м'яса, риби, рідше – овочів. Потенційно небезпечними є усі консервовані продукти, які були погано вимиті, неправильно/недостатньо термічно оброблені, транспортувались або зберігались неналежним чином. Навіть консерви, у яких все гаразд з терміном придатності, виглядом і смаком, можуть бути ураженими токсином. Ботулізм не можна визначити за кольором або смаком, мікроорганізм, який спричиняє хворобу, не псує продукти. Також ботулізм може виникнути внаслідок споживання в'яленої чи копченої риби та будь-яких виробів з м'яса (ковбаси, шинки тощо). Переважно причиною ботулізму стають в'ялені або копчені продукти домашнього приготування, проте реєструються і випадки хвороби після вживання продуктів вироблених у промислових умовах. Це трапляється у випадку не дотримання відповідних вимог під час заготівлі, переробки чи зберігання продукту. Значно рідше ботулізмом можна заразитись через рани, так само рідко мікроорганізм передається від матері до дитини через грудне молоко.

Патогенез (переважно у тварин). За наявності відповідних умов анаеробіозу, вологості і тепла *Clostridium botulinum* активно розмножується в органічних субстратах з продукуванням токсинів. Отруєння тварин виникає внаслідок попадання з кормом або водою у травний канал утвореного в доквіллі токсину або ж він продукується в шлунково-кишковому тракті інфікованої тварини. В останньому випадку дуже важливим є надходження в організм разом із збудником незначних доз токсину, які послаблюють захисні сили організму. Збудник, потрапивши в організм у споровій формі, може також вегетувати і продукувати токсин в організмі тварини або людини, зокрема за тривалого інкубаційного періоду (до 10 днів) або ранового ботулізму. Нейротоксин діє на периферійні холінергічні нервові закінчення. Вільний токсин зв'язується з клітинною мембраною, проникає через неї і вступає у внутрішньоклітинну реакцію, блокуючи вивільнення ацетилхоліну, що призводить до паралічів м'язів (Simpson L.L., 1987). Бінарний C_2 токсин не є нейротоксичним, він активується трипсином і спричинює підвищену проникність мембран багатьох тканин організму (Ohishi I., Dasgupta B.R., 1987).

У патогенезі ботулізму велике значення має феномен Берінга, який ґрунтується на значному підвищенні чутливості до повторного надходження в організм ботулінного токсину в незначних дозах. В цьому разі тварини гинуть від його невеликих доз.

Готовий токсин, потрапивши у шлунково-кишковий тракт за кислої реакції середовища, зберігається у верхніх відділах його протягом 18–20 год, не знижуючи своєї активності. З травного каналу він надходить у кров, де його виявляють на другу–третю добу і пізніше після прояву захворювання, що також вказує на його утворення в організмі. Є дані, що вже через 20 хв після попадання

токсину в кишечник його виявляють у значній кількості в легенях, печінці, нирках, серці, жовчі, сечі, іноді в мозку. Через 60 хв концентрація токсину в цих органах знижується, але підвищується в нирках і м'язах. Циркуляція токсину в крові призводить до ураження ендотелію, і токсин проникає в клітини організму. Безперервне і сильне подразнення рецепторів ботулінним токсином спричиняє розлади діяльності кори головного мозку, нервові клітини через переподразнення виснажуються й відмирають. Внаслідок руйнування центрів довгастого мозку розвиваються паралічі м'язів глотки, язика і нижньої щелепи. Токсин, діючи на периферійну нервову систему, гальмує вивільнення ацетилхоліну на нейтральній частині синапсів, порушує нейром'язові зв'язки, виникають офтальмологічні та бульбарні розлади. Це призводить до відключення й розслаблення м'язів тіла, падіння м'язового тону, порушень руху, паралічів дихальних і серцевого м'яза, асфіксії та смерті тварини. Крім того, ботулінний токсин здатний пригнічувати тканинне дихання головного мозку.

Дію ботулінного токсину можна умовно розподілити на 3 стадії. На першій стадії токсини зв'язуються з акцепторами, що знаходяться на зовнішній поверхні нервових клітин-мішеней. За цією стадією відбувається енергозалежне проникнення токсину або його частини всередину клітини, після чого токсин спричинює дисфункцію нервової клітини шляхом блокування виділення нейромедіаторів. В цьому разі ботулінний токсин переважно інгібує виділення ацетилхоліну в периферійних нервах (Simpson L.L., 1989).

Отже, загальну картину ботулінної інтоксикації можна представити наступним чином. Ботулінний нейротоксин у статусі складних високомолекулярних комплексів із шлунково-кишкового тракту або з ранової некротизованої тканини резорбується в лімфатичну систему, звідки через загальну лімфатичну протоку потрапляє у венозний кровотік. Циркулюючи у крові, ботулінний токсин надходить спочатку в м'язову тканину, а потім через рухові міоневральні сполучення в аксони мотонейронів, до тіл яких переноситься системою ретроградного аксоплазматичного транспорту. В результаті розвивається параліч, зумовлюючи зниження збудливості і розлади інтегративної діяльності альфа-мотонейронів, що кінцево порушує секреторний процес в аксональних нервово-м'язових терміналах – викидання передавача ацетилхоліну в міоневральні синапси. Вслід за цим виникають симптоми нейропаралітичного ботулізму, в основі яких лежить ушкодження нейромоторних одиниць холінергічних відділів вегетативної нервової системи.

З'являється м'язова слабкість і типові для ботулізму офтальмоплегічні симптоми: диплопія, ослаблення акомодатції та конвергенції, обмеження рухомості очних яблук, птоз, мідріаз, анізокорія, стробізм, ністагм, в'ялість або відсутність реакції зіниць на світло. Одночасно з цим виникають бульбарні розлади: обмеження рухомості язика, утруднення ковтання, дизартрія, дисфагія, зниження саливації тощо. М'язова слабкість досягає найбільшої інтенсивності в м'язах ділянки носоглотки, шийі, кінцівок. За сприятливого прогнозу паралітичний синдром набуває тотального характеру, розвивається недостатність зовнішнього дихання фаринго-спінального типу (у людей) і настає загибель (Urguev K.R., 1987; Simpson L.L., 1987; Ohishi I., Dasgupta B.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Клінічні ознаки. Симптоми пов'язані з різними типами ботулізму в людини. Інкубаційний період за *харчового ботулізму* залежить від швидкості та кількості спожитого токсину, що може відбуватися вже через 2 години або протягом 8 днів (зазвичай в межах 12–72 години) (Bhunia A.K., 2018). Після споживання токсин всмоктується і потрапляє в кровообіг, де він блокує вивільнення нейромедіатора ацетилхоліну. Останнє спричиняє млявим паралічам через перешкоджаюче поширення нервового імпульсу в периферійних нейронах і тим самим виникає вплив на парасимпатичну і симпатичну нервові системи та нервово-м'язові з'єднання. Симптоми включають нудоту, блювання, головний біль, двоїння в очах, невиразне мовлення, м'язові спазми (дистонія) та м'язову слабкість. Токсин спочатку вражає верхні кінцівки, потім нижні, а згодом спричинює утруднення дихання через слабкість м'язів глотки та діафрагми. Серцева функція також слабшає і настає смерть. Вегетативні симптоми включають сухість у роті, постуральну гіпотензію, затримку сечі та аномалії зіниць.

Існує кілька можливих джерел зараження *дитячим ботулізмом*, але у значній кількості випадків зараження було пов'язано із вживанням контамінованого спорами меду. Немовлята віком до 6 місяців залишаються найбільш вразливою групою. Оскільки немовлята не мають розвиненої мікрофлори товстої кишки кишечника, не існує антагоністичних ефектів з боку резидентної флори або жовчних солей. Спори проростають у кишковому тракті немовляти, і вегетативні клітини колонізують кишечник. Захворювання розвивається дуже повільно через погане всмоктування токсинів через клітинні шари товстої кишки. У дорослих і дітей старше 6 місяців цього не станеться через природний захист в кишечнику, який розвивається з часом і перешкоджає проростанню та росту бактерій. Симптоми дитячого ботулізму схожі на симптоми ботулізму у дорослих, проте нудота і блювання відсутні. Ранніми ознаками є слабкий плач, м'язова слабкість, труднощі з годуванням, тобто погане смоктання, гіпотонія ("синдром млявої дитини") та зменшення спонтанних рухів. Такі симптоми, як запор, тахікардія та сухість у роті, виникають через блокаду парасимпатичних нервових імпульсів. У більшості випадків пацієнти одужують за умови адекватної підтримуючої терапії та втручань, однак у важких випадках може настати смерть.

Рановий ботулізм може виникнути у пацієнтів з травматичними та хірургічними ранами, а також у користувачів заражених під час внутрішньовенного введення наркотиків. Захворювання також часто зустрічається у солдатів на полі бою. Спори осідають у глибокій рані або в місцях ін'єкцій наркоманів, де анаеробне середовище, створене руйнуванням тканин, сприяє їхньому розмноженню (проростанню та росту *C. botulinum*). Інкубаційний період ранового ботулізму становить 4–14 днів. Ботулотоксин виробляється і всмоктується через слизові оболонки, пошкоджену шкіру або рани, що призводить до ботулізму.

Інгаляційний ботулізм є рідкісним і не зустрічається в природі. Здебільшого він пов'язаний з випадковими або навмисними випадковими або навмисними подіями (такими як біотероризм), які й призводять до вивільнення токсинів у

вигляді аерозолів. Інгаляційний ботулізм має схожу клінічну картину з харчовим ботулізмом, що передається через їжу.

Повідомлялося про ботулізм, що передається водним шляхом, внаслідок вживання преформованого токсину. Однак, звичайні процеси обробки води (такі як кип'ятіння, дезінфекція 0,1% розчином гіпохлоритного відбілювача) руйнують токсин, тому ризик вважається низьким. Іноді ботулізм невизначеного походження трапляється у дорослих, коли не вдається ідентифікувати джерело їжі або джерело рани. Ці випадки можна порівняти з дитячим ботулізмом, які можуть виникати через зміну мікрофлори кишечника внаслідок хірургічного втручання або антибіотикотерапії.

Крім того, про несприятливий вплив чистого ботулінічного токсину (Ботокс®) повідомлялося після його медичного або косметичного застосування у пацієнтів.

Отже, ботулізм це важке паралітичне захворювання, спричинене ботулотоксином. Ця хвороба має різні форми залежно від способу зараження та впливу ботулотоксинів. Харчовий ботулізм виникає після вживання продуктів, що містять ботулотоксин (консервовані овочі – *A*, м'ясні консерви – *B*, рибні консерви – *E*). Інгаляційний ботулізм має схожу клінічну картину з харчовим ботулізмом і виникає під час вдихання аерозолу, який випадково або навмисно (наприклад, з метою біотероризму) забруднений *BoNTs* (WHO, 2023). Рановий ботулізм виникає в результаті ін'єкції забруднених спорами *C. botulinum* препаратів під шкіру або в м'язи, або прямого зараження рани під час травматичного ушкодження (CDC, 2024). Після потрапляння в організм *C. botulinum* також може колонізувати кишковий тракт і спричинити дитячий ботулізм або кишкову токсикоінфекцію у дорослих (ECDC, 2024).

Ботулізм є рідкісним, але смертельним захворюванням. Екстраполяція з моделей на тваринах показує, що середня летальна доза *BoNT* для дорослої людини чоловічої статі становить 5 нг за парентерального введення (ANSES, 2010), 30 нг за перорального введення та 130 нг за інгаляційного введення (WHO, 2023; Dhaked R.K. et al., 2010).

Інкубаційний період за ботулізму тварин і птиці триває від 12–48 год до 2–3 тижнів, що залежить від дози токсину, який надходить з кормом, і резистентності організму. Описані випадки ботулізму у птиці, коли хвороба починала розвиватися протягом 1 год після споживання корму. Чим більша кількість токсину була в кормі, тим коротший інкубаційний період і більш гострий перебіг захворювання. Тривалість спалаху, як правило, становить 8–12 діб, а максимальне виділення хворих спостерігається у перші 3 доби. Хвороба зазвичай перебігає за відсутності гарячкового стану. Миттєвий (надгострий) перебіг триває менше ніж одну добу, гострий – 1–6, підгострий – до 7 діб, хронічний – до 3–4 тижнів (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Характерними ознаками захворювання тварин всіх видів на ботулізм є прогресуюча слабкість, порушення іннервації м'язів, особливо бульбарний (що належить до довгастого мозку) параліч: параліч жувального і ковтального апаратів. Апетит і спрага у хворих зберігаються. Тварини захоплюють корм, довго його жують, але проковтнути не в змозі. Намагаються пити, але вода виливається з ротової порожнини і через носові ходи. Часто спостерігається параліч язика і

нижньої щелепи. Тварини швидко худнуть. Відмічаються порушення зору, слинотеча, порушення секреторної і моторної функцій шлунково-кишкового тракту. Температура тіла хворих тварин здебільшого в нормі або є субнормальною. За миттєвого і гострого перебігу летальність досягає 90–95%.

У коней і великої рогатої худоби миттєвий перебіг ботулізму характеризується раптовою загибеллю тварин без прояву будь-яких попередніх ознак захворювання. Рідше тварин знаходять лежачими в коматозному стані, з витягнутою вздовж грудної стінки головою. Смерть настає без агонії. Одужують тварини рідко. Коні можуть гинути за декілька годин. Тварина лежить на боці, намагається встати, піднімає голову, але знову валиться на бік і гине. Іноді зовсім здорових звечора тварин зранку знаходять мертвими. Діагностувати миттєву форму захворювання досить важко – внаслідок відсутності характерних ознак захворювання. Синдром бульбарного паралічу за цієї форми захворювання буває рідко. Англійські дослідники S.P. Cobb et al. (2002) описали спалах ботулізму внаслідок згодовування силосу, що містив токсин. В уражених тварин спостерігали пригнічення, атаксію задніх кінцівок з наступним грудним і латеральним залежуванням. Інші симптоми – частково в'ялість хвоста, понижений рефлекс сіпання задньої кінцівки, звисання вух, черевний тип дихання, атонія рубця. Скупчення слини навколо губ і рота, а також наявність корму навколо язика свідчило про утруднення акту ковтання. В уражених тварин спостерігали світлобоязнь, а в трупів – виричкуватість очей. За грудного залежування тварини продовжували вживати корм, але через 1–2 доби, як правило, розвивалось латеральне залежування, у тварин зникав апетит і через 1–2 доби вони гинули.

Гострий перебіг триває 3–6 днів, проявляється неспокоєм і зниженням рефлекторної чутливості. Хода напружена, хитка. Хвора тварина рухається неохоче, з широко розставленими кінцівками, до кінця прояву захворювання вона не може стояти. Намагання піднятися вдається з труднощами. Слизові оболонки очей, носа і рота гіперемійовані або жовтяничні та ціанотичні. У великої рогатої худоби спостерігають задишку, загальну м'язову слабкість, параліч задніх кінцівок, язика, глотки, гортані, слиновиділення, утруднення жуйки, смердючу відрижку. Дихання прискорене і поверхнєве, ніздрі розширені. У розпал захворювання пульс досягає 80–100 поштовхів за хвилину. Спостерігається серцева слабкість і аритмія. Перистальтика кишечника сповільнена, пізніше розвивається стійка атонія, запор. Кал виділяється невеликими порціями, вкритий слизом. Сечовиділення утруднене. Сеча містить індикан, білок і глюкозу. У процесі дослідження крові спостерігають сповільнене ШОЕ і незначне збільшення кількості еритроцитів, параліч нижньої щелепи та язика, який випадає з рота. У тварин зберігається апетит, спрага навіть посилюється. Вони намагаються захопити корм губами, але в результаті паралічу глотки не в змозі проковтнути його. У ротовій порожнині скупчуються кормові маси або корм випадає назад. Перед смертю нижня щелепа відвисає, акт жуйки стає неможливим. Одужують лише легкохворі тварини.

За *підгострого* перебігу тварини можуть підніматись і стояти, під час руху швидко втомлюються, спотикаються і знову лягають. У них також спостерігають порушення акту жуйки і ковтання, запор, ослаблення серцевої діяльності. Внаслідок

аспірації кормових мас хвороба може ускладнюватися пневмонією або гангrenoю легень.

Хронічний перебіг триває до 10 і більше діб. Характеризується також паралічами язика і глотки. Провідні ознаки захворювання – утрудненість руху та невпевненість ходи. Через тривале лежання у тварин проявляються пролежні. У великої рогатої худоби нерідко уражуються легені. Сенсорна чутливість, апетит і жуйка, як правило, не порушені. Тварина швидко худне. Одужання спостерігається частіше, ніж за інших форм захворювання.

У *овець* ботулізм проявляється хиткою ходою. Задні кінцівки підтягнуті вперед, під тіло, а шия піднята, як у загнuzданих коней. З розвитком паралічів шия вигинається у бічному положенні. За гострого перебігу параліч язика і слиновиділення виражені добре. Тварини, що одужали після хронічного перебігу захворювання, протягом тривалого часу залишаються апатичними.

У *кіз* переважають порушення руху, паралічі жуйних і ковтальних м'язів бувають не завжди.

Свині хворіють рідко. Спостерігають афонію (втрату голосу), сильне слиновиділення, порушення координації рухів, сліпоту, параліч жуйних м'язів і глотки. Смерть настає протягом декількох годин або 2–3 діб.

Характерними симптомами хвороби у *собак* є паралічі кінцівок і м'язів очей, апатія, порушення функції кишечника, параліч глотки. Смерть настає від асфіксії. Хвороба може ускладнюватися пневмонією (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

У *норок і тхорів* перші симптоми проявляються через 12 год – 4 доби після попадання в організм токсину (з кормом). Спостерігається розслаблення м'язів кінцівок, парези та паралічі передніх і задніх кінцівок (спочатку уражуються задні кінцівки, що є типовим для ботулізму), розширення зіниць, витікання слизу з кутів рота, довільне сечовиділення. Голова повернута набік, погляд нерухомий. Злобні тварини можуть завдати укусів. Хвороба триває від декількох годин до однієї доби, рідко до 5–6 діб. Летальність залежить від дози токсину, що надходить в організм і може становити 20–100%. Слід відмітити, що у норок, песців і лисиць у разі годівлі неякісною рибою, кінським або оленьким м'ясом (виділені збудники типів *E*, *C* і *A* відповідно) ботулізм перебігав у вигляді токсикоінфекції з тривалим інкубаційним періодом. Загибель частини звірів спостерігалась через 15–30 діб (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Птахи (кури, індики, фазани, качки, гуси) у початковому періоді захворювання сидять з опущеними крильми, або здійснюють ними некоординовані одnobічні гребні рухи. Голова з викривленою у вигляді латинської літери *S* шиєю повернута у бік плеча. Язик звисає із злегка відкритого дзьоба і назад не втягується. У курчат основна ознака хвороби – в'ялий параліч лап, крил, шиї й повік. Розвиток паралічу прогресує від лап до крил, шиї, а потім повік. Хвора птиця начебто кульгає, в неї опускаються крила. Розповсюджена назва ботулізму “м'яка шия” точно описує параліч шиї. У кінцевій стадії захворювання птиця лежить на животі або на боці, голова і шия витягнуті по землі. Птахи, що знаходяться у воді, не здатні приймати нормальне для плавання положення, тримати голову і шию над водою, не можуть пити. Чутливість у

паралізованої птиці не порушена. Зіниці широко розширені, миготлива перетинка не випадає (параліч)(Smith G.R., 1987).

За тяжкого перебігу смертність у стадах птиці може досягати 40% (Dohms J.E., 1987; Roberts T.A., Aitken I.D., 1974). “Західна хвороба качок” – одна з найбільш розповсюджених серед диких водоплавних. Смертність диких птахів, в окремих випадках, досягала до 100000 гол. птиці (Clark W.E., 1987; Jensen W.I., Price J.I., 1987). Описані випадки ботулізму серед водоплавних на малих озерах, коли гинуло по декілька десятків голів птиці (Azuma R., Itoh T., 1987; Smart J.L. et al, 1987). Смертність фазанів, що вирощувались на спеціалізованих фермах, становила до 40.000 гол. (Rosen M.N., 1971).

Патолого-анатомічні зміни за ботулізму тварин не є специфічними. Під час розтину тварини виявляють жовтяничність підшкірної клітковини, петехіальні крововиливи на серці і серозних покриттях. З розрізаних судин витікає незгорнута (іноді лакова), густа темно-червона кров. Внутрішні органи і лімфатичні вузли збільшені в об’ємі та повнокровні. Шлунок зазвичай містить незначну кількість кормових мас. У великої рогатої худоби в передшлунках виявляють різні чужорідні предмети (кістки, грудочки шерсті, дріт, куски вугілля, каміння тощо), що є наслідком афосфорозу і остеофагії. Книжка щільна, сухувата. Слизова оболонка тонкого, рідше товстого відділів кишечника катарально-геморагічно запалена. На слизових тонких кишках виявляють крововиливи. У прямій кишці щільний, вкритий слизом кал. Паренхіма нирок, печінки й селезінки, як правило, без видимих змін, лише у норок і птахів спостерігається їх сильне кровонаповнення. Іноді легені набряклі, за ускладнень спостерігають зміни, характерні для пневмонії або гангрени. Головний мозок також набряклий, іноді виявляють периваскулярні крововиливи. Найбільш характерними патолого-анатомічними змінами у загиблих від ботулізму коней є випадіння з ротової порожнини припухлого язика і зміни гортанних хрящів та зіва з великою кількістю розлитих і дрібновогнищевих крововиливів.

Загиблі від ботулізму звірі доброї вгодованості. Трупне залякання здебільшого не виражене, шлунок пустий. Слизові оболонки шлунка й кишечника гіперемійовані, селезінка дещо набрякла, світло-вишневого кольору; у легенях знаходять темно-червоні ділянки вогнищевих крововиливів; печінка кровонаповнена, ніздрювата, темно-вишневого кольору (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Діагностика. Окрім клінічних проявів та анамнезу пацієнта, діагноз може бути підтверджений лабораторними методами досліджень. Зразки крові, калу або харчових продуктів можуть бути протестовані на наявність *C. botulinum* або його токсину. Зразки харчових продуктів повинні бути збагачені РКМ або триптиказо-пептон-глюкозо-дріжджовим екстрактом (TPGY) за 28 або 35°C протягом приблизно 5 днів у суворих анаеробних умовах.

Забарвлення за Грамом або спостереження під світловим мікроскопом повинні виявити наявність типових клітин, що мають вигляд “тенісної ракетки”. Для виділення збагачену культуру змішують зі спиртом або піддають термічній обробці за 80°C протягом 10–15 хвилин, потім наносять на яєчно-жовтковий агар або печінково-жовтковий агар і інкубують за 35 °C протягом 48 годин в анаеробних умовах. Типові колонії *C. botulinum* виглядають як підняті або плоскі, гладенькі або шорсткі, з розлогими та нерівними краями. На агарі з яєчним

жовтком колонії мають блискучу зону (яку також називають перламутровою зоною) під час спостереження під непрямим світлом.

Для виявлення токсинів широко використовуються імуноферментний аналіз (ІФА).

Біопроба на мишах також може бути використана, але вона є дорогою і вимагає спеціального обладнання.

На молекулярному рівні для токсинотипування та виявлення генів вірулентності, пов'язаних з типами *C. botulinus*, можна використовувати специфічну ПЛР (Lindström M., Korkeala H., 2006; WHO, 2023).

Діагностика захворювання у тварин. Під час постановки діагнозу враховують передусім епізоотологічні та клінічні дані, з'ясовують джерело інтоксикації. Лабораторний діагноз на ботулізм встановлюють виявленням токсинів або збудників у пробах корму, вмісті шлунково-кишкового тракту і печінці загинувших тварин. Кров хворих тварин досліджують на наявність токсинів.

Для виявлення збудника і його токсину в лабораторію направляють вміст шлунка (100–200 см³), частинки паренхіматозних органів, а також проби підозрілих кормів (не менше ніж по 100 г). Патологічний матеріал доставляють у термосі з льодом у неконсервованому вигляді, а проби кормів – у світлонепроникній тарі. За підозри ботулізму хутрових звірів у лабораторію ветеринарної медицини відсилають проби кормів, які їм згодовували (проби корму повинні зберігатись у холодильнику протягом 7 діб), рештки нез'їденого корму, зіскрібки слизової шлунка й кишечника, 10–20 свіжих трупів. Одночасно з трупами направляють проби корму, відібрані зі сховища, за попередній до падежу день.

Досліджуваний матеріал у кількості 20–30 г розтирають у ступці з піском або гомогенізують і заливають подвійною кількістю фізрозчину. Отриману суспензію залишають на 2 год за кімнатної температури для екстрагування. Частину суспензії використовують для виявлення токсину, а іншу – для виділення збудника.

Для виявлення токсинів екстракти проб корму і патологічного матеріалу фільтрують через ватно-марлевий фільтр або центрифугують за швидкості 3000 об./хв протягом 15 хв. Отриманий фільтрат або центрифугат перевіряють на токсичність. З цією метою його розділяють на 2 частини, одну з них прогрівують у киплячій водяній бані протягом 20–30 хв. Кожним прокип'яченим і непрогрітим фільтратом досліджуваного матеріалу заражають внутрішньовенно (використовують лише центрифугати) або внутрішньочеревно 2 білих миші масою 16–18 г в дозі 0,5–0,6 см³. Досліджувані фільтрати або центрифугати можна вводити і морським свинкам у дозі 3,0–5,0 см³ підшкірно. За наявності ботулінного токсину тварини, заражені некип'яченим субстратом, гинуть на другу–п'яту добу з характерним симптомокомплексом ботулізму (розслаблення скелетних м'язів, западання черевної стінки, паралічі і судоми перед смертю тощо). Тварини, яким вводили кип'ячений фільтрат, залишаються живими.

Кров хворих тварин на наявність токсинів перевіряють одразу після відбору шляхом внутрішньочеревного введення білим мишам. Спостерігають за тваринками протягом 5 діб.

У разі виявлення в досліджуваному матеріалі ботулінного токсину з метою його типізації ставлять реакцію нейтралізації з типовими діагностичними сироватками. У медичній практиці, крім того, для виявлення токсину ставлять реакцію непрямой гемаглютинації (РНГА) та реакцію придушення фагоцитозу.

Посіви з патматеріалу бажано проводити у флакони місткістю 100–200 см³, заповнені на 2/3 казеїново-грибним, казеїново-кислотним середовищем або бульйоном Хотінгера, на яких спостерігається краще токсиноутворення збудників ботулізму. За їх відсутності допускається вирощування його на середовищі Кітта-Тароцці.

Кожну пробу досліджуваного матеріалу висівають у 2 флакони, один з яких прогрівають протягом 1 год за 80°C. Якщо в досліджуваному матеріалі збудник знаходиться у вегетативній формі, то ріст здебільшого відбувається в непрогрітих флаконах. За наявності характерного для збудників ботулізму росту токсин у культуральній рідині визначають так само, як і вміст його в досліджуваному матеріалі (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Диференційна діагностика. У диференційну діагностику окремих випадків у людини включено широкий спектр загальних і незвичайних етіологій (наприклад, *порушення мозкового кровообігу, синдром Ламберта-Ітона, менінгіт, енцефаліт і кліщовий параліч, синдром Гієна-Барре, міастенію, отруєння та інтоксикації, поліомієліт*)(St Louis M.E. et al., 1988; Rao A.K. et al., 2021).

В тварин слід виключити *сибірку* (звертають увагу на ознаки септицемії, наявність карбункулів, швидку загибель тварин, кінцево проводять повне бактеріологічне дослідження); *інфекційні енцефаломієліти коней* (виключають вірусологічним дослідженням, проводять індикацію збудників в ІФА); *губчастоподібну енцефалопатію* (звертають увагу на таку типову клінічну ознаку, як гіперметрія та інші, проводять гістологічне дослідження й імунодотблотинг); *сказ* (епізоотологи враховують, що передумовою виникнення захворювання обов'язково є укуси, звертають увагу на прояви агресивності та люті, зміну загальної поведінки тварини, кінцево досліджують мозок на наявність тілець Бабеша-Негрі, проводять імунофлуоресценцію, ПЛР та біопробу); *хворобу Ауєскі* (звертають увагу на злоякісний перебіг цього захворювання у поросят до 10-денного віку, наявність респіраторного синдрому тощо, проводять вірусологічне дослідження й індикацію вірусу в ІФА, кінцево ставлять біопробу на кролях); *лістеріоз* (звертають увагу на наявність маститів, ендометритів, на розтині звертають увагу на наявність гнійного енцефаліту, проводять бактеріологічне дослідження); *стахіботріотоксикоз* (вже у початковій стадії хвороби супроводжується тріщинами губ і некротичним ураженням ротової порожнини за нормальної температури тіла та збереженого апетиту; проводять мікологічне дослідження); *псевдочуму і хворобу Марека* у птиці (враховують клінічні ознаки, притаманні цим хворобам, кінцево проводять вірусологічне дослідження); *отруєння рослинами і солями свинцю, післяродовий парез* (покращення загального стану після надання лікувальної допомоги); диференціюють також *запалення головного і спинного мозку, афосфороз і В₂ авітаміноз*.

Раптова загибель значної кількості звірів може бути помилково розцінена як отруєння диметилнітрозаміном або деякими отрутохімікатами. За ботулізму типовими будуть паралічі кінцівок, відсутність трупного залякання, пустий шлунок, хоча корм напередодні був ними з'їдений (це вказує на розрив у часі між початком всмоктування корму і захворюванням, тобто на наявність інкубаційного періоду, характерного лише для біологічних отрут; навпаки, у разі отруєння хімічними речовинами хвороба розвивається одразу після всмоктування корму і тому шлунок у більшості тварин не встигає спорожніти). Slugin B.C. зазначає, що у випадку загибелі щеплених проти ботулізму норок і тхорів важливе діагностичне значення слід надавати факту загибелі звірів одної або двох вікових груп – однорічок або дорослих. Таке явище пояснюється тим, що попередня або остання вакцинації були зроблені слабоімунотенними вакцинами (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Лікування. Важливе початкове лікування та рішення щодо лікування пацієнтів із підозрою на ботулізм повинні прийматися на основі клінічних даних. Ботулінічний антитоксин, єдиний специфічний засіб для лікування ботулізму, слід ввести якомога швидше. Лабораторне підтвердження може зайняти кілька днів, і затримка введення антитоксину пацієнту з високою або середньою ймовірністю ботулізму під час очікування лабораторних результатів може погіршити результат пацієнта (Sheth A.N. et al., 2008; Sobel J., 2009).

За умови належного реанімаційного догляду, особливо інтубації та штучної вентиляції легень, коли це необхідно, майже всі пацієнти з ботулізмом виживають і, зрештою, повністю одужують, навіть без отримання антитоксину. Клініцисти повинні проактивно керувати і визначати пріоритети інтенсивної терапії, щоб уникнути дефіциту. Ретельне планування може бути використано для передбачення кількох заходів, які, якщо їх своєчасно вжити під час спалаху, можуть допомогти запобігти або зменшити дефіцит інтенсивної медичної допомоги. Коли виявлено спалах ботулізму, масштаби спалаху повинні якнайшвидше мобілізувати місцеві, регіональні та федеральні активи у відповідному масштабі. Це може включати завчасну передачу витратних матеріалів та обладнання (наприклад, витратних матеріалів для інтубації, комбінацій мішок-маска, апаратів штучної вентиляції легень, седативних засобів, апаратів для наркозу та транспортних вентиляторів) з регіональних або федеральних джерел до медичних закладів, які займаються лікуванням. Оскільки ботулізм не є заразним і пацієнти зазвичай стабільні з гемодинаміки, переміщення пацієнтів до закладів з відповідними ресурсами може бути критичним під час великого спалаху; проактивна мобілізація транспортних ресурсів у таких обставинах є важливою (Rao A.K. et al., 2021).

У разі появи захворювання в тварин негайно вилучають з раціону підозрілі щодо наявності токсину корми. Хворих тварин забезпечують м'якою підстилкою, лежачих тварин два–три рази на день перевертають, щоб запобігти появі пролежнів. У початковій стадії захворювання звільняють пряму кишку від калових мас, роблять теплі клізми, застосовують сильнодіюче проносне. Промивають шлунок 5% розчином двовуглекислої соди через носостравохідний зонд (промивання проводять до чистих промивних вод). Після промивання доцільно вводити у шлунок сорбенти (активоване вугілля, ентеросгель, розчин

аеросилу тощо). Іноді введення проносних засобів не дає бажаного ефекту через частковий або повний парез кишок. Внутрішньовенно вводять глюкозу, підшкірно – препарати камфори. Після дії проносного всередину задають значну кількість води з глюкозою (великим тваринам 10–15 л).

Непоганий ефект дає внутрішньовенне введення на початку захворювання у великих дозах (600–900 тис. МО великим тваринам) відповідних ботулінних антитоксичних сироваток, що випускаються медичною промисловістю. Ефективність серотерапії є вищою у ранньому періоді захворювання, оскільки вільноциркулюючий у крові токсин швидко зв'язується тканинами організму. Якщо тип збудника невідомий, вводять суміш антитоксичних сироваток різних типів.

У зв'язку з токсикоінфекційною природою захворювання для запобігання утворенню вегетативних форм збудника в організмі і подальшому ендогенному токсиноутворенню обов'язковим є використання антибактеріальних засобів. Призначають левоміцетин, препарати тетрацикліну (протягом 6–8 діб), кламогсилу, амоксиклаву, енрофлоксацину, цефазоліну, цефтриаксону, сумамеду тощо. За тяжких форм розладів і пневмоній парентерально застосовують напівсинтетичні пеніциліни (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Імунітет і специфічна профілактика. Імунітет за ботулізму антитоксичний, однак гуморальні фактори у тварин різних видів не завжди відповідають їх стійкості до токсинів, особливо до токсину типу *E*. Існує гіпотеза, що природна резистентність тварин до ботулінного токсину генетично зумовлена і пов'язана з особливостями протоплазматичних елементів клітин.

У перехворілих на ботулізм людей і тварин несприйнятливості до повторного захворювання не виникає, тому перенесене захворювання не забезпечує антитоксичного імунітету. Однак за вакцинації анатоксином або анакультурою, тварини набувають типоспецифічної несприйнятливості до захворювання, яке є результатом накопичення у крові й тканинах організму відповідних антитоксинів.

У країнах, де ботулізм розповсюджений серед коней, великої рогатої худоби або тварин інших видів, практикується їх імунізація ботулінними анатоксинами типів *A*, *B*, *C*, *D*.

У країнах колишнього СРСР ботулізм реєструвався здебільшого серед хутрових звірів (норки). Їх імунізували відповідними вакцинами імпортного виробництва. Цуценят імунізують згідно з настановами із застосування вакцин, починаючи з 45- або 60-денного віку (червень–липень), основне стадо – після поновлення нормальної вгодованості (липень–серпень). Ефективною є вакцинація й з більш раннього віку – 3-тижневого або 5-тижневого. У Великобританії цуценят норок проти ботулізму щеплюють з 32-денного віку (дорослих норок вакцинують лише проти чуми). Імунітет настає через 2–3 тижні після імунізації й зберігається не менше 12–18 міс (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Профілактика та заходи боротьби. Для попередження ботулізму серед тварин слід суворо слідкувати за дотриманням ветеринарно-санітарних і зоогігієнічних правил заготівлі, зберігання й підготовки кормів до згодовування (не допускати попадання в них ґрунту, трупів дрібних тварин і комах, пташиного

посліду), а також за санітарним станом пасовищ та місць водопою. Заборонити згодовування запліснявілих, зіпсованих, загнилих або забруднених кормів. Силосна маса, що заготовляється для тварин, має бути вільна від ґрунту (наявність збудника ботулізму в ґрунті). Ущільнення зеленої силосної маси потрібно проводити швидко. Не допускати самонагрівання зеленої силосної маси. Зволожені корми (комбікорми, сінна різка, висівки) слід давати тваринам одразу після виготовлення. Корми тваринного походження і збірні харчові відходи слід надійно знезаражувати проварюванням протягом 2 год.

Особливу увагу звертають на вибір і підготовку кормів у звірівницьких господарствах. В цьому разі температура корму не повинна перевищувати 10°C, корм роздають ввечері такими порціями, щоб були з'їдені протягом ночі. Для попередження зараження тварин і птиці на пасовищах оглядають місця випасання та водопою. Видаляють з пасовищ трупи. Дрібні мулкі водойми очищають від гниючих рослинних мас. У стаціонарно-неблагополучних районах рекомендують підживлювати ґрунти суперфосфатом, у раціон тварин вводити мінеральні підкормки (кісткове борошно, фосфорнокислу кормову крейду, динатрійфосфат тощо). Планову вакцинацію норок проводять у травні–липні.

У разі отруєння хворих тварин відразу ізолюють та піддають лікуванню, одночасно з'ясовують джерело отруєння тварин і негайно вилучають з раціону підозрілі корми. За спалаху захворювання, зумовленого збудником типу C, у звірівницьких господарствах всіх здорових тварин вимушено щеплюють. Забій і використання в їжу м'яса хворих тварин суворо забороняється. Трупи підлягають знищенню разом із шкурами.

Під час виникнення захворювання у хутрових звірів з раціону виключають підозрілі (здебільшого умовно придатні) корми й згодовують їх у вареному вигляді. До підозрілих кормів відносять: погано знекровлені туші сільськогосподарських тварин, недоброякісні за свіжістю м'ясні субпродукти й рибні корми, м'ясо морських тварин навіть доброякісне за органолептичними показниками, корми невідомого походження, корми тваринного й рослинного походження, які “самонагрілись” під час зберігання. М'ясо від вимушено забитих тварин допускається для згодовування звірам лише після термічної обробки. Туші загинувших тварин для годівлі не використовують. Туші вбитих блискавкою або електричним струмом тварин за своєчасної обробки можна згодувати звірам лише після ретельного проварювання. Під час забою тварин, туші яких призначені для згодовування хутровим звірам, безпосередньо в господарствах розбирають не пізніше 2 год після забою. М'ясо й субпродукти морських тварин включають у корм норкам лише через 3 тижні після їх вакцинації проти ботулізму (Urguev K.R., 1987; Slugin B.C., 2004; Korniienko L. et al., 2009).

Типовим наслідком ботулізму в людини є спадний в'ялий параліч, який, якщо його не лікувати негайно, може призвести до смерті через відмову дихальної мускулатури. Профілактика харчового ботулізму ґрунтується на дотриманні гігієнічних правил приготування їжі. Хоча спори *C. botulinum* є термостійкими, токсин, що виробляється бактеріями, які проростають зі спор в анаеробних умовах, може бути зруйнований кип'ятінням) (наприклад, для руйнування токсину достатньо внутрішньої температури >85 °C протягом 5 хвилин або довше) (WHO, 2023). Крім того, *C. botulinum* не росте в кислих умовах (pH<4,6), а

отже токсин не буде утворюватися в кислих продуктах (примітка: низький рівень *pH* не руйнує будь-який попередньо сформований токсин в їжі). Комбінація низької температури зберігання і вмісту солі та/або *pH* також використовуються для запобігання росту бактерій або утворенню токсину (WHO, 2023).

Термічна обробка залишається основним методом контролю небезпеки *C. botulinum* у харчових продуктах. Щоб досягти комерційної стерильності за допомогою зниження *12-log* у консервах із низьким вмістом кислоти, основним методом вибору є термічна обробка або “ботулінічна варка”. Термічні обробки, навіть за незначної тривалості застосування, можуть змінити органолептичну якість продукту. Таким чином, адаптація нетермічних технологій або їх поєднання з термічною обробкою може зберегти поживні та сенсорні властивості продуктів і досягти цілей безпеки харчових продуктів. Опромінення успішно використовується в поєднанні з термічною обробкою для інактивації *C. botulinum* в різних харчових продуктах. Доступність технології та прийнятність споживачів є основними обмеженнями в адаптації опромінення для харчових продуктів. Спори *C. botulinum* загалом стійкі до *HPP* (високого гідростатичного тиску). Однак поєднання термічної обробки та обробки *HPP* показало багатообіцяючі результати щодо ефективної інактивації спор у різних харчових продуктах. Як нетеплова альтернатива, комбінація *HPP* та опромінення також можуть бути використані для прояву синергічного ефекту для інактивації *C. botulinum*. (WHO, 2023; Munir M.T. et al., 2023).

Запобіжні заходи щодо перехресного забруднення харчових продуктів високого ризику (наприклад, готових до вживання, консервів, меду тощо) слід вживати на всьому ланцюгу постачання харчових продуктів (Bedi J.S. et al., 2022).

КУ-ГАРЯЧКА

Ку-гарячка (“Q” – на початку дослідження цього захворювання через нез’ясовану етіологію та патогенез) – поширений у всьому світі системний високоінфекційний зооноз, який спричиняється облигатною внутрішньоклітинною бактерією *Coxiella burnetii*. Збудник уражає широкий спектр видів тварин, включаючи ссавців, птахів, рептилій і членистоногих. Захворювання вважається “занедбаним зоонозом” і його було віднесено до 13 “глобальних пріоритетних зоонозів”. Фахівці зазначають, що *Coxiella burnetii* є збудником Ку-гарячки у людей і коксіельозу у тварин. (Grace D. et al., 2012; Cavalerie L. et al., 2021; Celina S.S., Cerný J., 2022). Завдяки широкій доступності, екологічній стабільності та низькій інфекційній дозі збудник *C. burnetii* вважається новим патогеном і класифікується як потенційний агент біотероризму (Rathish B. et al., 2023).

Інфекція *Coxiella burnetii* спричинює значне занепокоєння через її потенціал швидкого поширення та дуже заразну природу. Домашня худоба є основним джерелом інфекції *C. burnetii* під час більшості спалахів Ку-гарячки, що відбувається переважно після вдихання збудника. Крім худоби, багато випадків Ку-гарячки пов’язані з контактом із дикою природою. Зміни в динаміці взаємодії людей і диких тварин можуть призвести до підвищення потенційного ризику міжвидової передачі та сприяти появі/повторній появі Ку-гарячки. Хоча *C. burnetii* передається переважно повітряно-крапельним шляхом, кліщі можуть бути переносниками та відігравати важливу роль у природному циклі передачі коксіельозу серед диких хребетних і худоби (Celina S.S., Cerný J., 2022).

Історична довідка. Перший спалах цієї хвороби спостерігався в 1935 році, а згодом був описаний в 1937 році Edward Holbrook Derrick серед працівників скотобійні у Квінсленді в Австралії. “Q” розшифровується як “Query” (запит або невідоме) і застосовувалася в той час, коли збудник хвороби був невідомий, оскільки його було обрано замість назви “бойняна гарячка” та “квінслендська рикетсіальна гарячка”. Збудник був відкритий у 1937 році, коли Френк М. Бернет і Мейвіс Фріман виділили бактерію від одного з пацієнтів з хворобою Дерріка. Вони вводили морським свинкам кров і сечу пацієнтів з хворобою Дерріка й спостерігали наявність внутрішньоклітинних грамнегативних організмів, які були морфологічно схожі на *Rickettsia spp.* у забарвлених препаратах клітин селезінки, і тому вони назвали збудника *Rickettsia burnetii* (Marrie T.M., 1990).

Синонімічні назви Ку-гарячки: коксіельоз, рикетсіоз Бернета, козячий грип, гарячка Дев’ятої милі, гарячка Червоної річки, Балканський грип. Незважаючи на те, що у тварин цей організм має широкий і різноманітний спектр господарів, в першу чергу він відомий як причина репродуктивних втрат у домашніх жуйних. Клінічні спалахи, найбільш значні переважно у овець і кіз, однак реєструють як спорадичні, так і випадкові спалахи. Може уражуватись до 50–90% стада. *C. burnetii* також причетний до абортів і мертворожденень у деяких інших ссавців. Інфікованих тварин важко розпізнати: невагітні тварини-носії збудника, часто не мають жодних явних клінічних ознак, а серопозитивність не завжди корелює з виділенням бактерій. У людей, інфікованих *C. burnetii*, часто відбувається сероконверсія без прояву клінічних ознак або розвивається легке, самообмежене, грипоподібне захворювання. Однак цей організм може спричинювати більш серйозні синдроми, включаючи пневмонію та репродуктивні втрати. У тих

пацієнтів, у яких вже були аномалії серцевих клапанів або кровоносних судин, зараження цим збудником мало серйозні наслідки. Люди зазвичай отримують *C. burnetii* від тварин які нещодавно народили потомство, особливо від жуйних, які можуть виділяти значну кількість бактерій із різними рідинами пов'язаними з пологам.

Захворювання підлягає нотифікації в категорії “багатовидові хвороби, інфекції та інвазії” за класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (WOAH). Спалах Ку-гарячки в Нідерландах (2007–2010 рр.) дав уявлення про серйозну загрозу громадському здоров'ю, коли було зареєстровано понад 4000 випадків захворювання в людей. Джерелами зареєстрованих випадків були молочні козячі ферми поблизу густонаселених районів, збудник в цьому разі переважно поширювався вітром. Уряд Нідерландів прийняв рішення вибракувати понад 50 000 вагітних овець і кіз, щоб зупинити найбільш небезпечний спалах Ку-гарячки, про який коли-небудь повідомлялося. Сучасний стан знань про *C. burnetii* є неповним, адже деякі аспекти інфекцій у людей і тварин все ще обговорюється або недостатньо зрозумілі (Schneeberger P.M. et al., 2014; CFSPH, 2017).

У свій час *C. burnetii* вважався єдиним представником роду *Coxiella*. Проте кілька видів-кандидатів на доповнення тепер виявлено серед рептилій (*C. cheraxi*), птахів (*C. avium*) і людей (*C. massiliensis*). Коксієлоподібні бактерії також поширені у кліщів, і один із цих організмів нещодавно був виявлений у коней. Нещодавно виявлені “родичі” *C. burnetii* мають потенціал змінити деякі аспекти його епідеміології. Наприклад, *C. burnetii* можна виявити у більш ніж 40 видів кліщів.

Вівці, кози та велика рогата худоба є основним резервуарним господарем *C. burnetii*. *C. burnetii* причетний до репродуктивних втрат у кішок, собак, коней, буйволів, оленів та диких або екзотичних копитних тварин, які утримуються в неволі. Збудник виявили також у водяного козла (*Kobus ellipsiprymnus*), чорної антилопи (*Hippotragus niger*) і кількох видів газелей. Про виявлення антитіл до *C. burnetii* повідомлялося у гризунів, дрібних ссавців, свиней, диких кабанів, різних зайцеподібних (кролі, зайці), лисиць, койотів (*Canis latrans*), єнотів (*Procyon lotor*), скунсів, опосумів, борсуків (*Taxidea taxus*), чорних ведмедів (*Ursus americanus*), диких європейських кішок (*Felis silvestris*), ягуарів (*Panthera onca*), трипалих лінивців (*Bradypus tridactylus*), сірого кенгуру (*Macropus fuliginosus*), єгипетських мангустів (*Herpestes ichneumon*), які утримувалися в неволі, морських ссавців (включно з тюленими, морськими левами і морськими видрами). Цей організм також було виявлено у клінічно здорових птахів, включаючи голубів, ластівок, папуг, ворон, гусей, грифів (*Gyps fulvus*), чорних коршунів (*Milvus migrans*), а також у змії, черепах (*Kachuga sp.*) і варанів (*Varanus indicus*). Повідомлялося, що *C. burnetii* може інфікувати рибу (CFSPH, 2017).

Характеристика збудника. *C. burnetii* – це невелика, грамнегативна, нерухома, плеоморфна бактерія від овальної до паличкоподібної, яка виявляє певну схожість з рикетсіями, з якими вона вважалася спорідненою донедавна. Існує ще одна схожість із грамнегативними паличками, оскільки коксієли також мають зовнішню мембрану ЛПС (ліпополісахарид). Однак молекулярна

систематика відносить *Coxiella* до гамма-підгрупи протеобактерій, тоді як рикетсії належать до альфа-1-підгрупи. *C. burnetii* – єдиний вид *Coxiella*.

Раніше цей збудник був класифікований як рикетсія, але на основі послідовності гена 16s-РНК, він був перекласифікований у відділ *Proteobacteria*, класу γ -*Proteobacteria*, порядку *Legionellales* та родини *Coxiellaceae*. Він вважається високоінфекційним організмом, оскільки вдихання однієї бактерії може спричинити захворювання. Він класифікується як потенційний агент біотероризму (категорія “B” в класифікації CDC) (Honarmand H., 2012).

Захворювання є ендемічним більш ніж у 50 країнах, але рідко реєструється, і тому залишається значною мірою “занедбаним зоонозом” (Guatteo R. et al., 2011). Однак в деяких країнах, таких як Нова Зеландія, Норвегія, Ісландія та Французька Полінезія не знайшли жодних доказів існування цього організму донині. Ця інфекція, здається, доволі поширена серед одомашнених жуйних, хоча дослідження виявляють лише незначний відсоток серопозитивності у тварин. Так, у 1993–1996 рр. у Німеччині *C. burnetii* виявлялась в 0,5–4% серед усієї великої рогатої худоби, яка абортувала. Загибель маток є рідкісною в усіх видів. Нині дослідники зазначають, що серед великої рогатої худоби, овець і кіз носійство збудника може становити 15–20%. Високі рівні серопозитивності реєструвались у верблюдів на Близькому Сході та кускусоподібних (сумчасти) в Австралії. В декількох проведених дослідженнях серопревалентність у собак коливалась у межах 10–66%. Репродуктивні втрати (аборти) у вигляді спалахів періодично реєструються в дрібних жуйних. В спеціальній літературі описані спалахи, коли уражувалось до 50% овець і до 90% кіз. У великої рогатої худоби такі випадки переважно спорадичні (CFSPH, 2017).

C. burnetii має двофазний життєвий цикл, який чергується між великоклітинним варіантом (LCV), і є формою, що реплікується всередині клітини, і дрібноклітинним варіантом (SCV), нереплікувальною, інфекційною формою. SCV має незвичайну спороподібну структуру з високою концентрацією хроматину, й останній дуже стійкий до умов зовнішнього середовища. Коли умови більше не сприяють росту, вегетативні форми відщеплюватимуть на одному кінці спороподібні, електронно-щільні дрібноклітинні варіанти (SCV), які стійкі до висушування, тепла та дезінфікуючих засобів. Це позаклітинні форми, які передаються через повітря, особливо через пил. Такі форми дуже заразливі, і мінімальна доза для зараження, ймовірно, становить близько 10 бактерій. *C. burnetii* також має дві чіткі антигенні фази, фазу I та фазу II, почерговість яких ґрунтується на змінах, що відбуваються в організмі під час культивування *in vitro*. Основне значення цих двох фаз полягає в тому що антитіла до антигенів фази II утворюються на ранніх стадіях інфекції, а антитіла до антигенів фази I переважають, якщо мікроорганізм персистує довше. Отже, фаза 1 (гладка) характеризується повною мембраною LPS і є природною, високовірулентною формою у людей, тварин і членистоногих. Фаза 2 (жорстка) утворюється після кількох пасажів у клітинних культурах або курячих яйцях і має LPS, який є штам-специфічним і не містить певних білкових і цукрових детермінант. Обидві фази є важливими для серологічної діагностики. Подальшою родоспецифічною характеристикою є розвиток двох варіантів (Voth D.E., Heinzen R.A., 2009).

Патоген проходить двофазний цикл розвитку, під час якого він диференціюється зі спороподібного стійкого дрібноклітинного варіанту (*SCV*) у метаболічно активний внутрішньоклітинний великоклітинний варіант (*LCV*), що реплікується (*BKB*). Згодом *LCV* піддається спорогенній диференціації для отримання стійких спороподібних форм, тобто *SCV*. *SCV* – це компактна, невелика паличка з високо електронно-щільним центром з конденсованих нуклеоїдних ниток. Вони вивільняються під час лізису клітин і можуть тривалий час виживати в навколишньому середовищі. *SCV* вважається персистувальною формою в організмі господаря та стійкою формою *C. burnetii* у навколишньому середовищі (Coleman S.A. et al., 2004). Повідомлялося, що період виживання збудника в ґрунті може становити до 150 днів (Welsh H.H. et al., 1959). Ці факти пояснюють широке розповсюдження бактерії в навколишньому середовищі та її здатність інфікувати тварин і людей протягом тривалого періоду після виділення з організму інфікованого господаря. Для знищення коксіел у молоці достатньо пастеризації або нагрівання до 74 °C протягом 15 секунд. Проте в складі висушених тканин збудник може зберігатися в ґрунті місяцями.

C. burnetii може залишатися життєздатним протягом тривалого часу в навколишньому середовищі. Повідомлялося, що в засохлому мокротинні збудник виживав до 30 днів, 120 днів у пилу, 49 днів у висушеній сечі від заражених морських свинок, не менше 19 місяців у фекаліях кліщів, 42 місяці у молоці або 12–16 місяців на вовні за 4–6°C (39–43°F), і 7–10 місяців на вовні за кімнатної температури (CFSPH, 2017).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. *Coxiella burnetii* має широкий і різноманітний спектр господарів. Патоген вражає головним чином овець, кіз і велику рогату худобу, які вважаються основними резервуарами збудника та основним джерелом спалахів серед людей (Pexara A. et al., 2018; Pouquet M. et al., 2020). *Coxiella burnetii* має географічне поширення в усьому світі, за винятком Антарктиди та Нової Зеландії (Hilbink F. et al., 1993; Devaux C.A. et al., 2020). Люди заражаються через вдихання заражених бактеріями аерозолів, які утворюються з заражених збудником фекалій, сечі, молока і продуктів народження заражених тварин, тоді як альтернативні шляхи зараження, такі як статевий, оральний або вроджений, є рідкісними (рис. 6) (EFSA, 2010; Angelakis E., Raoult D., 2010). Оскільки інфікувальна доза під час вдихання становить <10 бактеріальних клітин, контакт з інфікованими тваринами та їх продуктами становить значний ризик зараження патогеном, особливо для фермерів і ветеринарів (Raoult D. et al., 2005; Sánchez J. et al., 2006; Vanderburg S. et al., 2014).

Крім домашніх жуйних, різноманітні інші домашні тварини (наприклад, собаки, кішки, кролі, свині, коні, верблюди, буйволи, гризуни, птахи) заражаються *C. burnetii*. Крім того, задокументовано також, що ці тварини поширюють збудник на людину без прояву клінічних ознак коксіельозу (Babudieri V., 1959). Крім того, було показано, що понад 100 різних видів диких ссавців, які можуть бути резервуарами як для людей, так і для домашньої худоби, містять *C. burnetii* (González-Barrio D., Ruiz-Fons F., 2019).

C. burnetii зустрічається у всьому світі (виняток становить Нова Зеландія). Спектр його господарів включає кліщів, гризунів, дичину, птахів, більшість домашніх тварин і людей. Природними резервуарами є понад 40 видів кліщів, які

утворюють разом з деякими хребетними, такими як гризуни та дичина, природні вогнища. Кліщі залишаються інфікованими протягом усього життя, але також здатні передавати коксієли трансоваріально. *Coxiellae* можуть розмножуватися в кишечнику кліщів до 10^{10} інфекційних одиниць на 1 г калу. У сухих фекаліях, які у значних кількостях виробляє кліщ *Dermacentor coxiellae*, збудник зберігає життєздатність за середніх температур щонайменше 1 рік і може передаватися через повітря.

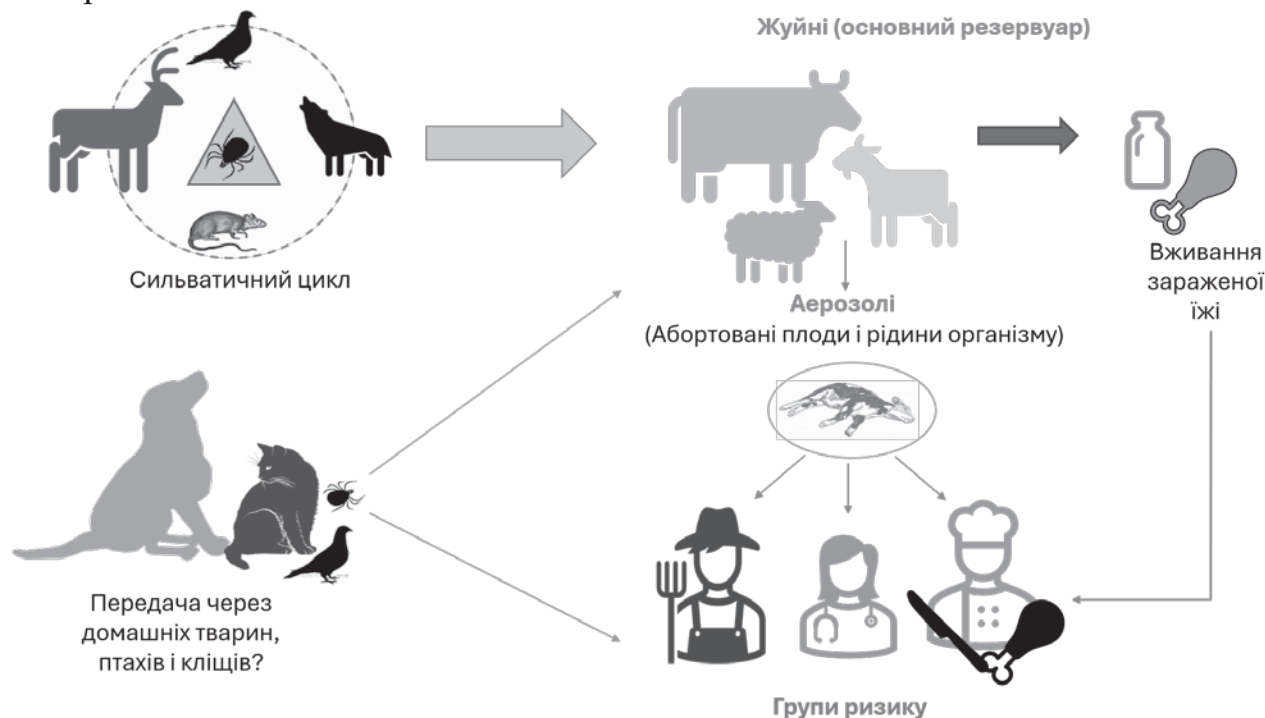


Рис. 6 – Цикли передавання збудника за Ку-гарячки (за Celina S.S., Cerný J., 2022).

Однак останні дослідження поставили під сумнів центральну роль кліщів і природних вогнищ в епідеміології Ку-гарячки. Дослідження ймовірних природних вогнищ у долинах Рейну та Кінцігу в Німеччині виявило, що з 1060 кліщів *Dermacentor* жоден не був носієм коксіел, як було визначено ПЛР, і жоден із 119 гризунів із цих районів не мав антитіл до *Coxiella*. Схоже, що в Центральній Європі природні вогнища є спорадичними, і роль *Dermacentor* є важливою для *Coxiella*.

Серед широкого переліку резервуарних господарів жуйні тварини є найбільш поширеними джерелами інфекції для людини, з найвищими показниками серед осіб, які контактують з козами, вівцями та великою рогатою худобою. Дослідження проведені у наступні роки показали, що домашні тварини, включаючи котів, кролів та собак, можуть бути потенційними джерелами спалахів Ку-гарячки, особливо в міських умовах (Nonarmand H., 2012).

Жуйні тварини вважаються основними резервуарами, а захворювання у цих тварин зазвичай відоме як коксіельоз. Біоматеріали після абортів від інфікованих жуйних тварин є важливими факторами передачі *C. burnetii*. Було виявлено, що заражена плацента абортів тварин містить близько 10^9 організмів на 1 г тканини (Arricau-Bouvery N. et al., 2005). Збудник також було виділено з вагінального слизу, фекалій та молока інфікованих тварин (Freick M. Et al., 2017). *C. burnetii* вважається найбільш термостійким вегетативним патогеном,

виявленим у сирому молоці, і тому стійкість останнього використовується як еталонний мікроорганізм під час пастеризації молока (Stewart D. et al., 2015).

Факторами ризику, які сприяють поширенню збудника у тварин є великий розмір стада з інтенсивними методами ведення сільського господарства, поганою вентиляцією та тісними умовами утримання (McCaughey C. et al., 2010). Сприяти поширенню збудника може порушення заходів біобезпеки на фермах. Сюди можна віднести неналежний карантин придбаних тварин, й як наслідок потрапляння інфікованих тварин у стадо. До розповсюдження інфекції також призводить вільний доступ собак і птахів на територію ферми (Porter S.R. et al., 2011). Розповсюдженню збудника у сусідні приміщення і ферми також сприяє порушення умов утилізації біологічних відходів (плацента, абортівані плоди, гній). Нечаста дезінфекція підлоги та сільськогосподарського обладнання, а також порушення особистої гігієни та гігієни рук працівників ферми сприяють розповсюдженню інфекції. Деякі види кліщів можуть бути переносниками *C. burnetii*. Тому зараження тварин кліщами або наявність кліщів у навколишньому середовищі також сприяють розповсюдженню інфекції (Duron O. et al., 2015).

До професійних груп ризику належать фермери, ветеринари, працівники боєнь, працівники лабораторій, відвідувачі сільських територій (туристи). Зараження людини зазвичай відбувається аерозольним шляхом, переважно через абортівані матеріали або фекалії інфікованих тварин. Важливим фактором ризику також є прямий контакт з інфікованими тваринами без належних засобів індивідуального захисту (ЗІЗ). Аерозолі, які утворюються під час доїння інфікованих тварин, та ті, що утворюються під час надання допомоги за отелення й під час роботи з плацентою інфікованих тварин сприяють розповсюдженню збудника. Небезпеку для людини може становити також гній від інфікованих тварин. Значну небезпеку може мати робота зі збудником у лабораторіях без належних засобів біобезпеки та ЗІЗ. Сприяють зараженню людей також ризиковані кулінарні звички, такі як споживання непастеризованого молока та молочних продуктів, неналежна гігієна рук та особиста гігієна після роботи з тваринами. Переливання зараженої крові, ксенотрансплантація та терапія живими клітинами також були пов'язані з випадками зараження гарячкою Ку (Robyn M.P. et al., 2014). *SCV*-бактерії можуть виживати протягом тривалого часу в навколишньому середовищі. Багато спалахів були пов'язані з передачею вітром із ферм, боєнь та м'ясопереробних підприємств (Wilson L.E. et al., 2010). Крім того, повідомлялося про розмноження *C. burnetii* в амебах, які також можуть відігравати важливу роль у збереженні збудника в навколишньому середовищі (Eldin C. et al., 2017).

У жуйних тварин матка та молочні залози самок слугують місцями персистування збудника *C. burnetii*. Реактивація бактерії під час вагітності призводить до виділення значної кількості інфекційних агентів у навколишнє середовище під час абортів або через навколоплідні води, плаценту та плодові оболонки. Заражені аерозолі, що утворюються в результаті висихання інфікованої плаценти, біологічних рідин або пилу із забрудненого гною є важливими джерелами інфекції як для тварин, так і для людей. У природі існує переважно два цикли циркуляції та передачі *C. burnetii* (Arricau-Bouvery N., Rodolakis A., 2005). *Цикл передачі у дикій природі:* у цьому циклі кліщі та дикі тварини беруть участь

у циркуляції збудника. Інфіковані кліщі є переносниками для підтримання дикого циклу в природі, де вони можуть передавати збудник диким хребетним, особливо гризунам, лагоморфам та диким птахам (Lang G.H., 1990; Maurin M., Raoult D., 1999). Цикл передачі із участю домашніх тварин: у цьому циклі жуйні та інші домашні тварини, такі як собаки та коти, є основними резервуарами інфекції. Собаки можуть заразитися через споживання плаценти або молока від інфікованих жуйних тварин або аерозольним шляхом (Porter S.R. et al., 2011). Зв'язок між диким і домашнім циклами недостатньо вивчений, особливо тому, що домашній цикл вважається основним шляхом інфікування людини (Lang G.H., 1990; Maurin M., Raoult D., 1999).

Вирішальним фактором в епідеміології гарячки Ку є сприйнятливість домашніх тварин. У Центральній Європі це переважно вівці, кози, велика рогата худоба, які заражаються аерогенним шляхом. Їх інфекція, як правило, неочевидна, але бактерії виділяються, навіть у незначних кількостях, з фекаліями та сечею. В разі потрапляння збудника в вагітну матку, коксієли розмножуються в трофобласті. Вагітні тварини можуть абортувати, у результаті чого значна кількість бактерій виділяється разом з лохіями (це також може статися під час, здавалося б, нормальних пологів). У великої рогатої худоби *C. burnetii* може бути збудником інших уражень, таких як метрит, затримка посліду та безпліддя. Висохлі тканини також забруднюють ґрунт і навколишнє середовище. Оскільки у висохлих тканинах збудник стійкий і лише мінімально піддається впливу погодних умов, вони утворюють доволі небезпечний інфекційний пил. Суха погода і сильний вітер сприяють поширенню *Coxiella* через пил.

У великої рогатої худоби також може розвинутися негнійний мастит, що призводить до забруднення молока; непастеризоване молоко може містити більше 100 000 коксієл на 1 см³. У їжі, виготовленій з непастеризованого молока, коксієли можуть розмножуватися протягом 1–2 місяців. Незалежні від кліщів цикли були доведені у великої рогатої худоби, а також є ймовірними у овець. Про це переконливо свідчать епідемії Ку-гарячки в Зусті та Єні (Німеччина), де понад 300 випадків спостерігалось далеко за межами районів мешкання кліщів *Dermacentor*. Вплив кліщів для зараження цих тварин розцінювався як незначний.

Як уже зазначалось, свині, собаки, коти та бродячі тварини заражаються повітряно-крапельним шляхом і аліментарно, тобто, через споживання плаценти (що містить *Coxiella*) або здобичі. Зараженими також можуть бути дикі тварини та синантропна птиця (голуби, горобці тощо). Доведено, що собаки та коти не відіграють провідної ролі в епідеміології інфекцій людини. *Coxiella burnetii* є потенційною біологічною зброєю, і для роботи з нею потрібні лабораторії рівня біобезпеки 3 (Bauerfeind R. et al., 2015).

Основним резервуаром *C. burnetii* для людини є свійські жуйні. Тим не менш, походження деяких випадків Ку-гарячки у людей залишається нез'ясованим (EFSA, ECDC, 2018), а взаємодію між людиною та дикою природою вважають фактором ризику інфікування людини *C. burnetii*. Сучасні зміни в моделях взаємодії дикої природи та людини, спричинені варіаціями в динаміці та поведінці популяцій людей і диких тварин, означають підвищений ризик передачі *C. burnetii* між видами. Екологія *C. burnetii* в дикій природі ще недостатньо вивчена, а вплив факторів господаря, навколишнього середовища та патогенів

майже невідомий. Інфекцією *C. burnetii* в дикій природі нехтували, незважаючи на докази наявності збудника в певних диких видів, які поводяться як справжні резервуари *C. burnetii* (González-Barrio D., Ruiz-Fons F., 2019). Дійсно, кількість наукових публікацій, присвячених *C. burnetii* у тваринництві, у десять разів перевищує кількість публікацій у дикій природі. Можливо, циркуляція *C. burnetii* у диких хребетних у лісовому циклі може бути також посилена за допомогою кліщів (Toledo A. et al., 2009). Вважається, що дикі наземні дрібні ссавці, такі як гризуни, є основними господарями інфекції в домашньому циклі *C. burnetii* (Meerburg, B.G., Reusken, C.B.E.M., 2011; Reusken C. et al., 2011; Runge M. et al., 2013; Izquierdo-Rodríguez E. et al., 2019).

У іспанські дослідники повідомила про найбільшу кількість випадків Ку-гарячки у людей щорічно з 2016 року (з 2015 року в Іспанії зареєстровано обов'язкове повідомлення про це захворювання). У 2018 році на Іспанію припадало більше третини загальної кількості випадків із 418 повідомленнями (ECDC, 2019; González-Barrio D. et al., 2021).

Вважається, що тварини заражаються під час прямого контакту аерогенним (вдихання) і аліментарним способами (ковтання). Повідомлялося, що збудник може бути перенесений повітрям на відстань до 11 миль. *C. burnetii* виділяється у значних кількостях з плацентами, слизом і кров'ю під час пологів. *C. burnetii* також виявляється у вагінальних виділеннях, молоці, фекаліях, сечі, і його було виявлено в спермі деяких видів (наприклад, великої рогатої худоби, серн, джейранів, людей та експериментально заражених мишей). Можливість статевої передачі була продемонстрована на мишах. *C. burnetii* може зберігатися в деяких тканинах тварини-носія, включаючи молочні залози, лімфатичні вузли та матку, а також у жуйних тварин може виділятися з молоком, бути присутнім у плаценті та виділеннях з репродуктивних органів протягом більш ніж однієї вагітності та лактації. Кістковий мозок і жирова тканина також є такими тканинами де можна виявити збудник. *C. burnetii* може передаватися кліщами і, можливо, через інших членистоногих. Як уже зазначалось, збудник було виявлено у кліщів різних видів. В організмі останніх продемонстрована трансстадійна та трансваріальна його передача (CFSPH, 2017).

C. burnetii також здатний заражати кліщів, бліх (*Xenopsylla cheopis*, *Ctenocephalides felis* та *C. canis*), людських вошей, клопів та мух. Людські воші та блохи не заражають тварин. *C. burnetii* здатний розмножуватись в організмі аміб, але чи відіграють вони якусь роль у збереженні його в природі невідомо.

Зараження людини відбувається повітряно-крапельним шляхом або в результаті прямого чи непрямого контакту з інфікованими тваринами, їх висушеними екскрементами або екскрементами кліщів. Зазвичай люди заражаються аерозольним методом. Можливість зараження від кліщів до кінця нез'ясована, хоча про внутрішньошкірну інокуляцію повідомлялося. Люди виділяють *C. burnetii* тими ж шляхами, що й тварини, але поширення від людини до людини є нечастим. Була серія повідомлень про зараження людей під час надання допомоги за пологів у тварин або проведення розтинів. В спеціальній літературі описаний статевий шлях передачі у людини. Вказують, що збудник можна передати під час переливання крові та трансплантації кісткового мозку (CFSPH, 2017). Вживання непастеризованого молока або молочних продуктів призводить до інфекції та

сероконверсії. Дослідження фермерів у Південній Німеччині показало наявність антитіл у 17% тих людей, хто вживав сире молоко, проти 7%, які вживали лише кип'ячене молоко, але клінічних симптомів в обох групах не було виявлено. Аліментарна Ку-гарячка здебільшого реєструється в країнах з примітивними сільськогосподарськими структурами й низькою санітарією (Bauerfeind R. et al., 2015).

Показники серопоширеності в різних групах людей серед різних країн коливались у межах 5–25%. Вважають, що 50–60% цих інфекцій перебігають безсимптомно. Клінічний прояв Ку-гарячки в людей в різних країнах становить 1–30 випадків на мільйон людей. Клінічні випадки можуть виникати спорадично або у вигляді спалахів. Професійні групи ризику включають фермерів, робітників боєнь, наукових дослідників, працівників лабораторій і молокозаводів, сортувальників вовни тощо. Дрібні жуйні є найбільш поширеним джерелом збудника для людини. Проте люди можуть заражатись від великої рогатої худоби, домашніх тварин (собаки), диких тварин (кенгуру, лінивці, кролі). Спалахи Ку-гарячки серед людей можуть виникати й без участі тварин, наприклад, коли вітер розносить збудник з неблагополучних ферм в напрямі жилих кварталів. В Болгарії реєстрували спалахи до яких було утягнуло декілька сотень осіб. Масштабна епідемія виникла в Нідерландах в 2007–2010 роках. Люди не контактували з тваринами, але були інфіковані від дрібних жуйних (особливо кіз) аерогенним шляхом (збудник переносився вітром). За час епідемії було зареєстровано приблизно 4000 випадків Ку-гарячки. Проте наступні дослідження показали, що ці зареєстровані випадки становили лише 10%, від реально інфікованих.

Загальна смертність від Ку-гарячки становить 1–2 % в разі нелікованих випадків і стає нижчою серед тих, хто лікується. Переважна більшість випадків гострої Ку-гарячки у людей перебігають легко. Близько 2–5% пацієнтів під час перебігу захворювання потребували госпіталізації. Більш тяжкий перебіг реєстрували у дітей. Випадки тяжкої пневмонії у людей реєстрували у Французькій Гвіані з 1990-х років. Навіть гострий перебіг Ку-гарячки, як правило не закінчується летально, хоча міокардит має поганий прогноз. У вагітних жінок часто розвивається гострий перебіг Ку-гарячки з ускладненнями, однак у значної частини вагітних ускладнення відсутні. Вважається, що хронічна Ку-гарячка виникає в 1–5% випадків. Хронічна Ку-гарячка може спостерігатися в людей без явної історії гострого перебігу інфекції, а також у тих, в кого реєстрували клінічні ознаки. До групи підвищеного ризику належать люди, які мають аномалії серцевих клапанів і судин, а також люди з ослабленим імунітетом. Оцінка рівнів смертності під час лікуванні хронічної Ку-гарячки коливається в межах 5–10%, під час ендокордиту 18–25% (CFSPH, 2017).

Впродовж 2014–2023 рр. в Україні виявлено 13 випадків Ку-гарячки в людей. Всі пацієнти зі встановленим діагнозом реєструвалися лише в Одеській області впродовж 2014 – 2017 рр. В цьому разі, 7 з них були ідентифіковані у 2014 році; 1 – у 2015; 2 – у 2017 та 3 – у 2016 рр.

Патогенез. Після аерогенного або перорального поглинання коксієли мігрують через кровоносні та лімфатичні канали в макрофаги ретикулоендотеліальної системи, де вони розмножуються у фаголізосомах за *pH* 4,5 завдяки різноманітним механізмам ухилення від дії імунної системи

господаря. Подальша бактеріємія може призвести до ураження органів з інвазією альвеолярних макрофагів і клітин Купфера. Останнє спонукає до розвитку інтерстиціальної пневмонії та/або гранулематозного гепатиту.

Клінічні ознаки. Інкубаційний період в різних видів тварин сильно варіює.

У жуйних тварин спостерігаються типові клінічні ознаки, які реєструються переважно у тільних тварин. В них проявляються аборти, мертвонародження, народження маленького за розмірами або слабого потомства. Репродуктивні втрати можуть виникати в овець і кіз, але вони мають спорадичний характер. В тварин перед абортom часто реєструють анорексію, пригнічення, можлива агалактія і затримання посліду. Прослідковується зв'язок між зараженням *C. burnetii* та ендометритом/метритом або безпліддям у великої рогатої худоби та овець. У великої рогатої худоби за цього захворювання часто реєструють субклінічний мастит. *C. burnetii* також є причиною репродуктивних втрат у коней, кішок, собак, буйволів, благородного оленя (*Cervus elaphus*), вирощених у неволі водяних козлів (*Kobus ellipsiprymnus*), чорної антилопи (*Hippotragus niger*), газелів-дама (*Nanger dama mhorh*) та інших видів газелей. У деяких випадках цей збудник виявляли в плаценті, плодах та/або вагінальних виділеннях; однак довести етіологічну роль коксіел важко, тому що збудник можна також виділити під час нормальних пологів. *C. burnetii* було виявлено в мазках з матки верблюдів під час абортu, й також було помічено що збудник не проявляє патогенної дії.

Розвиток абортів та перинатальну смерть було продемонстровано на експериментально інфікованих вагітних мишах.

Природно інфіковані тварини, які не є вагітними, включно з одомашненими жуйними, залишаються субклінічними носіями збудника. В експериментально заражених овець та великої рогатої худоби розвинулася гарячка, анорексія та легкі респіраторні ознаки (легкий кашель, риніт, збільшення частоти дихання). У коней, заражених незначною дозою збудника розвинулась гарячка, але використання більш високих доз призвело до розвитку респіраторних симптомів, кон'юнктивіту і кишкових розладів (гострий гастрит, ентерит). У експериментально заражених котів спостерігалось коротке, самообмежувальне гарячкове захворювання з неспецифічними ознаками (млявість, анорексія). У нелюдиноподібних приматів, заражених аерогенно, розвинулася неспецифічна гарячкова хвороба й на рентгені виявлені ознаки пневмонії. В експериментально заражених гризунів виявляли гепатит, спленомегалію та/або респіраторні ураження (CFSPH, 2017).

Інфікування людини *C. burnetii* може закінчуватися здебільшого субклінічним перебігом, або гострим чи хронічним перебігом. Розбіжність між відносно великою кількістю серопозитивних і незначною кількістю явних клінічних випадків, ймовірно, пов'язана з інапарантними або недіагностованими інфекціями. Інкубаційний період становить у середньому 20 днів (він може варіювати у межах 2–42 днів). Інфекція може проявлятися трьома основними клінічними проявами: гострою Ку-гарячкою, хронічною Ку-гарячкою та синдромом втоми після Ку-гарячки. Дослідження 2500 осіб у Південній Німеччині показало середню серопревалентність 7,5%; однак після епідемій цей показник становив >30%. Зазвичай вважається, що >60% інфекцій є субклінічними, а за 10% гострих інфекцій можуть навіть уражатись внутрішні

органи. Клінічна картина Ку-гарячки у людей може бути гострою, здебільшого з пневмонією або гепатитом, або реєструють хронічні прояви з ендокардитами. Варіабельність клінічних проявів може бути спричинена факторами господаря (імунітет, загальний стан організму тощо), ступенем впливу або чинниками вірулентності бактерій.

Гострий перебіг Ку-гарячки є генералізованою інфекцією, що нагадує за клінічними ознаками грип. Залежно від дози інфікування, інкубаційний період становить від 1 до 14 днів. Раптово підвищується температура до 40°C і вище, спостерігається остуда, сильне нездужання, артралгії, міалгії, світлобоязнь. Головний біль спочатку локалізується спереду та за очними ямками, згодом стає генералізованим, й зберігається протягом захворювання й не знімається анальгетиками. Незважаючи на високу температуру, обличчя хворого є блідо-сірим, склера може бути злегка жовтою. Гарячка переважно триває від 1 до 2 тижнів, іноді довше у літніх пацієнтів. Ще однією характерною ознакою є втрата маси тіла. Легені зазвичай нормальні під час перкусії та аускультатії, але рентген показує інтерстиціальну пневмонію у 30–50% пацієнтів. Часто спостерігаються аномальні показники функції печінки, такі як рівень білірубіну та лужної фосфатази. Окрім пневмонії та гепатиту, гостра Ку-гарячка може проявлятися менінгоенцефалітом, міокардитом, перикардитом, тромбозами окремих органів, гранульомами та некротичними вогнищами в кістковому мозку, орхітом, хоріоамніонітом. Відновлення після хвороби може зайняти кілька місяців.

Інфікування *C. burnetii* під час вагітності, може призводити до недоношеності, абортів або мертвонародження. Хоча трансплацентарна передача можлива, про вади розвитку у новонароджених не повідомлялося. Через зниження імунної відповіді, опосередкованої *T*-клітинами, вагітність підтримує підвищену сприйнятливість до інфекції *C. burnetii*, а також перехід гострого захворювання в хронічне. У вагітних жінок інфекція *C. burnetii* може призводити до несприятливих наслідків вагітності, особливо коли гостра Ку-гарячка залишається без лікування. Наслідки вагітності включають спонтанний аборт, внутрішньоутробну загибель плода, передчасні пологи та низьку масу тіла в разі народження дитини (Carcopino X. et al., 2007).

Хронічні інфекції, спричинені *C. burnetii*, проявляються переважно як ендокардит та/або хронічний гранулематозний гепатит, рідше як інфекції судинних протезів, остеомієліт або інтерстиціальний фіброз легень. Ку-гарячковий ендокардит також може виникнути після інапарантної або субклінічної інфекції й, головним чином, уражається мітральний та аортальний клапани. Інтервал між первинним інфікуванням і першими симптомами ендокартиту може тривати від 6 місяців до 10 років. Звичайними симптомами є помірна гарячка, нічна пітливість, анемія, артралгії та шуми в серці різного характеру. Гепатит за Ку-гарячки гістологічно характеризується невеликими гранульомами з наявністю епітеліоїдних клітин в розеткових утвореннях (гранульоми). У хронічно інфікованих пацієнтів збудник часто не виявляють у клапанах серця і печінці, що вказує на певну стійкість у людей (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022). Хронічна форма Ку-гарячки може тривати до 10 років або довше (Wildman M.J. et al., 2002). На відміну від хронічної Ку-гарячки, *C. burnetii* не може бути виявлений у пацієнтів з *QFS* через низький або незначний

рівень антитіл. Симптоми *QFS* включають тривалу втому, артралгію, міалгію, нечіткість зору та збільшення і болючість лімфатичних вузлів (Bedi J. S. et al., 2022).

Дослідження на тваринах показали, що *C. burnetii* здатна протягом тривалого часу зберігатися в молочних залозах, печінці, селезінці, лімфатичних вузлах, нирках, кістковому мозку та мозку. У тварин інфекція зазвичай перебігає безсимптомно (за винятком вагітних жуйних). Як правило, інфекція *C. burnetii* є безсимптомною у жуйних тварин. Найпоширенішими ознаками Ку-гарячки у жуйних є аборти на пізніх термінах вагітності (третій триместр), мертвонародження або слабке потомство. Висока частота абортів спостерігається рідко, хоча були описані спалахи зі значною кількістю абортів у стадах кіз (Sanford S. E. et al., 1994). Частота абортів у жуйних тварин коливається від 3% до 80% (Arricau-Bouvery N., Rodolakis A., 2005). У випадках абортів збудник інтенсивно виділяється з абортіваним плодом, плацентою та вагінальними рідинами. Плоди після абортів виглядають нормальними, але в інфікованих плацентах спостерігається міжворсинчасте волокнисте потовщення і знебарвлений ексудат. Періодичне виділення збудника інфікованими тваринами відбувається з молоком, сечею та фекаліями (Arricau-Bouvery N., Rodolakis A., 2005).

Патолого-анатомічні зміни. *C. burnetii* у жуйних тварин спричинює аборти, плацентит. Плацента, як правило, драглиста і потовщена, може містити значну кількість слизисто-гнійного або гнійного ексудату. Важкий васкуліт зустрічається рідко, але виявляють тромби та певний ступінь запалення судин

Абортівані плоди, як правило, без ознак розкладання, хоча вони іноді автолізується. Ураження плода зазвичай неспецифічні. Ознаки пневмонії та мікроскопічні ознаки ураження печінки (некроз або гранулематозне запалення) присутні (CFSPH, 2017).

Діагностика. Діагностика Ку-гарячки у тварин і людей є складною. Адже інфекція у тварин переважно безсимптомна, а в людей виявляють неспецифічні клінічні симптоми, або інфекція є безсимптомною. У типових випадках клінічний діагноз зазвичай ставлять на основі анамнезу пацієнта та тріади нерегулярної гарячки, ретробульбарного головного болю та атипової пневмонії без катаральних симптомів. Важливо швидко діагностувати заражених тварин і належним чином ізолювати їх, що є критичним заходом для контролю передачі хвороби серед тварин і людей.

Діагностика у тварин. У клінічних випадках збудник *C. burnetii* у тварин або його нуклеїнові кислоти можна виявити у вагінальних виділеннях, плаценті, родовій рідині та абортіваних плодах (наприклад, селезінці, печінці, легенях, вмісті шлунку). В молоці і молозиві збудник може бути присутнім періодично. Можна також досліджувати мазки сечі, фекалій, вагінальні мазки, у тому числі від диких тварин. У разі підозри на інфекційний аборт коксієльозного походження можна приготувати мазки з сім'ядолі плаценти. Крім того, як біоматеріал можна використовувати селезінку, легені, печінку та вміст сичуга абортіваного плоду або витоки з піхви.

На польовому рівні або в невеликій лабораторії можна використовувати різні методи фарбування для ідентифікації збудника. Ці зразки можна

пофарбувати за допомогою різних методів (за модифікованим методом Циля-Нільсена, за *Stamp*, за *Gimenez*, за *Macchiavello*, за *Giemsa*, за модифікованим методом Костера). Обмеження використання цих методів фарбування включають неспецифічність і незначну чутливість (Eldin C. et al., 2017; Bedi J. S. et al., 2022). *C. burnetii* кислотостійкий, плеоморфний, дрібний, кокоподібний або ниткоподібний. Під час візуальної оцінки під мікроскопом його не можна плутати з *C. abortus* або *Brucella*. Адже його ідентичність має бути підтверджена імуофарбуванням, а також іншими методами (CFSPH, 2017).

У тварин також проводять серологічне тестування. Використовується реакція зв'язування комплементу (РЗК) (тест рекомендований *WOAH*) та твердофазний імуоферментний аналіз (*ELISA*) (тест, рекомендований ЄС й є загальноуживаним).

Методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволяють безпосередньо ідентифікувати ранні гострі випадки Ку-гарячки. Комбінація ПЛР і серологічних тестів, таких як *ELISA*, вважається найкращим інструментом для діагностики Ку-гарячки та ідентифікації збудника серед поголів'я тварин (Schneeberger P. M. et al., 2010; Bedi J. S. et al., 2022).

Мікроскопія корисна лише у випадках високої щільності бактерій і використовується лише у ветеринарії, здебільшого в зразках, отриманих одразу після доставки. Тестом вибору за інфікування людини є серологія з антигенами фази I та фази II, які диференціюють нещодавню інфекцію, гостру та хронічну хворобу. Отже, серед використовуваних методів, є *ELISA*, тест непрямой імуофлюоресценції (*IIF*) й РЗК (*CF*). Від РЗК нині відмовляються через низьку чутливість і запізнілі позитивні результати. Із використанням відповідних кон'югатів *ELISA* та *IIF*, можна диференціювати антитіла *IgM*, *IgG* та *IgA*. Напівкількісний *ELISA* є кращим тестом, тоді як більш складний кількісний *IIF* використовують для спостереження за перебігом захворювання та виключення хронічної інфекції. За гострого перебігу Ку-гарячки в *ELISA* та *IIF* виявляють антитіла *IgM* фази II через 7–15 днів після зараження; через кілька днів антитіла II фази *IgG* стають вимірюваними. Обидва імуоглобуліни досягають найвищих титрів під час реконвалесценції на 6–8 тижні і повільно зникають (в одному з досліджень рівень антитіл *IgG* II фази залишався високим навіть через 12 місяців). На цьому етапі антитіла I та II фази *IgM* та *IgG* присутні в усіх пацієнтів, а у 20% також антитіла I фази *IgA*, що не слід інтерпретувати як стійку інфекцію. Тільки якщо ці антитіла не зникають або збільшуються в титрі, слід запідозрити хронічну інфекцію. Оскільки це відбувається лише через кілька тижнів або місяців після інфікування, була розроблена гніздова ПЛР, яка підтверджує наявність циркулюючих коксіел; однак значення мають лише позитивні результати (Bauerfeind R. et al., 2015).

Для проведення специфічних лабораторних досліджень та генотипування може знадобитися ізоляція збудника. *C. burnetii* можна виділити безпосередньо шляхом зараження курячих ембріонів або за допомогою методу культури клітин. Культура клітин є більш економічно ефективним і швидким методом порівняно з використанням курячих ембріонів або біопроби на тваринах. Для виділення використовують перещеплювані культури клітин, такі як *Vero* і *L929*. Не так давно розроблено аксенічне середовище для *C. burnetii*, тобто підкислене

цитратно-цистеїнове середовище 2 (ACC2), що містить цитрат цистеїну і цистеїнове середовище 2 (ACCM2). Останнє усунуло експериментальні перешкоди, пов'язані з залежністю *C. burnetii* від еукаріотичної клітини-господаря для росту. Колонії розвиваються в середовищі ACCM2-агароза за 4–7 днів за інкубації в середовищі з 2,5% кисню (Omsland A., 2012).

Для виділення збудника можуть також бути використані петлеподібний аналіз ізотермічної ампліфікації (*LAMP*), мультиспейсерне секвенування (*MST*), метод тандемних повторів (*VNTR*), багатолокусний аналіз численних локусів (*MLVA*), позиціонування *IS1111*-елементів, полімеразна ланцюгова реакція з нечастими сайтами рестрикції (*IRS-PCR*) та одонуклеотидний поліморфізм (*SNP*) (Eldin C. et al., 2017; *CFSPH*, 2017).

Виділення *C. burnetii* з крові (лейкоцити) або біопсійного матеріалу в первинній культурі клітин курячих ембріонів дозволяється лише в лабораторіях 3 рівня біобезпеки (*BSL 3*) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. В людей необхідно виключати *орнітоз*, *мікоплазмоз* та інші атипові пневмонії. На початкових стадіях, тобто до появи легеневих симптомів, слід виключити *грип* і всі системні інфекції з фазою генералізації (бактеріємія, вірусемія). Крім того, в тропічних зонах слід виключати *малярію* та *денге* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Специфічна профілактика. Вакцинація важлива для зменшення кількості абортів у тварин та поширення інфекції. Наразі проти *C. burnetii* доступні лише інактивовані вакцини. Вакцина I фази *Coxevac®*, яка містить інактивовану (вбиту) *C. burnetii*, ефективно знижує частоту абортів та бактеріальне навантаження у вагінальному слизу, фекаліях та молоці жуйних тварин (Arricau-Bouvery N., Rodolakis A., 2005). Після підтвердження того, що *C. burnetii* є причиною абортів у стаді або отарі, лікування вагітних тварин тетрацикліном може знизити ризик подальших абортів, але навряд чи усуне проблему носійства збудника (Berri M. et al., 2007; *CFSPH*, 2017).

Для профілактики захворювання у людей досліджувалась вакцина проти Ку-гарячки в Австралії, це препарат *Q-Vax®*, який продемонстрував високу захисну ефективність у 98% випадків її застосування (Chiu C.K., Durrheim D.N., 2007). Оскільки Ку-гарячка у людей часто пов'язана з професійним ризиком, вакцинація повинна розглядатися в першу чергу серед найбільш вразливих груп населення. У США доступна некомерційна інактивована вакцина з ембріонів курячих яєць для лабораторного персоналу групи ризику, яку можна отримати в Інституті медичних досліджень армії США у Форт-Детріку, штат Меріленд, США (www.cdc.gov/qfever).

Лікування. Гострі форми Ку-гарячки в людей лікують із застосуванням: доксицикліну 2×100 мг/добу перорально, протягом 2–3 тижнів або моксифлоксацином 1×400 мг/добу або ципрофлоксацином 2×500 – 750 мг/добу перорально, протягом 2–3 тижнів. Під час вагітності застосовують триметоприм-сульфаметоксазол подвоєної дози 2×1 таблетка/день, а після пологів доксициклін, як зазначено вище. Дітям <8 років застосовують: триметоприм-сульфаметоксазол 2×240 мг/добу перорально. За хронічної Ку-гарячки та за ендокардиту застосовують: доксициклін 2×100 мг/добу перорально, плюс гідроксихлорхін 600 мг/добу п.о. не менше 1,5–2 років (гідроксихлорохін є

лізозомотропним і підлужнювальним засобом)(Bauerfeind R. et al., 2015; Anderson A. et al., 2013). Ефективність лікування у ветеринарії піддається сумніву, крім того, проведення останнього може сприяти появі антибіотикорезистентності (CFSPH, 2017).

Профілактика. Обов'язковою є належна гігієна та санітарія під час контактів з інфікованою худобою.

Вакцинація сучасними вакцинами (*Coxiella* фаза I) формує захисний імунітет у овець, великої рогатої худоби та кіз, зменшує забруднення навколишнього середовища та, можливо, перериває інфекційні ланцюги. Акарицидна обробка домашніх тварин під час появи кліщів призводить до переривання ланцюжка з екскрементами кліщів і запобігає подальшому поширенню і розмноженню останніх (Bauerfeind R. et al., 2015).

Гарячка Ку – високоінфекційний зооноз, що уражає як тварин, так і людей. Профілактика та контроль повинні ґрунтуватись на підходах “Єдиного здоров'я”. Поєднання таких заходів, як профілактична вакцинація, карантинування, тестування та ізоляція інфікованих тварин, контроль за відходами з ферм та їх знезараження, видалення біологічно небезпечного матеріалу та контроль інших тваринних резервуарів і кліщів можуть бути використані для запобігання спалахам хвороби.

Для запобігання та зменшення зараження тварин і навколишнього середовища, плацента і мертвий плід повинні знищуватись (спалюватись) якнайшвидше за межами фермерського господарства. Потрібно запобігати доступу цих забруднених біологічно небезпечних матеріалів до домашніх або диких м'ясоїдних тварин, які згодом можуть поширювати патоген. Висока кількість *C. burnetii* виділяється не тільки під час абортів, але й під час нормальних пологів і народження здорових нащадків. Тому належне виявлення тварин, які є носіями й виділяють *C. burnetii*, є одним із критичних моментів для контролю його розповсюдження серед інших сільськогосподарських тварин та працівників ферми. Крім того, у неблагополучній отарі або стаді використовують окремі приміщення для отелення/ягіння. Екологічний контроль включає регулярне проведення очищення та дезінфекції приміщень і вигулів, особливо місць пологів тварин. Потрібно забезпечувати надійне знезаражування гною, уникати механічної діяльності, яка сприяє утворенню аерозолів цих бактерій тощо. Проведення акарицидних заходів у таких господарствах рекомендоване. Можливо, знадобиться проводити профілактичні щеплення впродовж кількох років, щоб ефективно знизити поширення цього збудника (CFSPH, 2017).

Всі лабораторні маніпуляції з живими культурами збудника або потенційно інфікованим/зараженим матеріалом повинні виконуватись за належного рівня біобезпеки (лабораторії біобезпеки 3 рівня).

Люди мають вживати лише пастеризоване молоко та молочні продукти. Зменшують до мінімуму контакти з сирим молоком, особливо у випадку людей з високим ризиком (вагітні жінки, пацієнти з серцевими патологіями або імуносупресією), що кінцево сприятиме зниженню ризику захворювання на Ку-гарячку. Важливо підвищувати обізнаність про хворобу серед груп ризику та в усіх профілактичних заходах хвороби активно залучати службу ветеринарної медицини. Адже фахівці ветеринарної медицини мають враховувати Ку-гарячку в

разі диференційної діагностики та лікування репродуктивних розладів і маститу у великої рогатої худоби (Eldin C. et al., 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

ЛЕПТОСПІРОЗ

Лептоспіроз – це природно-вогнищевий зооноз, який має глобальне поширення й уражує значну кількість видів тварин, перебігає з тяжким ураженням внутрішніх паренхіматозних органів і нервової системи. Природними резервуарами інфекції є комахоїдні, гризуни, домашні тварини, дикі тварини, хутрові звірі (Naake D.A., Levett P.N., 2015; Pongpan S. et al., 2023). Лептоспіроз є одним із найбільш актуальних зоонозних захворювань. Він становить собою глобальну проблему, адже хворі тварини і тварини-носії збудника становлять значну небезпеку для людини, як можливі джерела лептоспірозної інфекції. Хвороба не лише зберіглась до нашого часу, її збудники еволюціонують. Їх еволюція впливає на промислово розвинені країни та країни, що розвиваються (Ghazaei C., 2018; Aymée L. et al., 2021).

Після реєстрації значної кількості лептоспірозу людей у всьому світі (Hartskeerl R.A. et al., 2011), хворобу було класифіковано ВООЗ, як таку, що знову повернулася (WHO, 2023). Хвороба вважається занедбаною з боку людства, внаслідок зниження звітності по ній й неусвідомлення більш широкого її розповсюдження (Moseley M. et al., 2018). Тягар лептоспірозу щодо захворюваності є значно вищим, ніж деякі інші важливі тропічні хвороби, залишені без уваги, у тому числі вісцеральні лейшманіоз і тяжка гарячка денге, включно з ехінококозом і цистицеркозом (Hotez P.J. et al., 2010). Хвороба поширена переважно в географічних зонах тропічного, субтропічного та помірного клімату (Azócar-Aedo L., 2023).

Захворювання є ендемічним у багатьох тропічних регіонах світу і спричинює епідемії після сильних опадів та повеней. Хвороба також вважається важливим професійним зоонозом у пловців, фермерів, рибалок, спортсменів, працівників каналізації тощо). Кілька патогенних видів роду *Leptospira* можуть викликати широкий спектр клінічних проявів, від легкого, грипоподібного захворювання до важкої форми захворювання (яке також відоме як хвороба Вейля) з розвитком жовтяниці та ураження багатьох органів, включаючи гостре ураження нирок, легеневі кровотечі та респіраторний дистрес-синдром дорослих (Evangelista K.V., Coburn, J., 2010).

Використовують наступні синонімічні назви: хвороба Вейля, гарячка рисових полів, тростинова гарячка, болотяна гарячка, осіння гарячка, семиденна гарячка, хвороба Форту Брега.

Історична довідка. Німецький лікар Адольф Вейль в 1886 р. описав хворобу як інфекційну жовтяницю. Артур Стімсон вперше продемонстрував лептоспіри в 1907 році, використавши методику фарбування сріблом за Левадіті, у зрізах ниркової тканини пацієнта, який помер від жовтої гарячки. Він назвав цей організм *Spirocheta interrogans*, оскільки бактерія нагадувала знак питання. Етіологія лептоспірозу в 1915 році була незалежно продемонстрована дослідниками з Японії та Німеччини. Японські дослідники Inada, Ido та ін. в 1917 продемонстрували культивування лептоспір під час виявлення їх в нирках та сечі різних видів домашніх і диких щурів. Нинішню назву роду *Leptospira* вперше запропонував Noguchi в 1918 році, для диференціації спірохет, що спричинювали хворобу Вейля від інших. В 1942 році солдати масово заражалися хворобою,

купаючись у забруднених водоймах біля Форт-Брегг, Північна Кароліна, тому з того часу також використовують синонімічну назву хвороба Форту Брега.

Етіологія. Лептоспіри – це спіралеподібні рухливі бактерії розміром від 6 до $20 \times 0,1$ мкм, з обох кінців мають загнуті гачки, спрямовані в одному напрямку. Клітинна структура подібна до грамнегативної бактерії, але фарбування призводить до появи грампозитивності. Культивування є складним і потребує довголанцюгових жирних кислот як джерела вуглецю та енергії. Оптимальними є рідкі або напівтверді середовища, що містять сироватку, тобто *Tween 80/BSA*, *Fletcher*, *Ellinghausen-McCullough-Johnson-Harris (EMJH)* або середовище *Korthof* із сироваткою кроля, інкубування за 28–30 °С. Візуалізація здійснюється за допомогою темнопольної мікроскопії.

Збудник належить до типу *Spirochaetes*, порядку *Spirochaetales*, родини *Leptospiraceae*. Для класифікації лептоспир використовуються дві схеми. Перша ґрунтується на серології та є корисною для епідеміологічних цілей, з метою визначення серогруп і сероварів. Інша використовує молекулярну таксономію для ідентифікацію видів, відому як *genomospecies* (Guernier V. et al. 2018). Нині на основі філогенетичного аналізу лептоспіри поділяються на три лінії, що відображає рівень патогенності: сапрофітні ($n = 26$; позначаються як групи *S1* та *S2*), проміжні ($n = 21$; позначаються як група *P2*) та патогенні ($n = 17$; позначаються як група *P1*)(Mousavi M.N.S. et al., 2017; Verma V. et al., 2020; Caimi K., Ruibal P., 2020; Harran E. et al., 2022; Vincent A.T. et al., 2019). Такий серологічний розподіл на серогрупи та серовари, пов'язують з антигенною гетерогенністю відкритих ліпополісахаридів (*LPS*) (Bharti A.R. et al., 2003; Daroz B.V. et al., 2021). Важливо зазначити, що серологічні та генетичні класифікації не пов'язані, і різні серовари можуть належати до одного геномовиду (Levett P.N., 2015). Оскільки збудники лептоспірозу уражують багато видів домашніх і диких тварин, а також людей, лептоспіроз класифікується як зооноз (Di Azevedo M.I.N., Lilenbaum W., 2021). Етіологічна структура лептоспірозу у хворих та осіб з підозрою на захворювання в Україні представлена 14 серогрупами діагностичного набору. Основу етіологічного спектру становлять серогрупи *icterohaemorrhagiae*, *hebdomadis*, *canicola*, *grippotyphosa*, *potomona*, *tarassovi* та інші.

Молекулярно-генетичні дослідження призвели до перегляду роду. Попередній розподіл на два види, *L. interrogans* (патогенний) і *L. biflexa* (сапрофітний, екологічний, непатогенний) був відкинутий на користь 21 геномовиду (www.bacterio.net), з 25 серогрупами та >200 сероварами. Як патогенні, так і непатогенні серовари можуть зустрічатися в межах одного виду, а деякі серовари належать до кількох видів. Нині, як уже зазначалось, ґрунтуючись на філогенетичному аналізі, *Leptospira spp.* розподіляють на три лінії, які відображають ступінь їх патогенності: сапрофітні (26), перехідні (21) і патогенні (17)(Hamond C. et al., 2015).

Епідеміологічні й епізоотологічні відомості. Патогенні лептоспіри мають широкий спектр господарів, включаючи людину. Кожен серовар адаптований до одного або кількох видів тварин, і часто є резервуаром лептоспир. Господарі можуть залишатися інфікованими роками або все життя як постійні резервуари збудника за відсутності симптомів.

Носійство патогенних лептоспир поширене в усьому світі серед понад 180 видів тварин, особливо в тропічних і субтропічних країнах і переважно серед сільськогосподарських тварин (свині, велика рогата худоба, коні) і домашніх тварин (собаки). Носійство також спостерігається у диких тварин, таких як дикі кабани, лисиці, зайці, їжаки, кажани та сумчасті. Серед тварин є переважні носії окремих сероварів. Наприклад, носіями серовара *Australis* є переважно їжаки, щури, миші, сероварів *Bataviae* і *Sejro* – миші й щури, серовара *Canicola* – собаки та шакали, серовара *Grippotyphosa* – велика рогата худоба, миші, хом'яки, єноти, сероварів *Hardjo*, *Pomona* – велика рогата худоба, вівці та свині, сероварів *Icterohaemorrhagiae*, *Ballum* та *Copenhageni* – щури, серовара *Pomona* – свині, велика рогата худоба, вівці, серовара *Tarassovi* – свині та миші, серовара *Bratislava* – свині. Відомості про поширення сероварів та їх підтримувальних господарів є важливими для розуміння епідеміології та подальших заходів контролю захворювання в будь-якому регіоні.

Портрапляти до організму людини збудники можуть протягом усього року, з піками влітку та восени. Річна захворюваність у помірному кліматі становить від 0,1 до 1,0, а в тропічних і субтропічних країнах від 1,0 до 10 на 100 000 жителів. У групі ризику знаходяться працівники ферм, ветеринари, тваринники та доглядачі за тваринами, персонал боєнь, м'ясники, працівники м'ясопереробних підприємств, очисних та каналізаційних систем, мисливці і кухарі. Лептоспірози також здебільшого виявляються у людей, які живуть у затоплених районах, у тих, хто займається водними видами спорту, а також у туристів, які подорожують болотами та річками. У промислово розвинутих країнах можуть виникати окремі випадки або невеликі епідемічні спалахи, тоді як у країнах, що розвиваються, можна дійсно говорити про епідемії, що включають кілька тисяч спалахів і, можливо, сотні летальних випадків (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тропічних країнах захворюваність людей значно вища, ніж у помірних регіонах (Hartskeerl R.A., 2006). Здебільшого це пов'язано з більш тривалим виживанням збудника в теплих і вологих умовах. Крім того, більшість тропічних країн мають великі сільськогосподарські громади, що забезпечує значно більший контакт населення з інфікованими тваринами через їх більшу близькість до тваринництва. Кліматичні зміни пов'язані з повеннями, поганою гігієною та санітарією і великою популяцією підтримувальних господарів (наприклад, щурів) також є важливими детермінуючими факторами інфекції у тропічних країнах. Людина може заразитися під час професійного чи рекреаційного впливу. Інфіковані тварини спричиняють більшість інфекцій серед фермерів, ветеринарів, працівників боєнь, інспекторів якості м'яса, працівників дератизаційних бригад та інших професій, які вимагають частих контактів з тваринами (прямі контакти). Непрямий контакт є важливим фактором передачі для робітників каналізації, шахтарів, військових, очищувачів септиків, рибоводів, єгерів, працівників каналів, працівників рисових полів, фермерів бананових ферм та різників цукрової тростини. Домашні тварини, здебільшого, собаки, також можуть бути важливими джерелами інфекції для людей. У деяких випадках виділення лептоспир із сечею може тривати до 3 місяців після інфікування внаслідок незадовільного або відсутності лікування (CDC, 2015; Torres-Castro M. et al., 2016). Повідомлялося, що лептоспіри можуть виживати до 152 днів у прісній воді завдяки клітинній

агрегації, тому санітарія та гігієна води є важливими факторами в профілактиці та контролі передачі лептоспірозу (Korniienko L. et al., 2023).

Певні географічні зони світу характеризуються серогрупами/сероварами, які були визначені екологією місць, поширеністю захворювання й розподілом сероварів, які відрізняються між різними країнами та навіть між регіонами всередині будь-якої країни (Acha P., Szyfres B., 2003; Harran E. et al., 2022). Кожен серовар адаптований до одного або кількох ссавців, які діють як “підтримувальні господарі”, утримуючи бактерії без прояву клінічних ознак, проте останні виділяють мікроорганізм із сечею протягом багатьох місяців, діючи як резервуари (Guerra M.A., 2009). У сільській місцевості значний ризик інфікування має велика рогата худоба, свині, вівці та кози (Gay N. et al., 2014). Серовар *Romona* асоціюється зі свинями, великою рогатою худобою та дикими тваринами, такими як скунси та опосуми, а серовар *Autumnalis* асоціюється з гризунами, тоді як серовар *Bratislava* адаптований до щурів, свиней і коней (Azócar-Aedo L., 2023). У містах гризуни, зокрема щури, є основними резервуарами *Icterohaemorrhagiae* (Goarant C., 2016); однак гризуни також можуть бути резервуарами серогруп *Ballum*, *Autumnalis* і *Copenhageni* (Levett P.N., 2001; Perez J. et al., 2011; Esfandiari B. et al., 2015; Azócar-Aedo L., 2023). Домашні м'ясоїдні є резервуарними та випадковими господарями серовару *Canicola* (Gay N. et al., 2014; Azócar-Aedo L., 2023).

Передача лептоспір здійснюється безпосередньо через контакт сприйнятливої тварини з сечею або іншими рідинами інфікованої тварини. В інших випадках контакт відбувається через забруднені збудником воду або ґрунт (Markovych O. et al., 2019). Показано, що резервуарами для лептоспір є домашні ссавці (будь-яка худоба та тварини-компаньйони) і тварини в дикій природі (Matono T. et al., 2015). В спеціальній літературі описані випадки виділення збудника лептоспірозу безпосередньо з водних джерел (Samir A. et al. 2015). Тварини після зараження можуть безсимптомно переносити хворобу, але можуть і тяжко хворіти. Проте в усіх випадках інфіковані збудником лептоспірозу тварини є джерелами розповсюдження лептоспірозу, у тому числі для людини. Лептоспіри виділені від більш ніж 160 видів ссавців, а також від рептилій, земноводних, риб і безхребетних (Desachy F., 2008; Ko A.I. et al., 2009; Senthilkumar K. et al., 2023). Найбільш небезпечними джерелами й резервуарами цього збудника для людини вважаються дрібні ссавці, а саме дикі та домашні гризуни (щури та миші), комахоїдні ссавці (землерийки та їжаки) та домашні тварини (велика рогата худоба, свині, вівці, кози, коні та собаки) (WHO-ILS, 2003). Нині дослідники зазначають що збудника виділяли також від птахів, амфібій, плазунів і риб (Cilia G. et al., 2021).

Значні показники захворюваності на лептоспіроз реєструють на Сейшелах, Малайзії, Новій Каледонії, Суринамі (20,0–100,0 на 100 тис населення); Барбадосі, Бразилії, Тринідаді і Тобаго (10,0–20,0); Ямайці, Коста-Риці, Шри-Ланці, Таїланді, Сальвадорі, Новій Зеландії (2,5–10,0); середні показники захворюваності реєструють в Уругваї, Нікарагуа, Хорватії, Україні, Домініканській Республіці, Кубі, Еквадорі (1,0–2,5), Аргентині, Португалії, Данії, Латвії, Словенії, Румунії, Австралії, Філіппінах, Словачії, Тайвані (0,4–1,0); незначні показники захворюваності в Ірані, Китаї, Індії (0,1–1,0); низьку захворюваність реєструють в

Великобританії, Італії, Іспанії, США, Канаді, Німеччині (0,01–0,1) (Pappas G. et al., 2008; Al-Abri S.S. et al., 2015; Costa F. et al., 2015; Torgerson P.R. et al., 2015). Загалом захворюваність у помірних областях розповсюдження лептоспірозу становить 0,1–1,0 на 100000 населення на рік, проте найбільш високі рівні захворюваності на лептоспіроз у людей реєструють у країнах субтропічного й тропічного поясів (понад 100 випадків на 100000 на рік), де в епідемічні спалахи утягується значна кількість людей (Terpstra W.J., 2003; Hartskeerl R.A., 2006; Lau C. et al., 2010). Було підраховано щорічну смертність від лептоспірозу, яка становить сновить 0,84 смерті на 100000 людей у всьому світі (Costa F. et al., 2015). У зв'язку зі змінами кліматичних умов описані випадки лептоспірозу на північних територіях земної кулі (Zakharova O.I. et al., 2020). У країнах Європейського Союзу захворюваність людей оцінюється в 1–4 випадки на мільйон жителів залежно від країни (Garvey P. et al., 2014).

Летальність за лептоспірозу людини може становити 1–20%. Найбільш тяжко людина хворіє у разі її ураження збудником лептоспірозу *L.icterohaemorrhagiae*. У 5–10% випадків у людей спостерігається жовтяниця або гепатоневротичний синдром, який також відомий як “хвороба Вейля” і характеризується тяжкою поліорганною дисфункцією (López-Robles G. et al., 2021). Точні епідеміологічні відомості щодо цієї інфекції в людей відсутні, проте дослідники вказують, що більшість зареєстрованих випадків мають тяжкий клінічний перебіг, і, часто смертність більша за 10%, а в усьому світі захворюваність може становити 500000 випадків на рік (WHO, 2023). За іншими відомостями, рівень захворюваності та смертності людей від лептоспірозу оцінюється відповідно в 1 млн. і 60 тис. випадків (Costa F. et al., 2015). Однак, лептоспіроз все ще залишатися маломаніфестною хворобою, коли значна кількість хворих людей не виявляється (Schneider M.C. et al., 2013), особливо, в цьому відношенні, страждає американський континент (Hotez P.J. et al., 2014).

У людей хвороба часто проявляється ураженням дихальних шляхів, гепатитами, гастроентеритами й ентероколитами, гарячкою, менінгітами, менінгоенцефалітами, ураженнями суглобів і висипаннями на шкірі. В разі відсутності своєчасного лікування лептоспіроз може призводити до тяжкого ураження нирок, печінки, інших органів і загибелі хворого. Різноманіття клінічних проявів за лептоспірозу погіршує своєчасну діагностику, і відповідно, призводить до тяжкого стану хворих. Адже більше 50% випадків лептоспірозу в людей перебігають у тяжкій формі й їх лікування вимагає реанімаційних заходів (Adler B., de la Peña Moctezuma A., 2010). Хворобу не завжди вірно діагностують із-за значної кількості клінічних проявів і складної діагностики. Лептоспіроз у людини часто діагностують як асептичний менінгіт, грип, захворювання печінки, гарячку невідомого походження або тропічні хвороби, такі як малярія або жовта гарячка, а також інші інфекційні хвороби (хантавірусна інфекція, рикетсіоз, бореліоз, бруцельоз, токсоплазмоз), через різноманітні симптоми, які спостерігаються у людей (Bharti A.R. et al., 2003; Verma V. et al., 2020; Azócar-Aedo L., 2023; WHO, 2023).

В Україні лептоспіроз реєструють у всіх областях нашої держави, проте впродовж останніх років найбільшу інтенсивність епідеміологічного процесу фіксували у Закарпатській, Київській, Кіровоградській, Миколаївській,

Чернігівській і Чернівецькій областях (Vynohrad N.O. et al., 2018). Інтенсивні показники захворюваності за даними МОЗ України коливались від 0,69 на 100 тисяч населення (316 випадків) у 2012 році, до 1,38 на 100 тисяч населення (632 випадки) у 2010 році. У 2014 році рівень захворюваності зріс на 31,6%, було зареєстровано 473 випадки захворювання, інтенсивний показник захворюваності становив 1,04 на 100 тисяч населення. У 2023 році відмічалось різке зростання осіб зі встановленим діагнозом на лептоспіроз до 433 (у 3 рази), що становило 1,056 на 100 тис. населення. Такий тренд логічно погоджується зі зростанням чисельності в Україні популяцій мишовидних гризунів у зв'язку з повномасштабною війною.

У сільськогосподарських тварин переважає безсимптомна форма інфекції у вигляді лептоспіроносійства й імунізуючої субінфекції. Тварини-носії з хронічною нирковою інфекцією, здебільшого щури, собаки, велика рогата худоба, коні, вівці, кози і свині є постійним резервуаром *Leptospira* в природі. Ці тварини можуть виділяти лептоспіри з сечею протягом багатьох років. Собаки є доволі розповсюдженими джерелами інфікування людини (Adler B., de la Peña Moctezuma A., 2010; Narkkul U. et al., 2021). Мишоподібні гризуни й щури є практично життєвими носіями збудника й становлять особливу епізоотологічну й епідеміологічну небезпеку (Воеу К. et al., 2019). На рис. 7 показані провідні шляхи передачі збудника лептоспірозу.

Домашні собаки є основними та випадковими господарями *Leptospira* у міських та сільських умовах. Основним шляхом передачі збудника людині є контакт із сечею собак-носіїв. Завдяки поведінковим звичкам собак (обнюхування та облизування) забезпечується міжвидова передача, причому бродячі собаки є важливим джерелом інфекції (Luna A. et al., 2008; Adler B., de la Peña Moctezuma A., 2010). Повідомлялося, що серопревалентність лептоспірозу собак в Індії коливалася у межах 46,72–71,12% (Behera S.K. al., 2021; Senthilkumar K. et al., 2023).

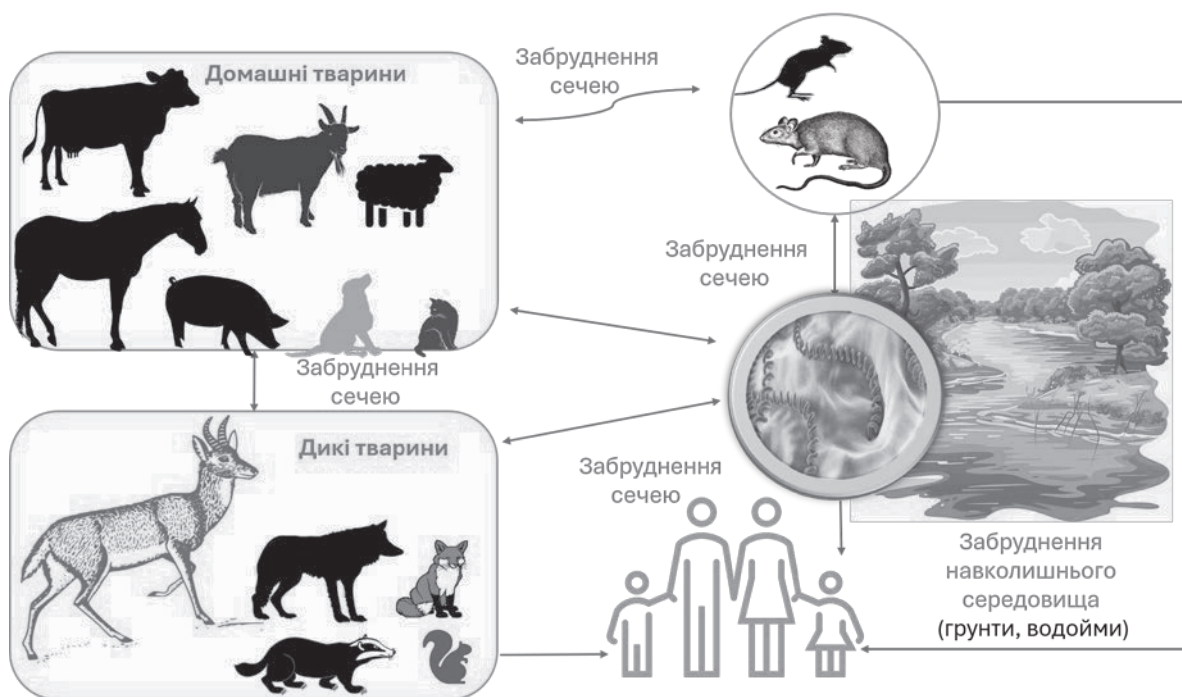


Рис. 7 – Провідні шляхи передачі збудника лептоспірозу.

Домашні коти є фактором ризику передачі збудника хвороби людям (Murillo A. et al., 2020). Епідеміологічні дослідження з використанням ПЛР підтверджують, що котяті можуть бути резервуарами бактерій і можливим фактором ризику інфікування людини (Murillo A. et al., 2020; Dorsch R. et al., 2020; Azócar-Aedo L., 2023). Під час масових епізоотологічних досліджень показано, що поширеність лептоспірозу серед кішок може становити до 11,09% від їх загальної популяції (Rodriguez J. et al., 2014). На думку європейських вчених кішка належить до резервуарних господарів збудника, а собака є випадковим власником.

Велика рогата худоба часто є носієм небезпечних лептоспир, крім того, часто після перехворювання переважно стає хронічним носієм бактерій (Levett P.N., 2001). Свині також можуть бути прихованими носіями збудника й бути джерелом зараження для людини (Schommer S.K. et al., 2021). Дрібні жуйні можуть відігравати певну роль в епідеміології захворювання через можливе виділення бактерій із сечею, хоча більшість тварин є безсимптомними бактеріоносіями (Haji Hajikolaie M.R. et al., 2022). Окремі дослідники зазначають, що незважаючи на проведення щеплення (особливо вакцинами, які не містять епізоотологічно значимих у цьому регіоні сероварів), такі тварини заражаються від інфікованих через навколишнє середовище й самі стають джерелами збудника інфекції для тварин і людей (Senthilkumar K. et al., 2023). В одному з досліджень було показано, що рівень серопревалентності в овець становив 7,4%, у кіз – 24,8% (Zamora J. et al., 1975). Коні також можуть бути носіями багатьох сероварів збудника, проте здебільшого в них виявляють лептоспири *Icterohaemorrhagiae*, які переважно спричиняють гострі системні захворювання (Verma A.K. et al., 2012). В коней, в окремих випадках, виявляли до 80% серопозитивності (Roqueplo C. et al., 2013).

Роль диких тварин як джерела інфекції для домашніх тварин підтверджена багаторазово (Vieira A.S. et al., 2018). Browne E.S. et al. (2022) аналізуючи 86 великих епізоотологічних досліджень зазначали, що понад 80 видів диких тварин в Америці, переважно в США та Бразилії, виявились ураженими збудниками лептоспірозу. Зменшення ареалів існування диких тварин сприяло зворотному розповсюдженню збудника від сільськогосподарських тварин у напрямі диких, і, навпаки (Matthias M.A. et al., 2008; Petrakovsky J. et al., 2014). В оленів (*Cervus timorensis russa*) виявляли до 72% серопозитивності (Roqueplo C. et al., 2013). Серопревалентність у диких тварин може становити до 70% (Zamora J. et al., 1975). Дослідники зазначають, що серед сироваток отриманих від диких кабанів практично за 2-річний період, позитивними виявились 13,59% (Cilia G. et al., 2020). Переважна більшість досліджуваних диких тварин були наземними, зокрема кабани та єноти, проте були повідомлення й про лептоспіроносійство у водних видів тварин (морські леви, ламантини) та рептилій (удади та крокодили), які також резервували збудник (Vieira A.S. et al., 2018). Лептоспири були виділені від пойкилотермних тварин, таких як жаби та ропухи. Кілька досліджень повідомляли про виділення лептоспир від амфібій (Gravekamp C. et al. 1991; Naake D.A., Levett P.N., 2015).

Аналіз результатів досліджень на лептоспіроз серед сільськогосподарських, дрібних і диких тварин в Україні за період 2003–2022 років показав, що із 6 543

803 досліджених проб позитивними щодо летоспірозу за цей період виявились 222 323 (3,39%). Серед великої рогатої худоби було проведено 3 704 116 досліджень і з них виявлено позитивних 151 903 голови (4,1%). За аналізований період досліджено 2 367 370 матеріалів від свиней, із них позитивними виявились 49153 голів (2,07%). Кількість досліджених овець і кіз (дрібна рогата худоба) склала 224 215, із них позитивними виявились 1545 голів (0,68%). За цей період було досліджено 167 595 сироваток від коней, із них позитивними щодо лептоспірозу виявились 13 277 (7,9%). Також за цей період досліджено 33053 сироваток від собак, із них позитивними виявились 5 788 голів (17,5%). Із дослідженої кількості 747 сироваток від котів позитивними виявились 98 (13,1%). Кількість досліджених інших тварин (зоопаркові, кролі, хом'яки тощо) склала 6 211 із них позитивними виявились 4 (0,06%). За аналізований період від диких кабанів було досліджено 22 125 сироваток із різних областей України, із них позитивними виявились 483 (2,18%). Кількість досліджених косуль за зазначений період склала 8277 голів, із них позитивними виявились 32 (0,38%). Кількість досліджених диких звірів та інших диких тварин за цей період становила 10094, із них позитивними виявились 40 голів (0,39%). Таким чином, незважаючи на те що від коней, порівняно з іншими видами тварин, досліджено меншу кількість сироваток, серопозитивність склала 7,9%. Доволі високі показники серопозитивності також спостерігаються серед собак і котів (відповідно 17,5% і 13,1%) незважаючи на незначну кількість досліджених сироваток порівняно з сільськогосподарськими тваринами (Korniienko L. et al., 2023).

За період 2003–2022 років кількість захворюлих на лептоспіроз людей склала 7 937 осіб. Із них захворіло в АР Крим – 29 осіб, в Вінницькій області – 390, в Волинській – 175, в Дніпропетровській – 210, в Донецькій – 91, в Житомирській – 75, в Закарпатській – 674, в Запорізькій – 85, в Ів. Франківській – 408, в Київській – 384, в Кіровоградській – 338, в Луганській – 18, у Львівській – 564, у Миколаївській – 468, в Одеській – 199, у Полтавській – 278, у Рівненській – 330, в Сумській – 190, в Тернопільській – 327, в Харківській – 141, в Херсонській – 576, в Хмельницькій – 460, в Черкаській – 236, в Чернівецькій – 405, в Чернігівській області – 377, в м. Київ – 480, в м. Севастополь – 29 осіб. Загалом в усіх областях України в 2003 році зареєстровано 379 хворих людей, в 2004 – 729, в 2005 – 679, у 2006 – 490, у 2007 – 674, у 2008 – 530, у 2009 – 440, у 2010 – 632, у 2011 – 310, у 2012 – 316, у 2013 – 361, у 2014 – 473, у 2015 – 301, у 2016 – 323, у 2017 – 330, у 2018 – 274, у 2019 – 295, у 2020 – 120, у 2021 – 122, у 2022 – 141 особа (Korniienko L. et al., 2023).

В Україні для лептоспірозу характерна літньо-осіння сезонність. Пік захворюваності на лептоспіроз в різних областях припадає на липень–вересень. З сечею хворих, переохворілих і тварин-резервуарів збудник потрапляє до водойм, де й переживає протягом тривалого часу. Людина часто уражується збудником лептоспірозу, коли купається в таких водоймах, вживає сиру воду або заражені харчові продукти. В цілому переважає водний шлях передачі – купання, риболовля, сільськогосподарські роботи у вологих місцях. Контактний шлях передачі також має неабияке значення, це може бути догляд за тваринами або різні контакти з гризунами, власне резервуарними видами збудника. Лептоспіроз може бути виробничим захворюванням (наприклад, для фермерів, мандрівників

або працівників каналізаційних систем і боєнь)(Al-Abri S.S. et al., 2015). Як уже зазначалось, реєструють спалахи серед людей, які займаються водними видами спорту та відпочивають “на воді” (Agampodi S.B. et al., 2014). Лептоспіроз, крім того, має ширший вплив на здоров’я людей у бідних регіонах серед фермерів (Sethi S. et al., 2010), землеробів та скотарів (Crump J.A. et al., 2013) з тропічних регіонів. Хвороба стала загрозою здоров’ю в нових умовах через вплив глобалізації та зміни клімату. Нині визнано, що стихійні лиха та екстремальні погодні явища провокують епідемічні спалахи хвороби (Lau C.L. et al., 2010). Подібні спалахи були зареєстровані в Таїланді (Wuthiekanun V. et al., 2007) і Шрі-Ланці (Agampodi S. et al., 2009, 2014).

Лептоспіри мають адаптивні механізми до переживання в сечостатевих шляхах, особливо в нирках. Інфіковані тварини виділяють значну кількість збудника із сечею, амніотичною рідиною та рідинами й тканинами під час абортів. Стійкість лептоспір зазвичай низька, але вони здатні залишатися інфекційними протягом декількох місяців у вологому середовищі зі злегка лужним pH .

Передача збудника людині відбувається здебільшого непрямо через предмети, лептоспіри можуть довго переживати у вологому ґрунті і поверхневих водах, які, таким чином, також можуть бути факторами передачі (або шляхом прямого контакту із контамінованою лептоспірами сечею)(Ramos A.C. et al., 2006). Воротами проникнення збудника є пошкодження шкіри внаслідок професійного впливу, плавання або ходу босоніж. Інфекція може розвиватись після укусів щурів, мишей або хом’яків (сеча цих тварин часто містить збудник). Слизові оболонки носа, рота та очей також можуть бути воротами проникнення збудника, наприклад, після пиття зі струмків або купання та пірнання в забрудненій (наприклад, каналі) воді. Зараження через заражені харчові продукти реєструється нечасто (Bauerfeind R. et al., 2015).

Патогенез. Зараження відбувається через контакт із зараженими тваринами або їх сечею/тканинами тіла. Лептоспіри проникають в організм навіть через неушкоджену шкіру (легше через порізи, садна тощо) або слизові оболонки (включаючи кон’юнктиву). Збудник також можна отримати під час проковтування зараженої їжі та води. Здатність лептоспір виживати у вологому середовищі робить їх дуже небезпечними збудниками інфекції після контакту із зараженими джерелами води.

В патогенезі лептоспірозу велике значення мають кілька факторів вірулентності, включаючи ліпополісахариди (*LPS*), гемолізینی, білки зовнішньої мембрани (*OMP*) та інші поверхневі білки, а також молекули адгезії. Здатність гемолізинів лізувати еритроцити та інші клітинні мембрани робить їх потенційними факторами вірулентності. Потрапляючи в організм, бактерії поширюються лімфатичними шляхами, а потім потрапляють у кров. Згодом інфекція може поширитися на весь організм і збудник осідає в печінці й нирках. Лептоспіри можуть зберігатися в деяких анатомічно локалізованих та імунологічно привілейованих місцях. Імунний привілей – це особливий імунологічний статус органу або тканини, для якого поріг толерантності збільшений, щоб зменшити ймовірність запального ураження.

Важливим місцем персистування лептоспір є ниркові каналці. Через 2–4 тижні після зараження в нирці з’являються лептоспіри, й вони прикріплюється до

міжпальцевої ділянки щіткової облямівки проксимального епітелію ниркових каналців. *In vitro* посилюється прикріплення вірулентних лептоспир до епітеліальних клітин нирок субаглютинуючими концентраціями гомологічних антитіл (Ballard S.A. et al., 1986). Тварина може виділяти лептоспири періодично або регулярно протягом місяців або років, або все життя. Однак в людському організмі, носійство збудника триває всього декілька місяців, а сеча хворих стає вільною від лептоспир на момент клінічного одужання (Sambasiva R.R. et al., 2003).

Клінічні прояви. Лептоспіроз описано як зооноз багатогранних проявів. Лептоспири здатні вражати будь-яку систему органів. Вони спричинюють пошкодження ендотеліальних клітин за допомогою цитотоксичного глікопротеїну та індукують васкуліти з кровотечами або ішемічними ураженнями. Більшість інфекцій мають субклінічний перебіг.

Інкубаційний період хвороби в людини коливається від 2 днів до 4 тижнів (CDC, 2017). Клінічна картина лептоспірозу двофазна, з гострою або бактеріємічною (септичною) фазою, яка триває близько тижня, за якою слідує імунна фаза, що характеризується напрацюванням антитіл і виділенням лептоспир із сечею. Усі лептоспірози мають схожий двофазний перебіг. Перша фаза (триває 4–7 днів) не має продромальних ознак і починається з раптового гарячкового стану – до 40 °С, остуди, нездужання, головного болю, ознак ураження мозкових оболонок, непродуктивного кашлю, міалгій (особливо в литках, та поперековій ділянці), гіперемії кон'юнктиви та крововиливів. Також можуть спостерігатися гепатомегалія, легка жовтяниця, біль у животі, втрата апетиту, нудота, блювання та діарея. Під час цієї фази лептоспири можна виявити в крові та лікворі. Після утворення специфічних антитіл гарячка та клінічні симптоми спадають протягом 1–5 днів, але лептоспири все ще можна знайти в нирках, лікворі та сечі.

Приблизно в 50% випадків захворювання переходить у другу, “імунну” фазу, яка може тривати до 3 місяців і в якій лептоспири все ще виділяються з сечею. Потім гарячка повертається і, залежно від серовару, певні системи органів уражаються з різним ступенем тяжкості й прояву: асептичний менінгіт, іридоцикліт, жовтяниця, ниркова недостатність (азотемія, оліго- або анурія), анемія, тромбоцитопенія, геморагії (петехії до сильної кровотечі в шкіру, легені, нирки, кишечник), геморагічна пневмонія з грипоподібним синдромом, інтерстиціальний міокардит з аритмією та циркуляторним колапсом. Лептоспири також можуть спричинити загибель плода та аборт. Пізніми наслідками у 25% пацієнтів з тяжким перебігом захворювання є міалгії, пригнічення, головний біль, шум у вухах і психози. Світовий рівень смертності становить у середньому 10%; однак у тяжких випадках він може досягати 40%, переважно через ниркову та печінкову недостатність. Більшість ускладнень лептоспірозу пов'язані з локалізацією лептоспир всередині тканин під час імунної фази і, таким чином, вони відбуваються протягом другого тижня хвороби (Levett P.N., 2001; Bauerfeind R. et al., 2015).

Безжовтяничний лептоспіроз. Більшість інфекцій, спричинених лептоспірами, мають субклінічний перебіг або легку тяжкість. Менша частка інфекцій супроводжується гарячкою, яка раптово починається разом із іншими симптомами, включно з остудою, головним болем, міалгією, болями у животі,

кон'юнктивальним набряком і рідше шкірними висипаннями. Гарячка може бути двофазною і може рецидивувати після 3–4-денної ремісії. Головний біль часто сильний (нагадує такий, що виникає під час денге) з ретроорбітальним болем і світлобоязню. Цей безжовтяничний синдром зазвичай триває близько тижня, і його закінчення збігається з появою антитіл.

Жовтяничний лептоспіроз. Жовтяничний лептоспіроз є набагато більш важкою формою захворювання. Приблизно 5–10% усіх хворих на лептоспіроз мають жовтяничну форму. Важкі випадки часто виникають на пізніх стадіях захворювання, і це сприяє високому рівню смертності (5–15%). Важкі прояви за цього стану характеризуються нирковою недостатністю, жовтяницею, кровотечами та респіраторним дистресом. За жовтяничної фази може також уражуватись серце, центральна нервова система (ЦНС) і м'язи. Жовтяниця, яка виникає за лептоспірозу, не пов'язана з гепатоцелюлярним некрозом, і функція печінки нормалізується після одужання від інфекції. Ускладнення важкого лептоспірозу зумовлені мультисистемністю цього захворювання. Лептоспіроз є поширеною причиною гострих респіраторних розладів, а також очних проявів. У більшості хворих спостерігають ерозійні процеси в кон'юнктиві. Кон'юнктивальні ураження за наявності жовтяниці склер вважається патогномонічними для хвороби Вейля. Інфекція може передаватися через плаценту під час вагітності та може спричинити загибель плоду та викидень (зазвичай протягом перших кількох місяців вагітності), мертвонародження та вроджену інфекцію (Koe S.L. et al., 2014; Bedi J.S. et al., 2022).

Велика рогата худоба є важливим господарем для підтримки сероварів *hardjo* та *romana*. Після зараження лептоспіри локалізуються в нирках і періодично виділяються з сечею. Важливими проявами є мертвонародження або аборти (переважно в останньому триместрі), мастит (зі згустками крові в молоці) та/або “синдром краплі молока”. Синдром краплі молока відрізняється втратою або падінням надойв молока (зниження продуктивності). Вим'я виглядає так, ніби доїння вже було проведено (Ellis W.A. et al., 1985). Деякі серовари (переважно *romana*) можуть призводити до важкого захворювання телят у вигляді гострого лептоспірозу, який часто характеризується гарячкою, анорексією, задишкою внаслідок застою в легенях, жовтяницею, гемоглобінурією (червона сеча у телят) і гемолітичною анемією.

Хвороба у собак також відома як собачий тиф, Штутгартська хвороба та інфекційна жовтяниця (гемолітична жовтяниця). Собаки переважно є господарями для *L. canicola*. Важко встановити діагноз на лептоспіроз у разі інфікування адаптованими до господаря сероварами, оскільки інфекція, як правило, спричинює лише легку клінічну картину. З цієї причини вважається, що лептоспірозні інфекції зустрічаються набагато частіше, ніж клінічно очевидні. Очікувано, що найважчими випадками захворювання є ті, що виникають внаслідок інфікування неадаптованими до господаря сероварами.

Випадки лептоспірозу у собак мають багато спільних ознак, а патогенні серовари, як правило, викликають лептоспіремію та васкуліт. Вважається, що ураження системи органів є специфічним для серовару. Наприклад, з інфекцією сероварів *icterohaemorrhagiae* або *canicola* асоціюються коагулопатії, захворювання печінки, ниркова недостатність, тоді як інфікування іншими

сероварами асоціюється з гострою нирковою недостатністю (ГНН), а не з захворюванням печінки чи коагулопатіями (Goldstein R.E. et al., 2006).

У коней здебільшого спостерігають легку форму перебігу лептоспірозу, яка характеризується незначною гарячкою, втратою апетиту і млявістю. Іноді виявляють важкі, гострі форми перебігу з проявом жовтяниці і крововиливами на слизовій оболонці. Високовірулентні серовари, крім того, можуть спричинювати плацентит, аборти та мертвонародження у вагітних кобил (Timoney J.F. et al., 2011). Рецидивний увеїт у коней (періодичне запалення очей, місячна сліпота) можливо є імунопатологічним продовженням гострого лептоспірозу, й така поширена імунологічна реакція, спричинена антигенною перехресною реактивністю між лептоспіральним білком і білком рогівки коней (Verma A. et al., 2010). Ниркову недостатність здебільшого спостерігають у лошат, ніж у старих коней. Лептоспіральні аборти на пізніх термінах гестації за відсутності явних клінічних ознак також є поширеними. Інфіковані кобили виділяють лептоспіри з сечею протягом тривалого часу і можуть бути джерелами збудника інфекції.

Отже, у тварин, особливо у резервуарних господарів, лептоспірознi інфекції здебільшого перебігають інапарантно. Лептоспірози можуть виникати у домашніх тварин, проявляючись, подібно до захворювання у людей, гострими або хронічними системними інфекціями з неспецифічними симптомами (гарячка, втрата апетиту, пригнічення тощо) та анемією, кров'янистою сечею, крововиливами (в склеру), блюваннями, судомами, нефритом і гепатитом з жовтяницею. Залежно від інфікуючого серовару, виду тварини та імунного статусу можливий летальний результат. У сільськогосподарських тварин лептоспіри можуть спричинювати агалактію, мертвонародження, аборти, неонатальну слабкість і безпліддя (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Важливо зібрати ретельний анамнез пацієнта, включно з оглядом професійної та рекреаційної діяльності, контактів з тваринами та виникнення раптової або повторної гарячки. Підтвердженням діагнозу є мікробіологічне та серологічне дослідження. Протягом перших 10 днів хвороби можна спробувати візуалізувати лептоспіри в крові або сечі за допомогою дослідження в темному полі мікроскопа або імунофлюоресценції (РІФ). Сеча містить незначну кількість мікроорганізмів, як правило, починаючи з другого тижня. Лептоспіри вибагливі організми і потребують додавання тваринного білка у вигляді свіжої кролячої сироватки або бичачого сироваткового альбуміну “фракція І” для їх росту. Кілька рідинних середовищ, що містять кролячу сироватку, були описані *Fletcher*, *Korthoff*, *Noguchi* та *Stuart* для вирощування й культивування лептоспір. Найбільш широко використовуване середовище в сучасній практиці ґрунтується на наявності олеїнової кислоти альбуміну, тобто *ЕМЖН* (середовище Джонсона і Харріса – модифікація Еллінгуазена МакКолоу). Ріст лептоспір часто повільний за первинного виділення, тому культури слід зберігати до 13 тижнів перед їх утилізацією. Однак чисті субкультури в рідких середовищах зазвичай вирощують протягом 10–14 днів (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Серодіагностика. Більшість випадків лептоспірозу діагностуються серологічно. Реакція мікроскопічної аглютинації (*МАТ*) вважається референтним

методом серологічної діагностики лептоспірозу. У цьому методі сироватки пацієнтів реагують із суспензіями живих антигенів сероварів лептоспір. Після належних умов інкубації, суміші сироватка-антиген досліджують мікроскопічно на прояв аглютинації та визначають титри. Реакція мікроаглютинації (*MAT*) є методом вибору для виявлення антитіл і дає позитивні результати не раніше, ніж на 5–9 день хвороби. За цієї реакції потрібно проводити повторне тестування протягом 8–10 днів, причому чотириразове підвищення титру є діагностичним. Залежно від вибору використовуваних антигенів можна діагностувати серогрупу, але перехресна реактивність спричинить проблеми з ідентифікацією серовару. Урахування результатів *MAT* відбувається за допомогою темнопольної мікроскопії, де кінцевою точкою є найвище розведення сироватки, за якої проходить 50% аглютинація. Однак складність виконання та інтерпретації й постійний ризик перехресного зараження антигенних культур залишаються основними обмеженнями щодо застосування *MAT*. Живі культури всіх сероварів, необхідні для використання як антигени й повинні підтримуватися шляхом повторного щотижневого пересіву штаблів, що також може становити небезпеку для лабораторії. Слід мати на увазі, що раннє лікування може пригнічувати утворення антитіл.

ІФА (*ELISA*), зокрема дот-ІФА (*DotELISA*) та діпстік-ІФА, дозволяють виявляти *IgM*, й будуть позитивними раніше, ніж *MAT*. Антитіла *IgM* можуть зберігатися протягом місяців, і їх не слід інтерпретувати як ознаки персистувальної інфекції. Позитивні результати слід перевіряти за допомогою *MAT*.

Інші серологічні тести включають реакцію зв'язування комплементу, сенсibiliзований лізис еритроцитів, макроскопічну аглютинацію на слайдах, імунофлюоресцентний аналіз, непряму гемаглютинацію, тест-смужку *IgM*, зворотний імуноелектрофорез і реакцію латекс-аглютинації.

Молекулярна діагностика. Лептоспіральна ДНК може бути виявлена з клінічного матеріалу за допомогою імунодот-блотингу, гібридизації *in situ* та ПЛР, яка спрямована на певні гени. Далі характеристика збудника шляхом молекулярного типування включає розщеплення хромосомної ДНК ендонуклеазами рестрикції (*PEA*), визначення поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (*RFLP*), риботипування, гель-електрофорез у імпульсному полі (*PFGE*) та інші підходи на основі ПЛР (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Протягом першого тижня захворювання людини слід виключати грип, ревматичну гарячку, стрептококовий тонзиліт, сальмонельоз, бруцельоз, септицемію різної етіології, а в ендемічних районах – малярію, денге, висипний тиф. Протягом другого тижня потрібно виключати інфекції з різними формами гепатиту, туберкульозний менінгіт, гострий гломерулонефрит, інфекції *EHEC*, хантавірусну інфекцію, а в тропічних країнах жовту гарячку. Дослідники відмічають, що перехресні серологічні реакції виникають у пацієнтів з інфекціями *Borrelia* або *Treponema* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування лептоспірозу залежить від ступеня тяжкості. Легка форма лептоспірозу зустрічається рідко, й вона не смертельна, але важка форма (або

хвороба Вейля) пов'язані з високим рівнем смертності. Пацієнти з жовтяничним лептоспірозом зазвичай потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, оскільки у патологічний процес може бути залучено кілька органів і декомпенсація може відбутися доволі швидко.

Пеніцилін G $4 \times 1,5$ млн ІЕ/день в/в; або цефтриаксон 1×1 г/добу в/в; або доксициклін 2×100 мг/добу в/в. або п.о.; або ампіцилін $4 \times 0,5$ до $1,0$ г/добу внутрішньовенно на 7 днів; або азитроміцин (перший день 1 г; 2-й і 3-й день по 500 мг перорально). Можлива реакція Яріша-Герксгеймера. Тяжкі випадки потребують госпіталізації. У випадках ниркової недостатності діаліз збільшить шанси на виживання. Хворих тварин лікують тетрацикліном або стрептоміцином (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Специфічна профілактика. Важливо стежити за тим, щоб домашні тварини були щеплені від лептоспірозу. Для великої рогатої худоби, свиней і собак вакцинація була схвалена в багатьох країнах. Захист тварин також є специфічним для серовару, й призводить до зменшення кількості лептоспир, які виділяються з організму лептоспіроносіїв, тим самим сприяючи захисту контактних осіб. Завжди потрібно пам'ятати, що вакцина не забезпечує 100% захисту, оскільки існує багато сероварів (типів) лептоспир і препарат не забезпечує імунітет проти всіх штамів. Що стосується людей, вакцинація груп ризику залишається обмеженою в деяких частинах світу, де вакцини містять моно- або полівалентні інактивовані цілюноклітинні лептоспирі із ендемічних штамів. Про активну імунопрофілактику в людей повідомляли дослідники з Китаю, Куби, Франції та Росії. Імунітет був серовароспецифічним і зберігався кілька місяців (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика. Важливими методами профілактики та боротьби з лептоспірозом є зменшення кількості джерел (гризунів), санітарія навколишнього середовища та води, а також особиста гігієна. Розуміння екоепідеміологічних і культурних особливостей спільнот, де лептоспіроз є проблемою є важливою передумовою для розробки ефективних заходів контролю.

Люди, які зазнають впливу під час професійної діяльності або відпочинку, повинні носити захисний одяг, наприклад, водонепроникні черевики, рукавички та окуляри, а також повинні прикривати подряпини й ранки щільними компресами. В ендемічних районах слід уникати ходіння босоніж і плавання в стоячих водоймах. Хіміопрофілактика доксицикліном 1×200 мг перорально на тиждень є ефективною у $>95\%$ людей, які зазнали впливу (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022). Серовари лептоспир підтримуються субклінічними інфекціями як у диких, так і в домашніх тварин, які, таким чином, є джерелами й резервуарами збудника інфекції як для випадкових господарів, а також для тварин і людей.

Не існує вакцини для профілактики лептоспірозу в людей, придатної для використання в усьому світі. Тому профілактика та контроль повинні бути спрямовані на тварин-носіїв і резервуарів інфекції.

З профілактичною метою потрібно постійно проводити дератизацію та боротьбу з гризунами (щурами, мишами, іншими тваринами-резервуарами) на тваринницьких фермах і в будинках. Власники домашніх тварин також повинні вживати заходів, щоб запобігти зараженню себе та інших через інфікованого

домашнього вихованця. Основний шлях передачі лептоспірозу від домашніх тварин до людини відбувається через прямий чи непрямий контакт із зараженими тканинами, органами тварин або їх сечею. Обов'язково потрібно використовувати належні антибактеріальні миючі розчини під час очищення поверхонь, які можуть бути забруднені сечею інфікованих тварин. На належному рівні має бути забезпечене використання засобів індивідуального захисту (ЗІЗ) (наприклад, рукавичок і черевиків) людьми, які мають високий ризик професійного впливу лептоспір (ветеринари, працівники ферм, каналізаційні працівники тощо). Завжди потрібно мити руки після контакту з домашніми тваринами або будь-якими рідинами чи факторами передачі, забрудненими поверхнями, продуктами які могли бути піддані впливу інфікованих тварин.

ЛІСТЕРІОЗ

Лістеріоз є важливим бактеріальним зоонозом харчового походження, більшість випадків якого переважно пов'язані з видом *Listeria monocytogenes* й значною різноманітністю форм перебігу. Цей організм зазвичай зустрічається у навколишньому середовищі як сапрофіт, його виявляють у продуктах харчування, він також мешкає в кишечнику тварин і птахів (Bedi J.S. et al., 2022).

Найрізноманітніші види тварин можуть бути інфіковані збудником *Listeria monocytogenes*, проте лістеріоз – це переважно хвороба жуйних зі спорадичними випадками у інших видів. Основними клінічними проявами лістеріозу у тварин є енцефаліт, септицемія та аборти. Захворювання часто асоційоване із контамінованими кормами, зазвичай силосом. Патолого-анатомічні та гістологічні зміни залежать від клінічних проявів (WOAH, 2021).

Лістеріоз – це одне із найтяжчих захворювань харчового походження у людей. Його прояви включають септицемію, менінгіт або менінгоенцефаліт та енцефаліт. У вагітних жінок внутрішньоутробне або цервікальне інфікування може спричинити аборт або мертвонародження, яким часто передують грипоподібні ознаки, включаючи гарячку. *Listeria monocytogenes* також асоціюється з ураженням шлунково-кишкового тракту. Хоча захворюваність на лістеріоз відносно низька, летальність від наслідків інфекції (енцефалітна форма) є досить високою і становить близько 20–30 %. У країнах Європи рівень госпіталізації оцінюється у понад 95 %. Вважається, що люди похилого віку, вагітні жінки, новонароджені та люди з ослабленим імунітетом мають високий ризик ураження цим збудником (Bedi J.S. et al., 2022). Лістеріоз у людини зустрічається досить рідко (4–7 випадків/млн). Однак соціальні та економічні збитки від цієї інфекції досить значні, що пов'язано зі значним рівнем летальності (24–40%) і витратами для харчової промисловості (Liston J., 1990; Vazquez-Boland J.A. et al, 2001). Щорічні збитки від лістеріозу в США оцінюються в 209–233 млн доларів.

Це типовий зооноз, який становить значну небезпеку для людини, м'ясо від тварин-лістеріоносіїв здебільшого контаміноване цим збудником. *Listeria monocytogenes* відповідальна за тяжкі хвороби людини – гарячку, менінгіт, енцефаліт, сепсис, у вагітних – за спонтанні аборти, смерть плодів і новонароджених. В інфекціях харчової етіології провідна роль належить лістеріям серогрупи 4.1; перший підтверджений спалах подібної етіології в Північній Америці описаний у 1981 р. Аналіз м'яких сирів, показав, що вони містили лістерії (сири із Італії – в 11,3% проб, з Німеччини – 3,9, із Франції й Канади – 2,6%). У Франції виявлення харчового продукту, що спричинив спалах лістеріозу в 1992 р. (інфіковано 279 чоловік) було пов'язане з опитуванням 550 чоловік, обстеженням 2000 молокозаводів, 1000 м'ясо-переробних підприємств, 800 торгових організацій і титруванням 15000 штамів. Витрати, пов'язані з одним випадком харчового лістеріозу на початку 90-х років минулого століття (зараження через молоко і молочні продукти), у США складали 11543 долари (Korniienko L. et al., 2009).

Історична довідка. Lucet (1892) описав цю хворобу у кролів. У 1911 р. G. Hulphers виділив із трупів кролів і морських свинок рухомі грампозитивні бактерії. Перші повідомлення про лістеріоз людини пов'язані зі спостереженнями Е.М.Д.

Atkinson, який в 1915 р. зареєстрував в Австралії епідемію дитячого паралічу і виділив культуру дифтерійноподібних бактерій, також із роботами J. Dumont та L. Cotonі, які виділили в 1918 р. зі спинномозкової рідини солдата хворого на менінгіт, культуру збудника, що спричинив такі розлади.

У 1924–1926 рр. E.G. Murray, R.A. Webb, M.B. Swann спостерігали лістеріоз у морських свинок, описали збудника й зауважили наявність моноцитозу. У 1927 р. J. Pirie у Південній Африці виділив від тушканчика мікроб, який у 1940 р. на честь Лістера назвав *Listeria monocytogenes*, а хворобі дав назву лістеріоз. У 1929 р. A. Nyfeldt виділив збудника від хворої на ангіну людини з моноцитозом у крові (збудник виявився ідентичним виділенням попередньо E. Murray et al., D.A. Gill (1931) вперше встановив хворобу в овець у Новій Зеландії. У 1932 р. Ten-Bricht виділив збудник лістеріозу від хворих домашніх птахів. F. Jones і R. Littele виділили збудник лістеріозу за енцефаліту великої рогатої худоби. У 1939–1940 рр. R. Graham, H.R. Hester і N.D.J. Levine виділили збудник лістеріозу з абортів плоду корови. У 1940 р. S. Paterson виявив у лістерій 9 соматичних і 4 джгутикових антигени. C Sword і M. Pickett у 1961 р., опромінюючи штами лістерій ультрафіолетовими променями, отримали лістеріозний бактеріофаг і використали його для типізації штамів (Korniienko L. et al., 2009).

Етіологія. Нині відомо 11 видів лістерій, з яких *Listeria ivanovii*, *Listeria grayi* та *Listeria fleischmannii* мають по два підвиди. Незважаючи на таке різноманіття, згідно даних літературних джерел, найвищою вірулентністю володіє лише *Listeria monocytogenes* й спричинює лістеріоз у тварин та людини (табл. 7) (WOAH, 2021).

Крім цього, у спеціальній літературі описані випадки абортів та менінгоенцефалітів у овець, спричинених *L. ivanovii* та *L. seeligeri*. Однак, незважаючи на це, вони не становлять значної загрози.

Таблиця 7 – Вірулентність різних видів лістерій (згідно даних WOAH).

Види лістерій	Вірулентність для людини	Вірулентність для тварин
<i>L. monocytogenes</i>	+	+
<i>L. ivanovii</i> subsp. <i>ivanovii</i>	— ^a	+
<i>L. ivanovii</i> subsp. <i>londoniensis</i>	—	+
<i>L. innocua</i>	— ^b	—
<i>L. welshimeri</i>	—	—
<i>L. seeligeri</i>	— ^b	+
<i>L. grayi</i> subsp. <i>grayi</i>	— ^b	—
<i>L. grayi</i> subsp. <i>murrayi</i>	— ^b	—
<i>L. marthii</i>	—	—
<i>L. rocourtiae</i>	—	—
<i>L. weihenstephanensis</i>	—	—
<i>L. fleischmannii</i> subsp. <i>fleischmannii</i>	—	—
<i>L. fleischmannii</i> subsp. <i>coloradensis</i>	—	—

Примітка: ^a – зафіксовано лише 11 випадків інфікування; ^b – зафіксовано лише 1 випадок інфікування.

Listeria monocytogenes – грампозитивна, факультативно-анаеробна, рухлива бактерія, що має форму невеликої рухливої палички ($0,4\text{--}0,5 \times 1\text{--}2$ мкм) та не утворює спор. Мікроорганізми невибагливі та вважаються психотрофами. Вони рухливі за температури в межах від 22 до 30°C, але за температури 37°C збудники не утворюють джгутика. Ці бактерії здатні рости в несприятливих умовах, таких як висока концентрація солі, низька (ріст відмічається навіть за “–” 4°C) і висока температура (до 45°C), а також ріст у широкому спектрі *pH* (4,4–9,4). Повна інактивація мікроорганізму відбувається за температури 75°C (Chlebicz A., Śliżewska K., 2018).

На основі антигенів *O* і *H* можна виділити 13 сероварів (серотипів), серед яких здебільшого збудниками захворювання є серовари 1/2a, 1/2b і 4b й асоціюються з більшістю випадків харчового лістеріозу людини (Paduro S. et al., 2020). *L. monocytogenes* живе як факультативна внутрішньоклітинна бактерія у хребетних і здатна проникати в різні клітини господаря за допомогою замкового механізму, долаючи таким чином епітеліальні бар’єри (Bedi J.S. et al., 2022).

Доведено існування, так званих, некультивованих форм збудника лістеріозу, коли за тривалого голодування бактерії зберігають життєздатність, але не виділяються на селективних живильних середовищах (Besnard V. et al., 2002).

Температурний оптимум культивування знаходиться між 30–37°C. Однак лістерії можуть розмножуватись за високої концентрації кухонної солі (10%), є мікроаерофілами і психрофілами (розмножується не тільки в організмі тварин, а також за низьких температур – збудник має два набори ізоферментів). Не випадково за кордоном збудника цієї інфекції називають “*мікробом холодильника*”. Встановлено, що за температури +4°C відбувається накопичення лістерій до 10^4 кл/см³ в сирому молоці, до 10^5 кл/см³ – у стерилізованому цільному молоці і вершках. Zaitseva E.A., Somov G.P. (2006) встановили, що за температур 6–8°C посилюються адгезивні властивості більшості сероваріантів *Listeria monocytogenes*, що вочевидь сприяє більш активному проникненню збудника у теплокровний мікроорганізм.

Збудник має здатність розмножуватися в умовах довкілля за низьких температур, накопичуватися в його об’єктах (грунт, вода, рослини) та зберігати, а за сприятливих умов і підвищувати свою вірулентність, яка визначає виникнення епідемічного або епізоотичного процесу. *Listeria monocytogenes*, як і інші збудники сапронозів, мають подвійну (сапрофітну й паразитичну) природу, існує 2 фази життя цього мікроорганізму – довкілля та теплокровний макроорганізм. Генетична регуляція дозволяє лістеріям переходити з довкілля в організм теплокровних і знову реверсіювати до сапрофітизму під час повернення в довкілля з виділеннями тварин або загибелі останніх. В цьому разі лістерії проявляють високу екологічну пластичність, яка забезпечується спеціальними генетико-біохімічними механізмами (Somov G.P., Litvin V.Y., 1988; Somov G.P. et al., 1991; Kuznetsov V.G., Timchenko N.F., 2002; Buzoleva L.S., Sidorenko M.L., 2005).

Лістерії добре ростуть у ґрунтах деяких видів, на залишках харчових продуктів за високої вологості (Romanskaya L.A., 1963). *Listeria monocytogenes* виявляють у стічних водах, відстійниках і водних конденсатах, на стінах, підлогах та обладнанні на підприємствах харчової промисловості. Бактерії цього виду

добре формують розвинуті покриви (біоплівки), що дозволяє їм швидко прикріплюватись до різного роду поверхонь (скла, гуми, нержавіючої сталі тощо). Вони виживають на поверхні кінчиків пальців навіть після миття рук і в аерогенних суспензіях (Korniienko L. et al., 2009; Kulikovskiy A.V. et al., 2019).

Універсальне поєднання властивостей вірулентності та потенціалу до утворення біоплівки означає, що бактерії здатні витримувати низку зовнішніх стресів, таких як сухе середовище, високі концентрації солі (10%), низькі температури (до мінус 0,5°C) та широкий діапазон *pH* (4.7–9.2) (Ooi S.T., Lorber B., 2005; Ferreira V. et al., 2014). В разі потрапляння в організм, *L. monocytogenes* може виживати у фагоцитах, виходячи зі своєї інтерналізаційної вакуолі через дії пороутворюючого токсину лістеріолізину *O* (Cossart P. et al., 1989). У цитозолі організм може полімеризувати актин за допомогою поверхневого білка *ActA*, і це сприяє внутрішньоклітинному переміщенню бактерій, а також переміщенню з однієї клітини в іншу, що дозволяє бактеріям поширювати інфекцію у вогнища без контакту з позаклітинним середовищем (Bedi J.S. et al., 2022).

Паразитичний спосіб життя збудника ґрунтується на скоординованій експресії кількох факторів вірулентності, найважливішими з яких є внутрішні *InlA* та *InlB*, лістеріолізін *O* (*LLO*) та білок *ActA*, що індукує збирання актину. *L. ivanovii* *subsp. ivanovii* та *londoniensis*, *L. seeligeri* та *L. innocua* нечасто виступають як патогени людини. *L. murrayi*, *L. grayi*, *L. marthii*, *L. rocourtiae* і *L. welshimeri* є не вважаються патогенами людини.

Ідентифіковано ряд молекулярних та клітинних детермінант вірулентності для цього внутрішньоклітинного збудника. Проте, хоча є дані про поліморфізм різних штамів *L. monocytogenes* для деяких із цих детермінант вірулентності, таку неоднорідність неможливо корелювати зі здатністю або нездатністю мікроорганізму спричиняти хворобу. Нова інформація щодо сіквенсу повного геному може змінити цей погляд у найближчі роки. Тому, враховуючи все вищезазначене, всі штами *L. monocytogenes* вважаються потенційно патогенними.

Стійкість. Лістерії залишаються життєздатними в дерті і вівсі до 105 діб, у сіні та м'ясо-кістковому борошні – до 134 діб; протягом тривалого часу не гинуть за низьких температур у солоному м'ясі. У тваринницьких приміщеннях зберігаються 25–48 діб; на ґрунті, забрудненому гноєм (поза приміщеннями), – від 33 (влітку) до 210 діб (взимку), у гної – 22 доби, гноївці – 27 діб; у закопаних у землю трупах – 4 міс. Лістерії інактивуються під дією сонячних променів протягом 2–15 діб, у ставковій воді не гинуть до 346 діб.

Лістерії гинуть під впливом 5% розчину лізолу або креоліну через 10 хв; 2,5% розчини формальдегіду та їдкого натру, 20% суспензія свіжогашеного вапна вбивають їх протягом 30 хв; розчин хлорного вапна за вмісту 100 мг активного хлору – через 1 год. Нагрівання бульйонної культури лістерій до 100°C вбиває їх за 5 хв, 75–90°C – за 20 хв, у молоці за 80°C – протягом 5 хв (Korniienko L. et al., 2009).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. *L. monocytogenes* геофільний і повсюдно поширений у природі (ґрунт, рослини, поверхневі води). Важливу роль резервуарів відіграють окремі ґрунти, збудник навіть розмножується в погано визрілому силосі із кукурудзи, трав, вівса та бобових (*pH* >4,5), але не в силосі із листя буряків (Donnelly, C. W. et al., 2007).

Збудник лістеріозу може вражати дуже широкий спектр видів тварин. Лістерії були виділені із кишківника сільськогосподарських тварин (велика рогата худоба, вівці, свині), різних домашніх тварин (собаки, коти) та косуль, хутрових звірів і лабораторних тварин, птахів, холоднокровних і навіть від комах (табл. 8) (Fenlon D. R., 1985; Orsi R. H. & Wiedmann M., 2016; WOAH, 2021).

Таблиця 8 – Перелік видів тварин, від яких було виділено ізоляти *Listeria monocytogenes* (за даними WOAH).

Ссавці				
ВРХ	Коти	Кролі	Вівці	Олені
Мурчаки	Кози	Єноти	Шиншили	Свині
Щури	Скунси	Коні	Миші	Норки
Собаки	Лемінги	Тхори	Лисиці	Полівки
Лосі	Люди	Піщанки	Пуми	Буйволи
Мавпи	Верблюди	Видри	Їжаки	
Птахи				
Канарки	Качки	Сови	Зяблики	Орли
Папуги	Кури	Гуси	Славки	Лелеки
Яструби	Фазани	Горлиці	Голуби	Глухарі
Чайки	Індики	Куріпки		
Інші види				
Жаби	Ракоподібні	Кліщі	Риба	Мурахи
Мухи	Слимаки			

Більшість випадків клінічних проявів лістеріозу трапляються у жуйних тварин; рідше хворіють свині; птахи здебільшого є субклінічними носіями мікроорганізму. Переважно перебіг інфекції у тварин є субклінічним, але клінічна форма може зустрічатися спорадично або як спалах.

Доведена роль жуйних тварин як джерела інфікування для людей, насамперед через споживання контамінованих продуктів тваринного походження (Husu J. R., 1990; Dhama, K. et al., 2015). Рідше збудник передається контактним шляхом від заражених тварин під час отелення або ягніння (Wesley I. V. et al., 2007) (рис. 8).

У випорожненнях клінічно здорових людей лістерії виявляли у 0,5–70% випадків (за повторних посівів); в людській популяції 5–10% її представників є носіями лістерій.

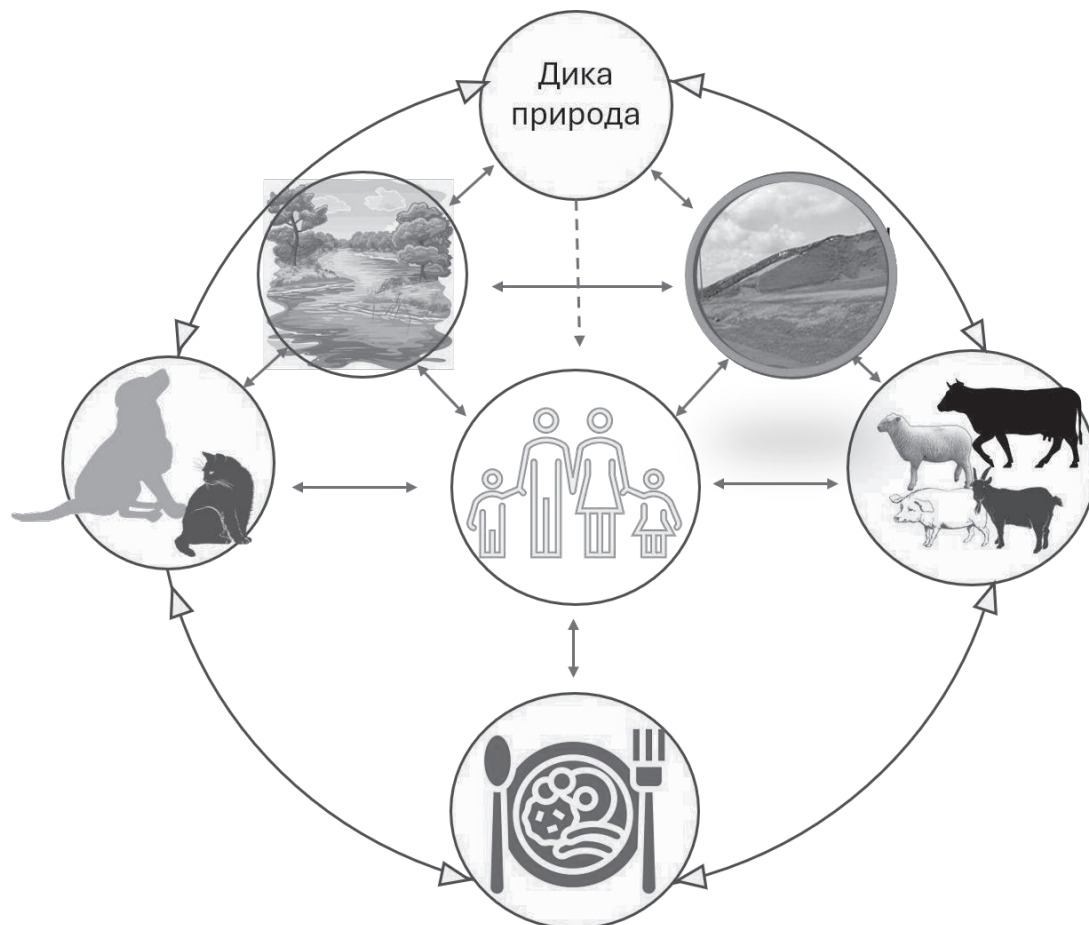


Рис. 8 – Провідні шляхи поширення *Listeria monocytogenes*.

Лістеріоз зустрічається у людей і тварин у всьому світі. У людини переважно влітку та восени, нечасто взимку; у тварин пік спостерігається між лютом і квітнем. Наприклад, захворюваність людей на лістеріоз у Німеччині становить 0,4 нових інфікованих на 100 000 жителів. Це одна з найбільш частих причин менінгіту новонароджених. Професійний ризик зараження найвищий у ветеринарів, обслуговуючого персоналу ферм, доглядачів за тваринами, працівників боєнь, м'ясників (Bauerfeind R. et al., 2015).

Оскільки збудник виділяється з калом людей і тварин, він може через гній або стічні води забруднювати рослини та джерела води. Епідемії та більшість окремих випадків спричинені вживанням заражених харчових продуктів. Серед останніх сире молоко та м'які сири (Брі, Камамбер, Вашерен, Фета), м'ясо та м'ясні продукти, такі як ковбаси (сирі та підігріті під час обробки), язик у заливці, сирокочена риба (наприклад, копчений лосось у вакуумній упаковці), мідії, овочі, паростки та салати. Повідомлялося, що пастеризоване молоко може містити лістерії, якщо перед процесом пастеризації в молоці вже накопичилась їх значна кількість. Забруднення ґрунтом, пилом або фекаліями відбувається через недостатню гігієну під час поводження з харчовими продуктами. У тварин часто виявляють лістеріозні мастити (переважно субклінічні), й відповідно таке молоко буде містити збудник.

Початкова кількість лістерій у харчових продуктах, про які йде мова, може бути низькою, але за умов зберігання вона може стати достатньо високою, щоб

спричинити захворювання (мінімальна інфекційна доза невідома, але, ймовірно, залежить від чутливості господаря та відмінностей у вірулентності окремих штамів). Збагачення за температури холодильника можливе через психотропність *Listeria*.

Під час вагітності *L. monocytogenes* може передаватися внутрішньоутробно або колонізувати немовля під час пологів. Можлива також горизонтальна передача в акушерських відділеннях, що підвищує ризик для здорових немовлят, лікарів, акушерок і медсестер. Збудник виявляють у гниючій рослинності, каналізаційних стоках та стічних водах. Вважають, що природним середовищем існування мікроорганізму, крім вищезазначених, може бути кишечник тварин. *L. monocytogenes* може колонізувати рослини, які згодом можуть бути з'їдені травоядними тваринами, а головним чином тваринами, які згодом будуть носіями збудника й виділяти його у навколишнє середовище з фекаліями (Zhang T. et al., 2017).

У тварин хвороба може спричиняти значну смертність та виробничі втрати. Захворювання у тварин виникає здебільшого через вживання заражених кормів та води. Воно особливо поширене у жуйних тварин, яких годують зараженим силосом. Лістеріоз тварин також відомий як “силосна хвороба”, через її зв'язок із згодовуванням погано обробленого силосу, а також “круговою хворобою”, оскільки вона вражає центральну нервову систему (ЦНС), що призводить до односторонніх кружляючих рухів у хворої тварини. Лістеріоз вважається загальноновизнаною причиною абортів, ендометриту, енцефаліту, сепсису та маститу у тварин тощо. У людей харчове походження збудника було офіційно доведено в середині 1980-х років під час епідеміологічних досліджень спалаху в Канаді, який був пов'язаний із вживанням зараженої капусти Коул-Слоу. Вважається, що споживання зараженої їжі є провідним шляхом інфікування у більшості випадків.

Збудники *L. monococcus* і *L. monocytogenes* спричиняють у людей харчові інфекції. Останньому сприяє (I) глобалізована індустріалізація харчового ланцюга, що може призвести до більш широкого розповсюдження забруднених продуктів харчування, (II) поширене використання харчових холодильних установок, які сприяють селективному росту *L. monocytogenes*, та (III) збільшення поширеності хвороби в групах ризику, серед пацієнтів, які перебувають на імуносупресивній терапії, мають хронічні імуносупресивні стани, ВІЛ-позитивні пацієнти, люди похилого віку тощо (Lecuit M., 2020).

Безпосередній контакт із хворими, наприклад, тваринами, які абортували є ще одним фактором ризику. Здорові носії можуть передавати збудник через кон'юнктиву контактних осіб. Також описані повітряно-крапельні інфекції, що виникають після вдихання пилу під час прибирання стаєнь (Bauerfeind R. et al., 2015).

З 2015 року в п'ятьох країнах-членах ЄС (Австрія, Данія, Фінляндія, Швеція та Велика Британія) реєструвалися спалахи лістеріозу, епідеміологічно пов'язані із замороженою кукурудзою та, можливо, з іншими замороженими овочами, виготовленими в Угорщині. Ця продукція певної торгової марки була експортована до декількох країн ЄС, а потім поширена на міжнародному ринку до багатьох інших країн. Станом на липень 2018 р. згадані партії замороженої

кукурудзи та заморожених овочів були експортовані до 107 країн та територій, включаючи Україну. 29 червня 2018 р. урядовий відділ безпеки харчових мереж Угорщини заборонив реалізацію всіх заморожених овочевих продуктів, вироблених під визначеною торговою маркою з серпня 2016 р. по червень 2018 р., і замовив їх негайне вилучення та відкликання.

Одночасно секретаріат Міжнародної мережі органів з безпеки харчових продуктів (*INFOSAN*) у тісній співпраці з Європейською системою швидкого реагування щодо продуктів харчування та кормів (*RASFF*) надіслав відповідну інформацію до країн-імпортерів зазначеної продукції з метою проведення ними розслідування, відкликання продукції та вживання заходів з управління ризиками. 12 липня 2018 року таке повідомлення надійшло до України у зв'язку із надходженням зазначеної продукції до мережі магазинів ТОВ “Метро Кеш енд Кері Україна”. Із 19 липня 2018 року Держпродспоживслужба України розпочала процедуру відкликання цієї харчової продукції. Станом на 26 липня 2018 року вся партія заморожених овочів з Угорщини вилучена з торгівельної мережі ТОВ “Метро Кеш енд Кері Україна”, а саме: “Кукурудза десертна” (упаковка 400 г) у кількості 5510 шт. і “Мексиканська суміш” (упаковка 2,5 кг) в кількості 1676 шт. Наразі ТОВ “МЕТРО Кеш енд Кері Україна” проводить процедуру відкликання цієї продукції від клієнтів або кінцевих споживачів, навіть якщо упаковка вже розкрита та/або втрачений чек.

Впродовж останніх 10 років в Україні діагноз на лістеріоз був встановлений 56 пацієнтам, в цьому випадки цього захворювання реєструвалися кожного року. Так, у 2014 році було виявлено 8 випадків (по одному у людей із Волинської, Донецької, Полтавської, Рівненської, Харківської та Хмельницької областей; 2 випадки у Чернігівській області), 2015 – 5 випадків (один у Волинській та по два – у Харківській та Черкаській областях), 2016 – 8 випадків (по одному – у Вінницькій, Одеській та Харківській областях; 2 – у Волинській та 3 – у Дніпропетровській), 2017 – 11 (по одному – Житомирська та Харківська; по 2 – Закарпатська та Чернігівська і 5 випадків у Київській області). Впродовж наступних трьох років, кількість позитивних випадків знизилася і становила по 2 у 2018 (Львівська та Київська) і 2019 (Житомирська та Чернігівська) роках, відповідно, та один у 2020 році (Чернігівська область). У 2020 році діагноз на лістеріоз було встановлено уже 5 пацієнтам (по одному із Волинської, Житомирської, Харківської, Хмельницької та Київської областей), а у 2021 – 2 (із Полтавської та Київської областей). Найбільша кількість хворих до цього захворювання реєструвалася у 2023 році, коли діагноз було встановлено 12 особам (по 1 – із Запорізької та Хмельницької; по 2 – із Житомирської, Полтавської та Харківської; 4 – із Волинської областей). Аналіз по областям вказує на те, що більшість хворих виявлялися у Волинській (9 людей), Київській та Харківській (по 8), Чернігівській (6) та Житомирській (5) областях.

Патогенез. У людей інфікуванню лістеріозом сприяють наступні фактори: вагітність, ослаблений імунний статус, лейкемія, хвороба Ходжкіна, діабет, лікування цитостатиками, ВІЛ-інфекція. Приблизно дві третини всіх випадків трапляються у людей старше 60 років. Патогенез захворювання відрізняється залежно від форми інфекції.

За септицемічної / абортівної форм лістеріозу слизова оболонка кишечника є основним шляхом потрапляння після прийому всередину. У разі енцефалітної форми *L. monocytogenes*, ймовірно, вражає стовбур мозку через черепно-мозкові нерви після потрапляння до них через пошкоджену слизову оболонку ротової порожнини. Інкубаційний період триває значно довше, зазвичай впродовж 2–3 тижнів. Перебіг захворювання у овець та кіз гострий і триває 1–4 дні, хоча у великої рогатої худоби він може бути більш тривалим (Roberts A. J. & Wiedmann M., 2003). У людей симптоми можуть спостерігатися вже через 3–4 дні після вживання зараженої їжі.

Зараження тварин лістеріозом у природних умовах відбувається через слизову оболонку носової і ротової порожнин, кон'юнктиву, травний канал, ушкоджену шкіру. Проникнення лістерій в організм може призвести до розвитку сепсису, ураження окремих органів і систем, а також до безсимптомного переохворювання. Виникнення різних форм хвороби залежить від вірулентності збудника, інфікуючої дози, шляхів зараження, а також від віку тварини, фізіологічного стану (вагітність), характеру годівлі й утримання, наявності секундарних інфекцій.

Розповсюдження лістерій в організмі відбувається нейрогенним (периневральними шляхами, по трійчастому нерву та його розгалуженнях), лімфогенним і гематогенним шляхами. Під час природного зараження лістерії проникають в організм через мікроскопічні ушкодження губ, потрапляють у нервові закінчення і далі нервовими шляхами проникають у головний мозок.

Доведено, що лістерії після потрапляння в організм можуть локалізуватися в лімфатичних вузлах, де спостерігаються судинні порушення (гіперемія, набряк), активація клітин мезенхіми. Потім (приблизно через 24 год) лістерії можна вже виділити з крові і паренхіматозних органів (печінки, селезінки, нирок), причому в них спостерігаються судинні зрушення, дистрофічні зміни. Починаючи приблизно з третьої доби після зараження, порушується гематоенцефалітний бар'єр і лістерії проникають у центральну нервову систему.

За сучасною уявою, лістерії в організмі розмножуються переважно в макрофагах. Інфікованим вільним і фіксованим макрофагам належить особлива роль у розповсюдженні й зберіганні лістерій в організмі. У дорослих тварин переважно уражується центральна нервова система, а в період вагітності – статова. У молодняку розвивається сепсис, а потім генералізований гранулематоз (в органах утворюються гранульоми – *лістеріоми*). У дорослих тварин хвороба перебігає іноді безсимптомно, в цьому разі тварини протягом тривалого часу залишаються носіями лістерій. Тривале лістеріоносійство зумовлене нездатністю макрофагів повністю фагоцитувати збудника, чому також сприяє тривалий (до року) термін їх життя. Нині встановлено, що *Listeria monocytogenes*, знаходячись у цитоплазмі фагоцитів, виділяє низку факторів, які ушкоджують фагосоми і виходять у цитоплазму клітин. Одним із провідних факторів патогенності цих бактерій є *лістеріолізін O*, який бере участь у лізисі як первинної, так і вторинної вакуолей. Не так давно у цих бактерій виділено лецитиназу, що має токсичний вплив на уражений організм. Отримані дані про участь бактерицидної нітросидозалежної системи в лістеріозній інфекції. Окремі автори вважають, що основне місце розмноження лістерій – кров, а менінгоенцефаліт розглядається як

одна з форм прояву лістеріозу, що виявляється після септичного процесу. Патогенетичний вплив збудника лістеріозу, ймовірно, пов'язаний із участю токсинів, що продукують лістерії. Відіграють роль також токсичні продукти, які утворюються в результаті порушення обміну та виникнення запальних процесів в органах і тканинах (Korniienko L. et al., 2009; Radoshevich L., Cossart P., 2018). Як зазначають Somova L.M. et al. (2006), останнім часом доведена можливість інгібування лістеріями активності ферментів дихального ланцюга і пов'язаної з нею бактерицидної активності макрофагів. Очевидно, це також один із факторів вірулентності лістерій, що має значення у розвитку цього захворювання.

Клінічні ознаки та перебіг. У людей інкубаційний період може тривати від 1 до 4 тижнів. Описані наступні лістеріозні прояви інфекції. *Лістеріоз за вагітності.* Здебільшого протягом третього триместру може виникнути грипоподібне захворювання з гарячкою, остудою, нездужанням, міалгіями, артралгіями, болем у спині та іноді діареєю. У багатьох випадках, однак, інфекція є субклінічною або неочевидною. Внутрішньоутробне інфікування може призвести до викидня або передчасних пологів. Захворювання новонароджених або рано починається (від 1 до 5 днів після народження) і виникає переважно у недоношених дітей через внутрішньоутробну інфекцію, з ознаками пневмонії, ГРЗ і поширеними абсцесами ("*granulomatosis infantiseptica*"), або дещо згодом (>5 днів), що зустрічається переважно у немовлят, очевидно здорових під час народження, але які заражаються під час пологів, і в них виникають ознаки менінгіту. Отже, у вагітних жінок *L. monocytogenes* проникає в плід через плаценту і призводить до розвитку хоріоамніоніту. Останнє може призвести до переривання вагітності (приблизно після 5 місяців вагітності) або до народження мертвого плоду чи дитини з клінічним синдромом відомим як інфекційний гранулематоз, який відрізняється наявністю піогранулематозних мікроабсцесів по всьому тілу з високим рівнем смертності (50%) (Allerberger F., Wagner M., 2010).

Лістеріоз ЦНС. Проявляється або менінгітом, або енцефалітом, або менінгоенцефалітом. Останній симптом може виникнути після лістеріозної септицемії або як самостійне захворювання. Смертність може становити 40–50% навіть в разі лікування.

Залозистий лістеріоз нагадує інфекційний моноклеоз з набряком слинних залоз і потиличних лімфатичних вузлів. Окулоглангулярний тип (синдром Паріно) характеризується локальним кон'юнктивітом із збільшенням регіонарних лімфовузлів.

Локалізована форма характеризується наявністю папульозних та пустульозних уражень шкіри на руках, грудній клітці, обличчі, й супроводжується гарячкою.

Тифозна форма. Характеризується високою температурою й проявляється в осіб з ослабленим імунітетом.

Неінвазивний гарячковий гастроентерит. Зазвичай реєструється в імунокомпетентних осіб через 6–10 днів після застосування вакцин у складі з *L. monocytogenes*. Такий стан може тривати 1–3 дні.

Атиповий перебіг. У хворих людей виявляють ендокардит, гнійний плеврит, пневмонію.

Перебіг лістеріозу з проявом абсцесів печінки й артритів.

Лістеріоз у тварин може проявлятися в декількох формах, які зустрічаються в усіх домашніх тварин. Церебральний лістеріоз характеризується втратою орієнтації, парезом черепних нервів, атаксією, іноді опістотонусом і комою, здебільшого реєструється у молодих овець. У великої рогатої худоби, овець і свиней виявляють аборти, передчасні пологи. Слабкість новонароджених і затримка плаценти є ознаками генітального лістеріозу. У молодих тварин (ягнят, телят, поросят, лошат), гризунів і домашньої птиці виникає септицемія, яка спричинює особливе занепокоєння через високу смертність (Bauerfeind R. et al., 2015).

Інкубаційний період у тварин становить 7–30 діб. Перебіг хвороби *гострий, підгострий і хронічний*. Хвороба проявляється декількома клінічними формами: *нервовою, септичною, змішаною, стертою, безсимптомною*, а також з *переважним ураженням статевих органів і молочної залози*.

У великої рогатої худоби здебільшого спостерігають ураження центральної нервової системи (ромбенцефаліт). Захворювання починається пригніченням, в'ялістю, зниженням апетиту, незвичною поведінкою тварини. Через 1–7 діб відмічають некоординовані, нерідко рухи по колу, втрату рівноваги, судоми, іноді напади буйства, парези окремих груп м'язів, виричкуватість очей, парези нижньої щелепи, вух та губ, викривлення ший, втрату зору, кон'юнктивіт, стоматити, оглумоподібний стан. Температура тіла підвищена лише на початку хвороби або залишається в межах норми. Тривалість хвороби 3–4 доби, тварини гинуть у стані прострації з моменту появи ознак ураження центральної нервової системи. Інша форма хвороби – ураження статевої системи, вона супроводжується абортами, затримкою посліду і запальними процесами в матці. На фоні лістеріозу може виникнути мастит, який супроводжується тривалим виділенням збудника з молоком. Прогноз за цих форм, як правило, сприятливий. У спеціальній літературі описані випадки лістеріозу в корів через 5–7 діб після абортів. В цьому разі спостерігаються ознаки родильного парезу: викривлення ший, корова лежить на боці з покладеною на грудну клітку головою.

У молодняку лістеріоз перебігає у вигляді септицемії (пронос, гарячка), іноді супроводжується ураженням центральної нервової системи. Окремі автори описували поодинокі випадки перебігу лістеріозу в корів, що супроводжувався атонією передшлунків, пневмонією, ентеритом (навіть геморагічним). У телят хворобу реєструють іноді з другого дня життя. Спостерігають пригнічення, зниження апетиту, діарею. Температура – у межах фізіологічної норми. У захворілих тварин старшого віку вона іноді піднімається до 41°C. Нерідко через 2–3 доби після початку захворювання у тварин припиняється діарея і створюється ілюзія клінічного одужання. Однак через 4–5 діб у тварин знову проявляються ознаки захворювання, причому спостерігають картину ураження центральної нервової системи. Телята переступають кінцівками, у них порушується координація рухів, хода стає невпевненою, вони здійснюють кругові рухи, іноді задкують і перевертаються через голову, шия здебільшого вигнута в один бік, після насильницького виправлення вона знову набуває вихідного положення. У стані спокою теля часто стоїть, упершись головою у кут. Через параліч жуйних м'язів молодняк відмовляється від корму. У більшості телят спостерігають саливацію, слина буває пінистою. Часом трапляються нервові напади: теля реве, падає, у нього судомно скорочуються м'язи, кінцівками

воно здійснює плавальні рухи, і настає смерть. Під час нервових нападів теля часто гине за 20–30 хв. Якщо напад проходить, то теля встає, у нього з'являється апетит, воно зовні виглядає нормальним, потім через 2–3 доби все повторюється, і тварина гине. Більшість авторів зазначають, що лістеріоз у телят перебігає в септичній формі, з ознаками гострих шлунково-кишкових розладів. У телят 5–7-місячного віку спостерігають високу температуру тіла, кератити, кон'юнктивіти, діарею, збільшення передлопаткових лімфатичних вузлів.

У *буйволів* хвороба перебігає у формі енцефаліту, септицемії, метриту і маститу. У тварин, хворих на лістеріозний енцефаліт, спостерігали гіперестезію, збудження, прикладання голови до стін або годівниць, рух по колу, повертання голови в один бік тощо.

У *овець* переважає нервова форма лістеріозу (ромбенцефаліт). Захворювання перебігає у дві фази: період неясних клінічних ознак (період передвісників) і період вираженої клінічної картини. Період передвісників характеризується незвичною поведінкою тварини, зниженим апетитом, сонливістю, скутістю рухів, кон'юнктивітами і ринітами. Температура тіла може бути підвищена до 41–42°C або залишається у межах норми. Через 1–2 доби з часу появи перших клінічних ознак захворювання виявляються ознаки ураження центральної нервової системи. У овець спостерігають рухи по колу, манежні рухи, в окремих тварин – нестримний рух вперед, втрату рівноваги, оглумоподібний стан, викривлення шиї, горизонтальне похитування головою, напади судом, розширення зіниць, втрату зору, ністагм, відвисання вух. Температура залишається в межах норми або знижується. Молоді тварини гинуть швидше, ніж старі. Загибель тварин може наставати через декілька годин або днів (1–14) з моменту появи ознак ураження центральної нервової системи. Закінчується хвороба, як правило, летально.

У овець можуть виникати масові аборти. Перед абортom у кітних овець спостерігаються витікання з піхви. З внутрішніх органів плода та посліду вдається виділити культуру лістерій. Нервові ознаки в овець, що абортували, здебільшого не проявляються. У деяких маток спостерігають затримання посліду і запалення родових шляхів. За лістеріозу в овець також реєструють мастити.

Септична форма лістеріозу описана в овець молодшого віку й ягнят. Ягнята старше 15–20-денного віку можуть одужувати. Клінічні ознаки хвороби у ягнят у віці 2–15 діб не є характерними. Встановлюють пригнічення, слабкість, відсутність апетиту, підвищення температури тіла, перед смертю – парез кінцівок, діарею з домішкою крові. Ягнята гинуть на 2–3-ю добу від початку захворювання.

За гострої форми перебігу лістеріозу в *кіз* спостерігають манежні рухи (завжди в одному напрямку)(ромбенцефаліт). Хворі кози наштовхуються на перепони. Голова в них часто повернута на бік, виражена сильна слинотеча, спостерігають витікання з носової порожнини, скорочення діафрагми. Згодом тварини втрачають здатність стояти, здійснюють плавальні рухи. У кіз, хворих на хронічну форму лістеріозу (здебільшого після окоту) провідною ознакою хвороби є пронос. Хворі тварини інтенсивно худнуть, що призводить протягом 3–4 тижнів до загибелі тварини або вимушеного забою. До кінця захворювання у таких хворих також виявляли ознаки ураження центральної нервової системи: відвисання вух, судоми жуйних м'язів, рухи по колу.

У дорослих *свиней* лістеріоз перебігає підгостро і хронічно. Тривалість хвороби – 2–3 тижні. У цьому разі реєструють субнормальну температуру тіла, схуднення, порушення координації рухів, пригнічення, іноді дрижання м'язів, зниження апетиту, кашель, нечасто висипання на шкірі та струпоподібну екзему, абсцеси в різних органах і тканинах.

У поросят уражується центральна нервова система: розлади координації рухів, прискорене дихання, своєрідна “ходульна” хода, манежні рухи, дрижання м'язів, напади судом і збудження. Під час нервових нападів спостерігають пінисті витікання з рота. Такі ознаки часто супроводжуються кон'юнктивітом, набряками голови і повік. Температура тіла у початковий період захворювання, як правило, підвищена, а потім знижується. За септичної форми хвороби відмічають пригнічення, відмову від корму, слабкість, утруднене дихання, посиніння шкіри в ділянці ніг і черева (що часто спостерігають під час змішаної інфекції лістеріозу і сальмонельозу), іноді – ознаки катарального ентериту. Температура тіла підвищена. Тривалість хвороби – до 3-х діб. Поросята здебільшого гинуть.

У *коней* захворюваність може становити 5–25% з летальністю до 20–30%. У клінічно хворих тварин відмічають депресивний стан, порушення координації рухів (рух, як на ходулях), слабкість зв'язок путових і скакальних суглобів, періодичне виникнення судом, а за прогресування хвороби – парези і паралічі. Температура тіла коней підвищена до 38,6–39,5°C, частота пульсу – 50–80, дихання – 25–40 за 1 хв. Під час лабораторного дослідження крові у таких тварин було виявлено відсутність ретракції згустку, кількість лейкоцитів та еритроцитів – на нижній межі фізіологічної норми (відповідно 7,2–7,5 і 4,0–7,0 г/л). У лейкограмі окремих коней відмічається моноцитоз. Спостерігається пригнічення. Апетит у тварин знижений. Реєструють гнійний кон'юнктивіт, жовтяничність склери. У лошат спостерігають гіперемію слизових оболонок, витікання з носової порожнини, підвищення температури тіла до 41,5°C, прискорене дихання, посилене серцебиття, набряклість суглобів кінцівок, тремтіння, судоми, розлади координації рухів. Лошата втрачають здатність самотійно стояти і важко рухаються.

Характерно, що збільшення кількості моноцитів, крім коней, (від 20 до 58% хворих тварин популяції) спостерігають у кролів, морських свинок і свиноматок. У крові великої рогатої худоби, овець і кіз не вдається виявити більш або менш значного збільшення кількості моноцитів, однак у більшості хворих спостерігали збільшення кількості паличкоядерних нейтрофілів і зменшення кількості еозинофілів. Явища ці фіксуються з розвитком захворювання та зникають з одужанням тварини чи зменшенням температури тіла.

Клінічні ознаки лістеріозу в *лисиць* характеризуються загальною слабкістю, зниженням апетиту, хиткою ходою, кон'юнктивітами, ринітами, проносами, пневмоніями, нервовими нападами і паралічами. Тривалість захворювання – 3–4 доби. Хвороба закінчується здебільшого летально. У дорослих лисиць можливі аборти.

У *норок* хвороба супроводжується ураженням центральної нервової системи, патологічними родами, абортами, мертвородами.

У *песців* лістеріоз проявлявся в молодняку (1–3-місячного віку) і дорослих тварин. У хворих спостерігають пригнічення, яке часто змінюється збудженням, часткову або повну відмову від корму, зниження температури тіла за декілька

днів до загибелі. Напади збудження супроводжуються порушенням координації рухів, хиткістю заду з наступним парезом задніх кінцівок. У цуценят помітні дрижання, судомні посмикування, скорочення жуйних, потиличних і шийних м'язів, які посилюються під час руху тварини. В окремих випадках цуценята у разі доторкання починали рухатися по колу або переміщались боком із закинutoю головою. Відмічали також блювання, проноси, причому в фекаліях виявляли слиз і невеликі кров'яні згустки. Іноді у хворих цуценят виявляли кон'юнктивіти і кератити.

Повідомлялося про захворювання лістеріозом *котів*. Хворобу спостерігали у тварин всіх вікових груп. Найбільш яскраво клінічні ознаки були виражені у тварин 2–6-місячного віку. Хвороба проявлялась нервовими нападами, парезами і паралічами кінцівок, голова була закинута на один бік. Тривалість захворювання – 4–15 діб. Котята переважно гинули, частина дорослих котів одужувала.

У *собак* лістеріоз перебігає з ознаками ураження центральної нервової системи і нагадує нервову форму чуми м'ясоїдних. У хворих тварин спостерігають посмикування м'язів морди і ший, пронос, нежить, гнійний кон'юнктивіт. Хвороба тривала 3–7 діб і закінчувалась загибеллю молодих тварин. Дорослі собаки переважно одужували.

У *птахів* лістеріоз проявляється як септичне захворювання. Хворіють курчата і молоді кури. Вони втрачають апетит, стають малорухливими; з'являються кон'юнктивіти, прискорене дихання, прогресуюча слабкість, судоми, паралічі; через 3–5 днів настає смерть. У гусей і качок спостерігають пригнічення, яке змінюється збудженням. Птиця знаходиться у напівсонному стані, потім раптово злітає, падає на землю, починає хаотично крутитись. Трапляються паралічі м'язів, кінцівок, крил, ший. Під час огляду хворих птахів виявляють кон'юнктивіти, іноді з наступною втратою зору. Описані випадки одночасного перебігу лістеріозу з пулурозом.

На лістеріоз хворіють переважно вагітні *кролиці*. Хвороба проявляється абортами і загибеллю самиць за 1–2 дні до окролу або після нього. Молодняк хворіє рідко, а дорослі самці і невагітні самиці практично не хворіють. Аборт відбувається переважно у другій половині вагітності, як правило він неповний (1–2 плоди залишаються в матці). Самки, що абортували тяжко хворіють (пригнічення, відмова від корму, схуднення, витікання зі статевих органів, паралічі задніх кінцівок) і гинуть через 2–4 доби (рідше через 3–4 тижні). Іноді плоди розсмоктуються в матці повністю, у таких самиць ознак хвороби не спостерігають. Трапляється також народження мертвих або живих, але нежиттєздатних кроленят, останні гинуть протягом перших днів після народження.

Описано лістеріоз у *морських свинок*. Реєструють аборти у самиць, згодом починається падіж молодняку. Вказувалось, що летальність серед самиць становила 68,4%, у молодняку – 98%. Перед абортom у самиць жодних клінічних ознак за винятком незначного пригнічення помітити не вдавалось. Після абарту самиця була пригнічена, помітно худла, сиділа настовбурчившись, шерсть у неї була скуйовджена, м'язи розслаблені, відмічали наявність серозного або слизово-гнійного кон'юнктивіту, припухання повік. В останню стадію захворювання у частини морських свинок траплялися паралічі задніх кінцівок. У деяких випадках був виражений параліч сфінктерів сечового міхура, внаслідок чого відбувалося довільне виділення сечі. Захворювання у дорослих тварин тривало 3–12 діб, у

молодняку перебіг був більш гострим і загибель наставала в першу добу з моменту появи клінічних ознак захворювання.

Описані випадки лістеріозу в морських свинок, що утримувались у віварних приміщеннях після контакту зі щурами, отримані з розплідника тваринки (біля 40 голів) загинули протягом 2–4 діб (нервова форма перебігу) (Hird D. W. & Genigeorgis C., 1990; Walker R. L. et al., 1999; Charlier C. et al., 2017; Walker J. K. & Morgan J. H., 1993; Wesley I. V. et al., 2007; Korniienko L. et al., 2009).

Патолого-анатомічні зміни. Патолого-анатомічні та гістологічні зміни за лістеріозу тварин та людини залежать від клінічних проявів та форми захворювання. За енцефалітної форми спинномозкова рідина може бути мутною, а мозкові судини розширені. Тканини мозкового стовбура, як правило, залишаються незміненими із застійними явищами в судинах та помірним знебарвленням. Іноді, у довгастому мозку виявляють зони розм'якшення (маляції) та утворення абсцесів. Характерні гістопатологічні зміни характеризуються вогнищами нейтрофілів та макрофагів (мікроабсцесів) у тканинах мозкового стовбура. Мікроабсцеси часто сильніше вражають одну зі сторін, проте може спостерігатися більш масштабна маляція. Загалом, довгастий мозок та вароліїв міст найбільш утягнуті у патологічний процес.

У разі септицемічної форми можуть реєструватися численні вогнища некрозу в печінці та, рідше, селезінці. У абортіваних плодах жуйних тварин виявляється дуже мало значних уражень, але може спостерігатися аутоліз (Walker R. L. et al., 1999).

Діагностика. Діагноз на лістеріоз ставлять на основі комплексу епізоотологічних даних, клінічних ознак, патолого-анатомічних та гістологічних змін, а також результатів лабораторного дослідження. Вирішальне значення належить бактеріологічному дослідженню – виділення культури лістерій. Кров, ліквор, гній, амніотична рідина, менструальна кров, лохії та меконій є біологічним матеріалом для посіву на живильні середовища. Під час епідемій також може бути показаний посів калу. Для біоматеріалів, що містять змішану флору, розроблені селективні середовища. До них належать агар літій хлорид-фенілетанол-моксалактам (*LPM*), середовище Оксфорд (агар Колумбія з ескуліном, цитратом заліза, амонію, хлоридом літію, циклогексिमідом, колістином, акрифівіном, цефотетаном, фосфоміцином і поліміксином), В-акрифівін-літій-хлорид-цефтазидим-ескулін-манітовий (*PALCAM*) агар. Холодне збагачення є менш чутливим. Ідентифікація видів здійснюється за допомогою біохімічних тестів і за допомогою мас-спектрометрії *MALDI-TOF*. Оскільки процес виявлення низьких концентрацій *L. monocytogenes* у зразках досить трудомісткий, діагностичні методи також можуть бути націлені на *Listeria* spp., що використовуються як біоіндикатори присутності цього патогену у досліджуваному матеріалі. Для контролю захворюваності серед тварин і людини класичні бактеріологічні методи є актуальними та відіграють важливу роль, оскільки їх використання дозволяє отримати чисту культуру мікроорганізму, що важливо для заходів регуляторного впливу на епідеміологічний процес та контролю за спалахами захворювання. Вони виступають “золотим стандартом”, на основі якого розробляються та валідуються інші методи. Всі вони, як правило, дуже чутливі і не вимагають складного та дороговартісного обладнання, що сприяє широкому їх застосуванню.

Недоліками цих методів є відносно тривалий час дослідження, використання значної кількості реагентів та поживних середовищ, можливість контамінації зразків сторонніми мікроорганізмами, що маскують чи пригнічують ріст лістерій (Andrews W., 2002).

Бактеріологічна діагностика включає: – мікроскопічне дослідження матеріалу; – виділення збудників лістеріозу тварин та проведення їх посівів на поживні середовища; – ідентифікацію виділених культур за культурально-біохімічними та тинкторіальними властивостями; – постановку біологічної проби на лабораторних тваринах.

Мікроскопічне дослідження. Проводять дослідження мазків-відбитків з головного мозку, внутрішніх органів та тканин. Мазки готують безпосередньо із патматеріалу, а також після його підрощування за 37°C протягом 4–6 годин та фарбують їх за Грамом.

Listeria monocytogenes – грампозитивна, спор не утворює, поліморфна, переважно паличковидна бактерія довжиною 0,5–2,0 мкм. У мазках із молодих культур розміщується у вигляді “штахетника”, V- або Y-подібно. Представлена паличками або кокобацилами розміром 1–2 x 0,5 мкм, у старих культурах утворює ниткоподібні форми 20–200 мкм у довжину (Lere J.A., 2020).

Виділення збудників лістеріозу тварин та проведення їх посівів на поживні середовища. Бактеріологічна діагностика лістеріозу тварин традиційно включає прямий посів зразків на кров'яний агар або інші середовища збагачення, щотижневі пересіви до 12 тижнів (Gray M. L. & Stafseth H. J., 1948; Walker R. L. et al., 1999). Виділення мікроорганізму шляхом прямого висіву відносно легка, коли збудник у матеріалі знаходиться у значній кількості, наприклад, у випадку септичної форми захворювання, і важка, якщо мікроорганізм присутній у невеликих кількостях, як у випадку енцефалітної форми або в результаті значної контамінації зразків іншими мікроорганізмами. Зразки слід відбирати відповідно з клінічними проявами захворювання: – матеріал із уражень печінки, нирок або селезінки у випадку *септичної форми*; – спинномозкову рідину, мозок та довгастий мозок у випадку *ромбоенцефалітної форми*; – плаценту (сім'ядолі), сичужний вміст плода тварини або виділення із матки у випадку *аборту*.

Температура 4 С повинна використовуватись у разі зберігання та транспортування відібраних зразків. Якщо зразки заморожені, то їх зберігають у такому стані до проведення досліджень.

Виділення та ідентифікація *Listeria monocytogenes* зі зразків вимагає використання спеціальних селективних агентів та процедур збагачення (ISO, 2005). До культуральних середовищ було включено ряд селективних сполук, наприклад, циклогексимід, колістин, цефотетан, фосфоміцин, хлорид літію, налідіксову кислоту, акрифлавін, фенилетанол, цефтазидим, поліміксин В та моксалактам, які забезпечують ріст *Listeria monocytogenes* за оптимальних температур культивування, скорочуючи час, необхідний для селективного росту мікроорганізму, та пригнічують ріст іншої мікрофлори. Використання хромогенних середовищ дозволило полегшити процедуру ізолювання цього мікроорганізму у досліджуваних зразках та скоротити час дослідження. Всі виготовлені поживні середовища повинні підлягати контролю якості відповідно до стандартів ДСТУ ISO 11133.

Ідентифікація збудника та підтвердження належності культури до лістерій.

а) Мікроскопія. З виділених культур роблять мазки, фарбують їх за Грамом. Бактерії роду *Listeria* мають вигляд грампозитивних поліморфних паличок розміром 0,5–2,0 мкм, розміщених поодинокі, у вигляді римської цифри п'ять (V), коротких ланцюжків та паралельно. Збудник спор та капсул не утворює.

б) Проба на каталазу. До добової бульйонної культури додають рівний об'єм свіжовиготовленого 3 % розчину перекису водню, під час дослідження агарової культури в пробірку з 1-добовою культурою вносять декілька крапель цього ж розчину.

За наявності ферменту каталази утворюється атомарний кисень під час розщеплення перекису водню. Здатність виділяти фермент каталазу є характерною ознакою для лістерій.

в) Визначення рухливості проводять методом висячої або роздавленої краплі, а також посівом методом уколу в напіврідкий агар.

На рухливість досліджують 6–18-годинну бульйонну (на МПБ, триптично-соевому бульйоні із дріжджовим екстрактом) культуру лістерій, вирощену за кімнатної температури (22–25°C). Лістерії за такої температури володіють активною рухливістю.

За допомогою петлі поміщають краплю культури на чисте предметне скло. Покривають покривним скельцем та проводять мікроскопію за допомогою об'єктиву зі збільшенням у 40 разів. *Listeria* spp. має вигляд тонких паличок з хаотичним рухом.

Напіврідкий МПА (або напіврідкий триптично-соевий агар з дріжджовим екстрактом) інкубують 48 годин за кімнатної температури (22–25°C). Спостерігається ріст навколо проколу. *Listeria* spp. є рухливою – ріст у вигляді типових парасолеподібних наростів під поверхнею агару. Якщо ріст недостатній, інкубацію продовжують до 5 днів, постійно спостерігаючи.

д) Визначення ферментативних властивостей. Для визначення здатності ферментувати вуглеводи чисту бульйонну культуру пересівають на середовища з вуглеводами (глюкозою, мальтозою, манітом, саліцином, трегалозою, дульцитом, інуліном, рафінозою, ксилозою), які витримують за 37°C протягом 10 діб.

Наявність ферментативної активності визначають за зміною кольору середовищ за рахунок утворення кислоти. Лістерії розщеплюють із утворенням кислоти (без газу) глюкозу, мальтозу, трегалозу, саліцин, рафінозу та не розщеплюють дульцит, інулін, ксилозу, маніт (табл. 9).

Таблиця 9 – Характеристики представників роду *Listeria spp.*

Тести	Реакція <i>Listeria spp.</i>
Фарбування за Грамом	Позитивна
Морфологія клітин	Короткі палички (0,4–0,5 х 0,5–2,0), неспорові формування з небагатьма джгутиками
Умови росту	Аеробні та факультативні анаероби
Рухливість	Рухлива, утворює характерний ріст навколо лінії уколу, схожий на парасольку на НРА за 20–28°C, нерухлива за 37°C
Реакція на каталазу	Позитивна
Реакція на оксидазу	Негативна
Гідроліз ескуліну	Позитивна
Індол	Негативна
Уреаза	Негативна

Таблиця 10 – Диференціація видів *Listeria* за біохімічними та гемолітичними властивостями.

Види	β -гемоліз	Ферментація			CAMP-тест	
		L-рамноза	D-ксилоза	D-манітол	<i>S. aureus</i>	<i>R. equi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	+	+	–	–	+	–
<i>L. innocua</i>	–	v	–	–	–	–
<i>L. ivanovii</i> subsp. <i>Ivanovii</i>	+	–	+	–	–	+
<i>L. ivanovii</i> та subsp. <i>londoniensis</i>	+	–	+	–	–	+
<i>L. seeligeri</i>	(+)	–	+	–	(+)	–
<i>L. welshimeri</i>	–	v	+	–	–	–
<i>L. grayi</i> subsp. <i>grayi</i>	–	–	–	+	–	–
<i>L. grayi</i> subsp. <i>murrayi</i>	–	+	–	+	–	–

Примітка: “V” – варіабельна реакція; “+” – слабка реакція; “(+)” – > 90 % позитивних реакцій; “–” – негативна реакція.

Також біохімічні дослідження можна проводити, використовуючи комерційні біохімічні набори згідно настанов (інструкцій) виробників.

е) *Визначення гемолітичних властивостей: тест на гемоліз:* для гемолізуючої активності необхідно використовувати чашки з агаром, який містить овечу кров. Характерним для збудника лістеріозу є наявність β -гемолізу на кров'яному агарі. Після культивування за 37°C протягом 24 годин та інокуляції *Listeria ivanovii* утворює широку зону гемолізу. Зона гемолізу *Listeria monocytogenes* вузька, не виходить далеко за межі колоній; ф) *CAMP-тест:* CAMP-

тест – тест Крісті-Аткінса-Мунка-Петерсона допомагає ідентифікувати та ізолювати види лістерій. Тест простий у виконанні і легкий для інтерпретації. Засівають 2-добові культури β -гемолітичного *Staphylococcus aureus* (штам ATCC 25923, NCTC 1803) та *Rhodococcus equi* (штам ATCC 6939, штам NCTC 1621) на кров'яний агар так, щоб обидві культури були паралельно та діаметрально протилежні. Проводять тонкий та рівний посів мікроорганізмів. Після чого засівають досліджувані культури лістерій перпендикулярно до *Staphylococcus aureus* та *Rhodococcus equi* так, щоб дослідні культури не торкались одна одної та знаходились на відстані близько 1–2 мм від тест-культур. Інкують 12–18 годин за температури 37°C. Аналізуючи результати CAMP-тесту, враховують наявність гемолізу та зони розширення і просвітлення гемолізу навколо штриха *Staphylococcus aureus* або *Rhodococcus equi* (рис. 9).

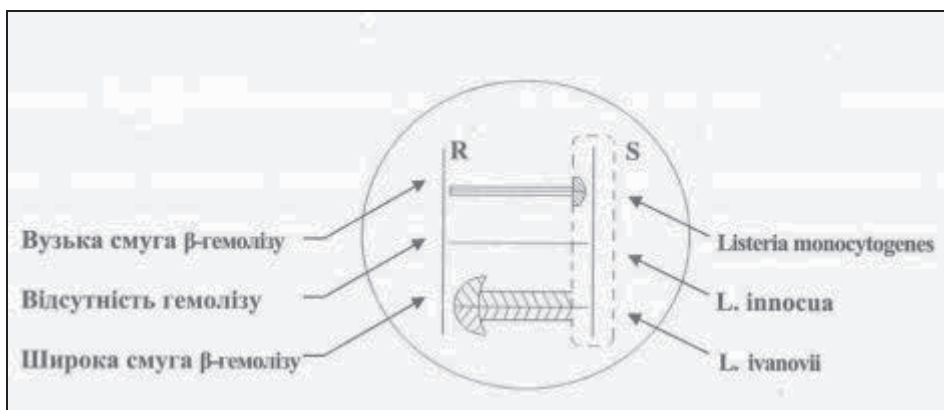


Рис. 9 – CAMP-тест.

Необхідно зазначити, що нині доступні різні рівні визначення підтипів штамів *L. monocytogenes*, включаючи серотипування класичною аглютинацією або із використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і гель-електрофорезу в імпульсному полі. Структуру популяції та філогенез можна вивчати методом мультилокусного сіквенс-аналізу. Методи визначення підтипів стандартизовані на міжнародному рівні спільними випробуваннями Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин та міжнародною мережею *PulseNet* (WOAH, 2021). Проте, через високу поширеність кількох сероварів їх визначення для епідеміологічних цілей не є корисним.

Біологічне дослідження. Проводять на 2–3-х білих мишах масою 14–16 г. Тварин заражають підшкірно або внутрішньочеревно суспензією із головного мозку та внутрішніх органів або культурою в дозі 0,3–0,5 см³. Для підвищення ефективності біопробу білим мишам за 3–4 години до зараження суспензією з патматеріалу або культурою лістерій ін'єктують внутрішньом'язево кортизон у дозі 5 мг. У разі позитивної біопробу дорослі тваринки гинуть через 2–6 діб після зараження. Дуже чутливі до підшкірного зараження 5–6-денні миші-сисунки, які гинуть через 18–36 годин. Під час розтину трупів піддослідних тварин відмічають численні некротичні вогнища у печінці, селезінці, нирках. В окремих випадках цих уражень може не бути.

До зараження лістеріями сприйнятливі і кролі. Рекомендується внутрішньовенне зараження кролів культурою лістерій у дозі 0,5–1 млрд.

мікробних тіл (за стандартом мутності), у цьому разі кількість моноцитів у крові заражених тварин збільшується у декілька разів. Це є додатковою характеристикою для збудника хвороби. Із внутрішніх органів (печінка, селезінка, нирки, серце) загиблих тварин роблять мазки-відбитки та посіви на поживні середовища. Термін спостереження за піддослідними тваринами 14 діб.

Крім того, специфічні властивості лістерій перевіряють також кон'юнктивальною пробою на морських свинках або дермoneкротичною пробою на морських свинках чи кролях.

а) *Кон'юнктивальна проба*. На кон'юнктиву ока морської свинки наносять 2 краплі досліджуваної добової бульйонної культури з наступним легким масажем повік ватним тампоном. Вірулентні штами лістерій на 2–4-у добу спричиняють у морської свинки гнійний кератокон'юнктивіт. Пробу із кожним штамом бажано ставити не менше, ніж на двох морських свинках.

б) *Дермoneкротична проба*. У вистрижену ділянку шкіри боку морської свинки або кроля внутрішньошкірно вводять 0,3–0,5 см³ бульйонної культури. Через 24–48 годин виникає запалення з наступним некрозом та утворенням струпу. На одній морській свинці (чи кролю) можна ставити кон'юнктивальну та дермoneкротичну пробу одночасно за вивчення властивостей одного штаму. За необхідності дослідження декількох культур у вистрижену ділянку шкіри на правому та лівому боці кроля можна вводити по 3 культури з кожного боку.

Досліди на лабораторних тваринах проводять згідно з директивами ЄС про захист тварин, що використовуються з науковою метою, Європейською конвенцією щодо захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та іншою науковою метою та Законом України “Про захист тварин від жорстокого поводження”.

Окремо слід виділити швидкі бактеріологічні методи ідентифікації лістерій, які розробляються по мірі використання нових технологій.

Хромогенні середовища для ідентифікації лістерій. Ці середовища були розроблені для швидкої ідентифікації *L. monocytogenes* (WOAH, 2021). Їхній принцип полягає у виявленні активності β -D-глюкозидази та фосфатидилінозитол-специфічної фосфоліпази (PI-PLC) у лістерій.

Є дві основні групи хромогенних середовищ для *Listeria* spp.

У першій групі середовищ використовується хромоген, що розщеплюється β -D-глюкозидазою із утворенням продукту розпаду, який спричиняє забарвлення колоній *L. monocytogenes* та *L. ivanovii* у синьо-зелений колір внаслідок розщеплення лецитину, який також є у складі середовища Оттавіані-Агості та утворює чіткий непрозорий ореол навколо себе.

Хромогенний агар Оттавіані-Агості (ALOA-агар) – середовище, що забезпечує оптимальні умови для росту лістерій. Інгібітори, які входять до складу середовищ, пригнічують ріст супутньої грампозитивної та грамнегативної мікрофлори, а також дріжджів та грибів. Ріст *Listeria monocytogenes* та *Listeria innocua* не пригнічується, *Listeria ivanovii* – ріст затримується і *Listeria seeligeri* – повністю інгібується. Всі види лістерій на чашках Петрі із хромогенним агаром Оттавіані-Агості ALOA ростуть у вигляді колоній синьо-зеленого кольору, діаметром 1–3 мм (рис. 10). Крім того, колонії *Listeria monocytogenes* та *Listeria ivanovii* мають непрозорий білий ореол навколо.

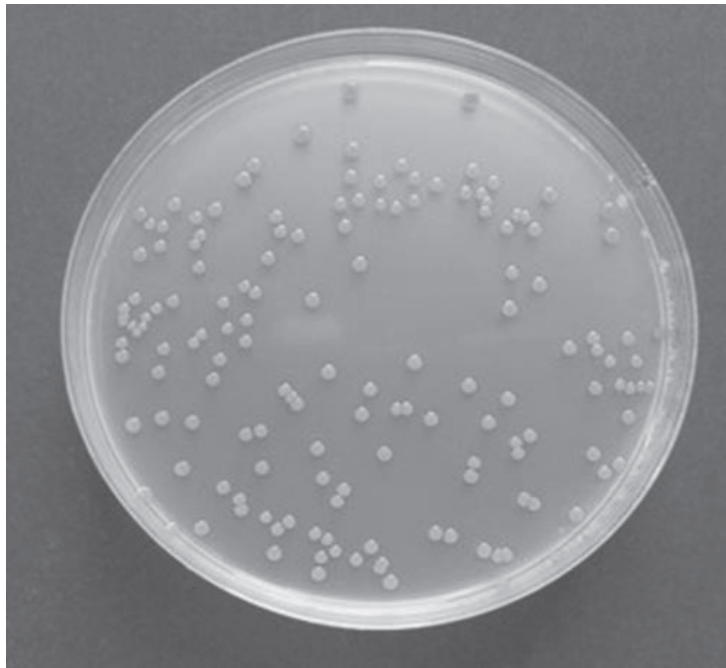


Рис. 10 – *Listeria monocytogenes* на середовищі Оттавіані-Агості ALOA.

До другої групи хромогенних середовищ відносять середовища, у яких субстрат використовується для виявлення активності фосфатидилінозитол-специфічної фосфоліпази C (PIPLC). У цій групі агарів *Listeria monocytogenes* та деякі *Listeria ivanovii* розщеплюють хромоген, і, тим самим, забарвлюють колонії, а інші види лістерій залишаються білими. У деякі середовища цієї групи додавали ксилозу, щоб розрізнити *Listeria monocytogenes* та *Listeria ivanovii*; наявність жовтого ореолу навколо колоній є характерною особливістю *Listeria ivanovii*. *Listeria monocytogenes* утворює сині колонії (позитивний PI-PLC) без жовтого ореолу (негативний на ксилозу) і *Listeria ivanovii* – зеленкувато-сині колонії (позитивні за PIPLC) з жовтим ореолом (позитивні за ксилозою). Для інших видів *Listeria* spp. – колонії білі (PI-PLC – негативні).

Brillians Listeria агар – це модифікована рецептура середовища Оттавіані та Агості. У цій модифікації патогенні *Listeria* spp. додатково диференціюються визначенням активності лецитинази (фосфотидилхолінфосфоліпази C (PCPLC), а не активності фосфотидилінозитолфосфоліпази C (PIPLC) (табл. 11).

Таблиця 11 – Характеристика росту *Listeria* spp. на хромогенних середовищах.

Штами мікроорганізмів	Середовища		
	І група		ІІ група з додаванням ксилози
	Оттавіані-Агості	<i>Brillians Listeria</i> агар (модифікована рецептура середовища Оттавіані-Агості)	
	Фермент β -D-глюкозидаза	Фермент PCPLC	Фермент PIPLC
<i>L. monocytogenes</i>	Синьо-зелені колонії із чітким непрозорим ореолом навколо	Синьо-зелені колонії з наявністю ореолу	Сині колонії без жовтого ореолу
<i>L. ivanovii</i>	Синьо-зелені колонії із чітким непрозорим ореолом навколо	Синьо-зелені колонії з наявністю ореолу	Зеленувато-сині колонії з жовтим ореолом
<i>L. innocua</i>	Синьо-зелені колонії без ореолу	Синьо-зелені колонії без ореолу	Білі колонії

Обидва ферменти, PCPLC та PIPLC, пов'язані із вірулентністю *Listeria* spp. *Listeria monocytogenes* на середовищі *Brillians Listeria* агар ростуть у вигляді синьо-зелених колоній з наявністю ореолу (рис. 11), *Listeria innocua* – у вигляді синьо-зелених колоній без ореолу.



Рис. 11 – *Listeria monocytogenes* на середовищі *Brillians Listeria* агар.

Альтернативним методом швидкої ідентифікації видів лістерій є матрична активована лазерна десорбційна іонізація – мас-спектрометрія (MALDI-TOF MS),

яка все частіше використовується в мікробіологічних лабораторіях. Схеми ідентифікації *MALDI-TOF MS* ґрунтуються на порівнянні мас-спектру ізоляту, який тестується із еталонними базами даних. Було розроблено декілька баз даних та стратегій ідентифікації. Для ізолятів *Listeria* можна точно ідентифікувати рід, але не вид (Farfour, E. et al., 2012).

У разі отримання позитивного результату під час дослідження скринінговим методом, обов'язково проводиться підтвердження отриманих результатів бактеріологічним методом із виділенням ізоляту.

Відкриття, що гемолізін *L. monocytogenes* (лістеріолізін *O* або *LLO*), є основним фактором вірулентності і що він може стимулювати продукування антитіл, відразу викликало інтерес до можливості використання серологічних тестів для діагностики лістеріозу, особливо у пацієнтів з ураженнями центральної нервової системи. Непрямий ІФА, що базувався на виявленні анти-*LLO*, був використаний для діагностики експериментального лістеріозу у овець (Low J. C. et al, 1992). Однак *LLO* є антигенно спорідненим з низкою цитолізинів, включаючи стрептолізін *O* (*SLO*) від *Streptococcus pyogenes*, пневмолізін від *S. pneumoniae* та перфрінголізін від *Clostridium perfringens*. Проблеми перехресної реактивності антитіл до *LLO* з цитолізинами (особливо з *SLO* та пневмолізином) перешкоджають розробці конкретних надійних серологічних тестів. Крім того, антитіла до *LLO* були виявлені у частини здорових пацієнтів з іншими бактеріальними, грибовими або вірусними інфекціями, хоча у нижчих титрах, ніж у таких із лістеріозом. Ці експериментальні аналізи застосовувались у деяких епідеміологічних дослідженнях та як допоміжні методи для діагностики культурально-негативних інфекцій центральної нервової системи. Рекombінантні форми *LLO* досліджувались як можлива альтернатива польовому *LLO* для розробки імуноферментних методів досліджень (Lhopital, S. et al, 1993). Проте, тести на антитіла до лістеріолізину *O* наразі не стандартизовані.

Серологічні та молекулярні методи є швидкими та надійними інструментами для виявлення лістерій у харчових продуктах та клінічних зразках. До них належать імунологічні методи (РЗК, РНГА, ІФА та РА), методи ампліфікації, методи на основі біосенсорів, методи на основі мікрочипів, матрична лазерна десорбційна іонізаційна мас-спектрометрія з часовим прольотом (*MALDI-TOF MS*) і флуоресцентна гібридизація *in situ* (*FISH*). Крім того, методи молекулярного типування дозволяють швидко і специфічно диференціювати штами *L. monocytogenes*, які включають *RAPD*, макрорестрикційний аналіз ДНК (*PFGE*), *MLST*, мультилокусний ферментний електрофорез (*MEE*) тощо.

У живих тварин для дослідження відбирають кров, ліквор, фекалії або плаценту. Від загиблих тварин для дослідження відбирають мозок, печінку або шлунок абортіваних плодів (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022). Матеріал для дослідження у свіжому або консервованому (30 % водним розчином гліцерину) вигляді упаковують у поліетиленові пакети, які поміщають у вологонепроникні ящики або контейнери, опечатують та разом із супровідними документами направляють в лабораторію.

Диференційна діагностика. В людей лістеріоз новонароджених диференціюють від токсоплазмозу, цитомегаловірусної хвороби, септицемії

новонароджених і менінгіту, спричинені *B-стрептококами* або *Escherichia coli*. Залозисту форму диференціюють від *інфекційного мононуклеозу, токсоплазмозу, ієрсиніозу*. Лістеріоз ЦНС диференціюють від менінгоенцефаліту, спричиненого *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae*. Обов'язково потрібно виключити *адено- і ентеровіруси*. Шкірну форму лістеріозу диференціюють від дерматиту, спричиненого *стрептококами, стафілококами, кандидами, церкаріями*. Тифозну форму лістеріозу диференціюють від септицемії, спричиненої іншими бактеріями. Шлунково-кишкову форму лістеріозу диференціюють від шлунково-кишкової інфекції, спричинені іншими бактеріями (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин виключають *сказ, хворобу Ауєскі, отруєння рослинами і недоброякісними кормами*, а у овець, крім того, – *шотландський енцефаліт, борнаську хворобу й ценуроз*; у великої рогатої худоби – *злаякісну катаральну гарячку, бруцельоз, кампілобактеріоз, трихомоноз*, у свиней – *ензоотичний енцефаломієліт і набрякову хворобу*. В умовах лабораторії проводиться диференціація *Listeria monocytogenes* із застосуванням специфічних фагів *L2A і L4A* від *Erysipelothrix rhusiopathiae, Enterococci, Pasteurella, Corynebacterium, Streptococcus albus, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Salmonella* (Korniienko L. et al., 2009).

Лікування. Інфекцію можна успішно лікувати антибіотиками, але, незважаючи на це, високі показники госпіталізації та смертності (20–30%) вражають групу ризику, включаючи немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, осіб з ослабленим імунітетом та людей похилого віку (Buchanan R.L. et al., 2017; Matle I. et al., 2020).

Ампіцилін 6 × 2 г/добу в/в, плюс гентаміцин 5 мг/кг/добу в/в або в/м. Не менш ефективним є триметоприм-сульфаметоксазол 3–4 × 15–20 мг/добу внутрішньовенно. Тривалість: в разі бактеріємії протягом 2 тижнів; під час менінгіту – 3 тижні; за інших інфекцій ЦНС протягом 6–8 тижнів; під час лістеріозу новонароджених (ранній початок), >2 тижнів. Лістерії стійкі до цефалоспоринів, а бактерицидний ефект фторхінолонів проти внутрішньоклітинних бактерій знижується (Bauerfeind R. et al., 2015; Luque-Sastre L. et al., 2018).

Специфічна профілактика. Надійна вакцина проти цієї хвороби поки що не створена. Процес розробки ефективних вакцин проти *L. monocytogenes* дуже складний, оскільки це внутрішньоклітинний мікроорганізм, який потребує втручання ефекторних Т-клітин для ефективної імунної відповіді. Експериментальні серії вакцин до цього збудника розроблялися за допомогою різних підходів, включаючи імунізацію плазмідною ДНК, інактивованою теплом *L. monocytogenes*, мутантами з дефіцитом лістеріолізину О, антигенами лістерій тощо (WOAH, 2021). Є певні позитивні результати під час виготовлення субодиничних експериментальних вакцин на лабораторних тваринах (Phelps C. C. et al., 2020).

Профілактика. *Listeria monocytogenes* убіквітарний повсюдно поширений організм з особливими здібностями до росту, потенціалом прикріплення та здатністю утворювати біоплівки на інертних поверхнях, що допомагає йому колонізувати та зберігатися в харчових продуктах. Тому мікробіологічний та

епідеміологічний нагляд, контроль і ліквідація цих мікроорганізмів становлять серйозну проблему для харчової промисловості та охорони здоров'я. Харчові продукти тваринного або рослинного походження (наприклад, м'ясо, молочні продукти, фрукти та овочі) вважаються основними джерелами і факторами передачі збудника, оскільки організм має високу толерантність до негативних наслідків обробок, таких як заморожування, сушіння та нагрівання. *L. monocytogenes* також здатний колонізувати інертні поверхні харчових підприємств, утворюючи біоплівки. Забруднення цих продуктів після переробки також залишається серйозною проблемою, оскільки більшість з них споживається без подальшої кулінарної обробки. Отже, першочерговим втручанням для запобігання цьому захворюванню є усунення або зменшення кількості цієї бактерії в харчовому ланцюзі.

Поява *L. monocytogenes* в оброблених харчових продуктах неминуча, але забруднення можна зменшити, якщо приділяти увагу гігієні та технологічним процесам. Стандартні операційні протоколи повинні бути спрямовані на боротьбу з патогеном у навколишньому середовищі, на фермах або харчових підприємствах. Слід підтримувати чистоту на фермі. Тваринницькі приміщення слід регулярно чистити та регулярно дезінфікувати. Корм також може бути важливим джерелом *L. monocytogenes* у тварин, тому корми для тварин слід зберігати в гігієнічних умовах відповідно до стандартного протоколу перевірки на мікробний ріст. Доступ диких та бродячих тварин на територію ферми та в зону зберігання кормів повинен бути обмежений. На харчових підприємствах повинні бути розроблені плани належного контролю за особистою гігієною працівників. Належні санітарні умови можуть зменшити колонізацію, передачу та перехресне забруднення збудника між різними харчовими продуктами та навколишнім середовищем (Bedi J.S. et al., 2022).

Необхідно дотримуватися загальних гігієнічних заходів, особливо у пацієнтів із групи високого ризику: очищення або ретельне миття сирих овочів, зберігання сирих овочів окремо від готової їжі та ретельна термічна обробка сирих продуктів тваринного походження. Сирі продукти тваринного походження (наприклад, баранина, яловичина, свинина, м'ясо птиці) повинні належним чином зберігатися і готуватися за відповідних режимів. Потрібно уникати споживання сирого (непастеризованого) молока або молочних продуктів. Необхідно мити руки, ножі та обробні дошки після роботи з сирими продуктами. Під час використання мікрохвильової печі для приготування або розігрівання їжі, належить дотримуватись рекомендованого часу витримки, щоб забезпечити рівномірне нагрівання їжі перед вживанням. Вагітним жінкам і людям з ослабленим імунітетом слід уникати споживання й контактів із сирим м'ясом, споживання м'яких сирів, а також сирих або маринованих морепродуктів (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

МІКОБАКТЕРІОЗИ

ІНФЕКЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ КОМПЛЕКСОМ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Туберкульоз – хронічне зоонозне захворювання, що спричинюється декількома патогенними видами роду *Mycobacterium*. Майже всі вони можуть передаватися від тварин до людини. Туберкульоз, малярія та СНІД належать до трійки найпоширеніших інфекційних хвороб людини. Згідно зі статистичними даними ВООЗ, 30% населення планети інфіковано туберкульозом. Кожного року реєструють приблизно 9 мільйонів нових випадків туберкульозу в людей, а 1,7 мільйона людей помирають. Переважна більшість інфекцій людини виникає внаслідок передачі від інших людей; лише невелика частина (<10%) походить від тварин.

Туберкульоз великої рогатої худоби (*bTB*) – це хронічна інфекційна хвороба, збудник якої вражає багато видів ссавців. Збудник вражає велику рогату худобу (рід *Bos*), буйволів (рід *Bubalus*), бізонів (рід *Bison*) та, рідше, інших ссавців. Захворювання спричиняється різноманітними видами мікобактерій у комплексі *Mycobacterium tuberculosis* (MTC) родини *Mycobacteriaceae*. Найважливішим етіологічним агентом *bTB* у великої рогатої худоби є *M. bovis*, яка виділялась від ураженої туберкульозом худоби протягом століть. Саме домашня худоба та види родини *Bovidae* є найбільш сприйнятливими до цього збудника і виступають основними резервуарними видами для тварин і людини. Крім *M. bovis*, захворювання у великої рогатої худоби (BRX) може спричинювати *M. caprae*, визнаний як незалежний мікобактеріальний вид у 2003 році (Radostits O.M. et al., 2007; Korniienko L. et al., 2009; SANCO WD., 2013; Rodriguez-Campos S. et al., 2014; EFSA, 2017; Ciaravino G., 2018).

Кілька близькоспоріднених бактерій комплексу мікобактерій туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*) спричинюють туберкульоз у ссавців. Кожен організм пристосований до одного або декількох господарів, але також може спричинювати захворювання в інших видів. Отже, два збудники, які зазвичай зустрічаються у домашніх тварин – це *M. bovis*, який спричинює туберкульоз у великої рогатої худоби, та *M. caprae*, який адаптований до кіз, але також циркулює в деяких стадах великої рогатої худоби. Обидва спричинюють економічні збитки у тваринництві через загибель тварин та їх захворювання, втрату продуктивності та торговельні обмеження. Вони можуть вражати також інші види тварин, включаючи домашніх тварин, тварин у зоопарках та в дикій природі. *M. bovis* спричиняє серйозні проблеми для деяких диких тварин, таких як леви (*Panthera leo*) в Африці або іберійської рисі (*Lynx pardinus*) (остання перебуває під загрозою зникнення). Три види мікобактерій, які циркулюють у дикій природі, *M. pinnipedii*, *M. orygis* і *M. microti*, іноді зустрічаються у домашніх тварин та людей. У минулому *M. bovis* був основним збудником туберкульозу у людей в усьому світі. Він був особливо поширений серед дітей, які пили непастеризоване молоко. Впровадження пастеризації, за якою послідувало створення програм контролю захворювання серед великої рогатої худоби зробили клінічні випадки туберкульозу рідкісними в багатьох країнах. Тим не менш, ця хвороба все ще викликає занепокоєння: вона залишається важливим зоонозом у деяких бідних країнах, в той час як джерела збудника інфекції у дикій природі

можуть перешкоджати повному викоріненню хвороби навіть в розвинених країнах. *M. caprae* також стала проблемою в деяких регіонах. Цей організм нині є причиною значної кількості випадків захворювання на туберкульоз у деяких європейських країнах, де *M. bovis* перебуває під контролем. Нещодавно *M. caprae* також було виявлено в Китаї та Північній Африці, що свідчить про те, що його поширення, ймовірно, виходить за межі Європи (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Етіологія. Мікобактерії є кислотостійкими паличками, які можна диференціювати за культуральними, біохімічними та молекулярними характеристиками на більш ніж 100 видів і підвидів (www.bacterio.net). Важливими ознаками є аеробіоз, ріст на спеціальних середовищах, відсутність рухливості, високий вміст ліпідів і міколевих кислот у клітинній стінці. Особлива структура клітинної стінки дозволяє мікобактеріям протистояти хімікатам (дезінфікуючим засобам).

У ссавців туберкульоз спричинюють представники комплексу *Mycobacterium tuberculosis complex*, які є грампозитивними, кислотостійкими бактеріальними паличками з родини *Mycobacteriaceae*. Таким чином, до організмів, які підтримуються у тварин, належать *Mycobacterium bovis* (туберкульоз великої рогатої худоби), *M. caprae* (туберкульоз кіз), *M. pinnipedii*, *M. orygis* та *M. microti*. *M. caprae*, *M. pinnipedii* та *M. orygis* були членами *M. bovis* до того, як були виділені в окремі види. Два інших збудника, *M. tuberculosis* та *M. africanum*, зберігаються в організмі людини, але час від часу вражають тварин. Один маловивчений організм, *M. canettii*, був виявлений у людей лише в Африці, але вважається, що він може зберігатися в організмі людини. Його резервуар невідомий. Деякі автори також визнають додаткові види, такі як *M. mungi* у смугастих мангустів (*Mungos mungo*) або *M. suricattae* у сурикатів (*Suricata suricatta*). Таксономія комплексу *M. tuberculosis* може бути суперечливою, а *M. bovis* і *M. caprae* іноді називають *M. bovis subsp. bovis* і *M. bovis subsp. caprae* відповідно. Інші дослідники стверджують, що всі збудники комплексу *M. tuberculosis* слід розглядати як один вид, зважаючи на їх тісні генетичні взаємозв'язки. Відповідно до цієї системи, *M. bovis* та *M. caprae* слід було б перейменувати на *M. tuberculosis subsp. bovis* та *M. tuberculosis subsp. caprae* (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Традиційно поділ збудників туберкульозу на різні види ґрунтується на особливостях його господарів (фенотипних варіаціях, пов'язаних із пристосованістю та вірулентністю для господаря), визначення асоційованих з людьми видів та пристосованих до тварин ліній із зоонозним для людини потенціалом та завжди збігається з молекулярною філогенетикою (Brosch R. et al., 2002; Etter E. et al., 2006; Galagan J.E., 2014; Rodriguez-Campos S. et al., 2014; Ciaravino G., 2018). Окрім *M. bovis* та *M. caprae*, іншими видами комплексу *MTC*, що мають діагностичне значення, є наступні: *M. tuberculosis* та *M. africanum* – типові асоційовані з людьми види; *M. canettii* – найбільш розбіжний в межах *MTC*, також виділений у людей, *M. microti* – описаний у диких гризунів; *M. pinnipedii* – описаний у тюленів і морських левів та *dassie bacillus* – ізольована від гірських землерийок (Aranaz A. et al., 1999; Brosch R. et al., 2002; Cousins D.V. et al., 2003; Michel A.L. et al., 2010; Ciaravino G., 2018). Крім того, останнім часом

охарактеризовано *M. mungi*, виділеного від смугастих мангустів та *M. suricattae*, виділеного від сурикатів, що тісно пов'язані з *dassie bacillus*, а також *M. orygis* – уражує представників родини *Bovidae* (ориксів, газелей, оленів, антилоп та водяних цапів) (Alexander K.A. et al., 2010; EFSA ANHAW Panel, 2017; Parsons S.D.C. et al., 2013; van Ingen J. et al., 2012; Ciaravino G., 2018). До цієї групи також включено вакцинний штам *M. bovis* *Bacillus Calmette and Guérin* (BCG) – єдину ліцензовану та найбільш широко використовувану вакцину для людей, доступну з 1921 року, яка забезпечує захисний імунітет від впливу *M. tuberculosis* (Rodriguez-Campos S. et al., 2014; Ciaravino G., 2018).

Mycobacterium bovis – найпоширеніша мікобактерія, яка виділялась від ураженої туберкульозом худоби протягом століть (Pollock J.M. & Neill S.D., 2002, Pérez-Lago L., 2014). Вважається, що вівці більш стійкі до *M. bovis*, ніж велика рогата худоба або кози. Кролі також відносно стійкі; більшість клінічних випадків були зареєстровані у тварин, які перебували в сильно забрудненому середовищі. У першій половині ХХ-го століття туберкульоз регулярно реєструвався у великій рогатій худоби, свиней, коней, котів і собак. В останні роки повідомлялося лише про поодинокі випадки серед собак і коней. Під час одного зі спалахів у розпліднику англійських фокстер'єрів було виявлено приблизно 8% інфікованих собак, а загалом клінічно захворіло 8 собак із 14 інфікованих. Тхори, морські свинки та коти є відносно сприйнятливими до *M. bovis*. У свій час, за оцінками, інфекція виявлялась у 7% котів у Швейцарії, і близько 50% котів, які контактували з інфікованими стадами великої рогатої худоби в Пенсильванії. Згодом, у 1970-х роках, швейцарське дослідження дозволило виявити ознаки туберкульозу у 0,2% котятчих під час розтину після загибелі. Однак, наприклад не було виявлено жодної інфікованої тварини (коти) на фермах, неблагополучних щодо туберкульозу великої рогатої худоби в Мічигані (США) та Великобританії, ймовірно, тому, що кількість інфікованої великої рогатої худоби була низькою, й ураження не були значними. У Великобританії інфіковані гризуни та інші дикі тварини нині, схоже, становлять небезпеку як джерела збудника інфекції для котів. Випадкові інфекції у домашніх котів, ймовірно, є наслідком контакту з іншими інфікованими котами або людьми в домогосподарствах. Комерційний сирий корм з олениною також, в окремих випадках, був причетний до випадків нечастого інфікування котів.

Рівень інфікування *M. bovis* у диких тварин коливається від $\leq 5\%$ до 20%, але в спеціальній літературі є повідомлення про локальні кластери з більш високою поширеністю. Висока щільність тварин, яка сприяє контактам між окремими особинами, а також штучне концентрування тварин (наприклад, додаткова підгодівля оленів) підвищують ймовірність інфікування збудником *M. bovis*. Проміжні господарі іноді діють як тимчасові резервуари, які можуть реінфікувати підтримуючих господарів.

Дослідження щодо *M. caprae* обмежені, але багато аспектів прояву захворюваності та смертності від нього, ймовірно, подібні до *M. bovis*. Є відомості, які говорять про те, що *M. caprae*, як правило, менш вірулентний, ніж *M. bovis* у кіз, хоча він також може спричинювати важке захворювання. Вважається, що *M. pinnipedii* широко поширений серед ластоногих, а *M. microti* поширений у деяких популяціях диких гризунів. Серед домашніх тварин клінічні

випадки та ураження, спричинені *M. microti*, реєструються відносно часто у котів та диких кабанів, а також спорадично або рідко виявляються в окремих ссавців, таких як велика рогата худоба. Цей організм є складним для культивування і може бути недодіагностованим. Деякі дослідження свідчать про те, що туберкульоз у котів, як правило, перебігає менш важко, якщо він спричинений *M. microti*, а не *M. bovis* (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Велика рогата худоба є провідним господарем *M. bovis*, але він, ймовірно, може інфікувати більшість або всіх ссавців і сумчастих. Сприйнятливість до хвороби може бути різною. Клінічні випадки були описані у овець, кіз та їхніх родичів; свиней та інших представників родини свинячих; коней та інших конячих; верблюдів та південно-американських верблюдоподібних; собак та інших псових; котів та різних диких котячих; багатьох диких жуйних і парнокопитних; інших копитних, слонів, носорогів (*Ceratotherium simum*, *Diceros bicornis*) та жирафів (*Giraffa camelopardalis*); та різноманітних інших господарів, включаючи тхорів, норок, смугастих мангустів, сурикатів, видр (*Lutra lutra*), єнотів (*Procyon lotor*), коаті (*Nasua nasua*), опосумів, зайців (*Lepus sp.*), кролів, нелюдських приматів, ведмедів та багатьох видів гризунів. Хоча більшість організмів, про які раніше повідомлялося у тюленів і морських левів, нині класифікуються як *M. pinnipedii*, *M. bovis* був виявлений у сірих тюленів (*Halichoerus grypus*), що свідчить про те, що морські ссавці, ймовірно, також сприйнятливі до нього (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Саме домашня худоба та види родини *Bovidae* є найбільш сприйнятливими до цього збудника та виступають основними резервуарними видами для тварин (Brosch R. et al., 2002), хоча є певні відмінності в сприйнятливості між різними підвидами великої рогатої худоби, зокрема, *Bos taurus* та *Bos indicus* (Rodriguez-Campos S. et al., 2014). Ареал *M. bovis* (*bTB*) надзвичайно широкий (Brosch R. et al., 2002; Cousins D.V., 2001; O'Reilly L.M. & Daborn C.J., 1995; Rodriguez-Campos S. et al., 2014). До того ж, цей збудник було ізольовано й від інших видів домашніх (свині, кози, коти, собаки, коні, папуги тощо) (Good M. & Duignan A., 2011; Michel A.L. et al., 2010; Pesciaroli M. et al., 2014; Ciaravino G., 2018) та диких тварин (верблюди, дикі свині, альпаки, лами тощо) (Good M. & Duignan A., 2011; Palmer, M. V., 2013; Waters et al., 2014; Santos N. et al., 2009; García-Bocanegra I. et al., 2012; Twomey D.F. et al., 2007).

Лось (*Cervus canadensis*) і білохвостий олень (*Odocoileus virginianus*) вважаються основними господарями *M. bovis* в Національному парку Рідінг-Маунтін (Канада), хоча й вважають, що лосі відіграють провідну роль. Лосі є додатковим господарем збудника у Мічигані, де білохвостий олень підтримує циркуляцію *M. bovis*. Наразі жоден з зазначених видів не був заражений цим збудником в інших частинах США чи Канади. Аналогічно, дикі кабани вважаються важливими живителями в середземноморському кліматі на Піренейському півострові в Європі, але вони не є додатковими господарями в Атлантичній Іспанії та деяких інших частинах Європи. Інші підтримуючі господарі включають лісових бізонів (*Bison bison athabasca*) навколо Національного парку Вуд-Бізон (Канада), диких свиней в деяких частинах Гавайських островів, щіткохвостих опосумів (*Trichosurus vulpecula*) в Новій Зеландії, європейських борсуків (*Meles meles*) у Сполученому Королівстві та

Республіці Ірландії, благородних оленів/лосів (*Cervus elaphus*) у деяких частинах Європи; африканських буйволів (*Syncerus caffer*) та кафуа лечве (*Kobus leche kafuensis*) в Африці. Великий куду (*Tragelaphus strepsiceros*) і бородавочники (*Phacochoerus aethiopicus*) також були запропоновані як можливі підтримувальні господарі в Африці, але їхня роль все ще обговорюється. Визначення того, чи є окремі види в дикій природі підтримуючим чи побічним господарем, є складним. Свого часу дикі тхори (*Mustela furo*) були запропоновані як підтримувальні господарі в Новій Зеландії, але нині вони вважаються додатковими господарями, в яких *M. bovis* може циркулювати протягом тривалого часу, але врешті-решт зникає.

Екосистеми, де *M. bovis* циркулює в дикій природі, зазвичай мають різноманітних додаткових господарів, починаючи від гризунів і дрібних ссавців до м'ясоїдних і копитних. Туберкульоз у птахів зазвичай спричинюється *M. avium*, яка не входить до комплексу мікобактерій туберкульозу. Однак є кілька повідомлень про птахів, уражених *M. bovis*, включаючи папуг, страуса та чорного лебедя (*Cygnus atratus*). *M. bovis* розмножувався в організмі голубів (*Columba livia*) після перорального або інтратрахеального зараження та в організмі хвилястих папуг (*Melopsittacus undulatus*) після внутрішньом'язової ін'єкції. Клінічні ознаки розвивалися у хвилястих папужок, але не у голубів; однак, кілька голубів іноді виділяли організм з фекаліями. Американські ворони (*Corvus brachyrhynchos*), шпаки (*Sturnus vulgaris*), крижні (*Anas platyrhynchos*) і дикі індики (*Meleagris gallopavo*), схоже, стійкі до експериментального зараження (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Нині встановлено, що туберкульоз великої рогатої худоби, спричинений *M. bovis*, може передаватися від тварини до людини і навпаки, в меншому ступені, від людини до тварин (EFSA ANHAW Panel, 2017; Evans J.T. et al., 2007; Sunder S. et al., 2009; Waters W. et al., 2014). Зоонозний туберкульоз клінічно й гістологічно за проявом у людини не відрізняється від інфекцій, спричинених *M. tuberculosis* (Ciaravino G., 2018; de la Rua-Domenech R. et al., 2006; Michel A.L. et al., 2010; O'Reilly L.M. & Daborn J.C., 1995). В цьому разі єдиний спосіб диференціації цих патогенів – ідентифікація ізолятів до рівня виду.

Mycobacterium caprae – провідний збудник туберкульозу у кіз. Клінічні випадки або інфекції також були задокументовані у великої рогатої худоби, овець, свиней, диких кабанів, благородних оленів, червоних лисиць (*Vulpes vulpes*) та деяких тварин у зоопарках, включаючи сибірського тигра (*Panthera tigris altaica*), дикого верблюда бактріана (*Camelus bactrianus ferus*), верблюда дромедара (*Camelus dromedarius*), борнеоського слона (*Elephas maximus borneensis*) та американського бізона (*Bison bison*). Хоча кози є звичайними господарями *M. caprae*, останній був виявлений у стадах великої рогатої худоби, які не мали жодних контактів із дрібними жуйними тваринами. В Європі, схоже, його носіями є вільноживучі благородні олені і, можливо, у дикі кабани.

Mycobacterium microti, *M. pinnipedii* та *M. orygis*. Носіями *M. microti* є дикі гризуни та комахоїдні (наприклад, землерийки) й збудник спричинює туберкульоз у цих видів. Збудник часто інфікує такі види, як полівка темна або північна (*Microtus agrestis*), полівка руда або лісова (*Myodes glareolus*), лісова миша (*Apodemus sylvaticus*) та землерийка (*Sorex araneus*). Останні види також можуть

бути підтримувальними господарями. Дослідники вказують, що дикий кабан також може бути природним господарем збудника. Додаткові господарі збудника включають велику рогату худобу, кіз, свиней, південно-американських верблюдів, котів, собак і тхорів, а також диких тварин, що живуть в неволі або в умовах дикої природи – борсуки, сурікати, видри та нелюдські примати (білкові мавпи – *Saimiri sciureus*; ігрунки – *Callithrix jacchus*).

M. pinnipedii спричинює туберкульоз у ластоногих. Остання була виділена від декількох видів тюленів і морських левів. Зрідка з'являються повідомлення про виділення цього організму від інших видів господарів, включаючи китоподібних (дельфін Гектора – *Cephalorhynchus hectori*; дельфін-афаліна – *Tursiops truncatus*), велику рогату худобу, лам, бактрійських верблюдів, щонайменше двох видів тапірів (*Tapirus sp.*) та нелюдських приматів (напр., горили – *Gorilla sp.*). Мікобактеріальні інфекції реєстрували у неволі (в зоопарках) в снігового барса (*Panthera uncia*) та амурського леопарда (*Panthera pardus orientalis*).

M. orygis вперше був виділений від східноафриканського орикса (*Oryx beisa*). З тих пір він був виявлений у інших копитних, включаючи велику рогату худобу, арабського орикса (*Oryx leucoryx*), козуль (*Kobus ellipsiprymnus*), африканського буйвола (*Syncerus caffer*), індійського носорога (*Rhinoceros unicornis*), плямистого оленя (*Axis axis*), синього бика (*Boselaphus tragocamelus*) та нелюдських приматів.

У збудників *M. bovis*, *M. caprae*, *M. orygis*, *M. pinnipedii* та *M. microti* доведений зоонозний потенціал і вони можуть спричинювати туберкульоз у людини (Akkerman O. et al., 2012; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Мікобактерії туберкульозу, що входять до складу комплексу *M. tuberculosis* відносно стійкі до дезінфікуючих засобів. Деякі засоби ефективні проти *M. tuberculosis*, який є більш стійким, ніж *M. bovis*. Ринок представлений дезінфікуючими засобами на основі фенолу, повідон-йоду, гіпохлориту натрію, оцтової кислоти, глутаральдегіду, формальдегіду, ортофталевого етилену, оксиду етилену, а також суміші 7,5% перекису водню і 0,85% фосфорної кислоти. Деякі з цих речовин можуть вимагати більш тривалого часу контакту (експозиції) або вищих концентрацій, ніж ті, що зазвичай використовуються для інших мікроорганізмів. *M. bovis* і *M. caprae* знищуються під час стандартної пастеризації молока. Мікобактерії також можуть бути інактивовані ультрафіолетовим світлом, нагріванням до температури понад 65°C (149°F) протягом щонайменше 30 хвилин, або автоклавуванням (вологе тепло 121°C/ 250°F протягом щонайменше 15 хвилин) (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. Туберкульоз зустрічається в усьому світі серед людей, а також серед диких і одомашнених ссавців або ссавців, які утримуються в неволі. Усі види комплексу *M. tuberculosis* мають широкий спектр господарів, включаючи людину. Основними резервуарами *M. tuberculosis* і *M. africanum* є люди. Обидва види можуть передаватися від інфікованих особин тваринам. У той час як інфекція у великої рогатої худоби не спричинює захворювання, вона може проявлятися симптомами у папуг, диких тварин і тварин зоопарку, а іноді може передаватися іншим тваринам або людям. *M. africanum*, який часто зустрічається в тропічній Африці, спорадично спостерігався

у великої рогатої худоби, свиней і тварин зоопарків (кам'яних даманів) у Європі, але ланцюги передачі не встановлені.

Зоонозний туберкульоз довгий час був занедбаним зоонозом, який переважно спричинюється *Mycobacterium bovis* (WOAH, 2017). Організм належить до групи мікобактерій, разом з *Mycobacterium tuberculosis* та іншими, які походять від спільного предка, утворюючи *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) (Abakar M.F. et al., 2017). *Mycobacterium bovis* здатна інфікувати широке коло господарів, включно з жуйними тваринами (переважно домашня велика рогата худоба, де його називають туберкульозом великої рогатої худоби), людей та інших приматів (WOAH, 2017).

Найбільш значимим джерелом інфікування людини *M. bovis* є велика рогата худоба, хоча ризик передачі суттєво знизився завдяки успішному контролю захворювання у цих тварин. Власне, люди похилого віку або вихідці з районів ендемічного туберкульозу великої рогатої худоби та з відкритим туберкульозом нині становлять небезпеку для худоби. У 2008 році захворюваність на *M. bovis tuberculosis* в Європейському Союзі становила 0,02 на 100 000 жителів. У Німеччині лише 1,9% усіх випадків туберкульозу, які були діагностовані за видами, були спричинені *M. bovis* і 97,3% – *M. tuberculosis*.

Нині туберкульоз великої рогатої худоби реєструється в усьому світі, проте, у той же час, є країни які взагалі не були неблагополучними щодо цієї хвороби. Значна частина розвинених країн або повністю звільнились від цього захворювання або значно обмежили його розповсюдження за рахунок проведення ефективних заходів профілактики і боротьби. Зокрема, на основі концепції “Єдине здоров’я” в 2016–2017 рр. було розроблено дорожню карту з зоонозного туберкульозу, яка об’єднала зусилля фахівців МЕБ (нині WOAH), ВООЗ і ФАО (Ciaravino G., 2018). Вона підкреслила взаємозв’язок здоров’я людей і тварин та визначила загальну стратегію й пріоритетні дії у боротьбі із цим захворюванням (Good M. et al., 2018; Zinsstag J. et al., 2015).

Обмежена кількість країн (наприклад, Австралія, Ісландія, Гренландія, Сінгапур, деякі європейські країни, Ізраїль) є повністю вільними від *M. bovis*; однак, інфікована худоба в стадах нині спорадично виявляється в Європі, Канаді, США, Новій Зеландії та інших країнах. В дикій природі джерела збудника існують у Національному парку *Wood Bison*, Національному парку *Riding Mountain* в Канаді, на Гавайських островах і в північно-східному Мічигані в США, деяких європейських країнах та Новій Зеландії. Туберкульоз великої рогатої худоби все ще поширений або відносно поширений серед великої рогатої худоби в деяких частинах Африки, Азії, Близького Сходу та Латинської Америки, включаючи Мексику (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

M. caprae здебільшого реєструється в Європі; однак, нещодавно він був описаний у великої рогатої худоби в Північній Африці (Алжир, Туніс), а також у овець та північних оленів у Китаї, що свідчить про його більш широке розповсюдження. *M. orygis* був виявлений в Африці, Південній Азії та Близькому Сході. Поодинокі випадки, ймовірно, виявлені у людей в США та Новій Зеландії. *M. pinnipedii* був описаний у морських ссавців у багатьох місцях, включаючи узбережжя Європи, Нової Зеландії, Австралії та Південної Америки. *M. microti* також, схоже, широко розповсюджений, оскільки є повідомлення про місцеві

клінічні випадки в Європі, Африці та Південній Америці. Можливо, що деякі з цих організмів також циркулюють в інших регіонах світу (Xavier Emmanuel F. et al., 2007; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Більшість інформації про передачу зоонозних мікобактерій екстрапальовані з досліджень із *M. bovis*. Залежно від місця локалізації, ця мікобактерія може бути виявлена у респіраторних виділеннях, ексудаті з осередків ураження (наприклад, з лімфатичних вузлів, деяких уражень шкіри), сечі, калу, молока, вагінальних виділень та сперми. *M. bovis* в значних кількостях виділяється під час ураження дихальної системи, системи травлення, вимені (з молоком). Тісний контакт між тваринами у закритих приміщеннях сприяє поширенню збудника. Зараження тварин може відбуватись під час вдихання, ковтання або прямого контакту через слизові оболонки або розриви шкіри. Зазвичай потрібна набагато більша кількість мікобактерій для виникнення інфекції під час проковтування, ніж під час вдихання. Різні шляхи передачі можуть домінувати залежно від виду господаря. Велика рогата худоба часто заражається аерогенним шляхом в разі тісного контакту тварин. Аліментарний шлях зараження може бути провідним у телят, у разі отримання ними контамінованого збудником молока. Шкірний, генітальний (статевий) та трансплацентарний шляхи передачі можливі, але у великої рогатої худоби вони реєструються нечасто. Респіраторний шлях передачі є також домінуючим у верблюдів, нелюдських приматів та борсуків. Тим не менш, аліментарний шлях зараження вважається найбільш поширеним шляхом у тхорів, котів, оленів та коней. Шкірна передача (через бійки або під час полювання) спостерігається у котів та борсуків. Собаки з ураженням нирок, як вважають, можуть передавати *M. bovis* з сечею у розплідниках. Нозокоміальна передача реєструвалась у невеликих ветеринарних клініках для тварин. Збудником від інфікованих котів було заражено здорових тварин під час хірургічних операцій, ймовірно, через руки або одяг.

Люди можуть заразитися тими ж шляхами, що і тварини (аерогенний, аліментарний, прямий контакт зі слизовими оболонками або розривами на шкірі). Аліментарний шлях зараження є доволі поширеним, особливо якщо люди вживають контаміновані збудником непастеризовані молочні продукти. Життєздатні *M. bovis* також виявлялись у сирому або недовареному м'ясі та інших тваринних продуктах. Укуси тварин рідко пов'язані з випадками зараження людей цим збудником. Аерогенний шлях зараження від людини до людини є доволі розповсюдженим. В цьому разі зараження *M. bovis* легше реалізується в разі тісного контакту (члени сім'ї хворого), але можливе зараження й за менш тісних контактів (транспорт, магазини тощо). В спеціальній літературі описані випадки передачі *M. microti* від людини до людини. Описані рідкісні випадки передачі від людини до тварини збудників *M. bovis* та *M. orygis* (Maggioli M.F., 2016; Maas M. et al., 2013; Torres-Gonzalez P. et al., 2013; Vayr F. et al., 2018).

Виживання *M. bovis* та інших мікобактерій у навколишньому середовищі залежить від температури, вологості, впливу сонячного світла, конкуренції з іншими мікроорганізмами та початкової кількості бактерій. *M. bovis* може зберігатися до декількох місяців у ґрунті та інших матеріалах (наприклад, кормах, фекаліях), особливо в холодних, темних і вологих умовах; однак збудник гине протягом декількох днів або тижнів під впливом прямих сонячних променів,

високих температур і сухого середовища. Є кілька повідомлень про тривале виживання збудника протягом року і більше у фекаліях або ґрунті за оптимальних для нього умов. *M. bovis* нечасто виділяють з ґрунту або пасовищ, на яких випасалася інфікована худоба, але чи пов'язано це з інактивацією мікобактерій або труднощами з його виділенням із ділянок з конкуруючими бактеріями, які краще й швидше ростуть в культурі, не зрозуміло (Broughan J.M. et al., 2013; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Найбільша розповсюдженість туберкульозу серед великої рогатої худоби спостерігається в Африці й деяких частинах Азії. Також хвороба реєструється в деяких країнах Європи й Американського континенту (Francis J., 1947; Good M. et al., 2018; Waters et al., 2014). З першої половини XX століття, особливо в країнах з високим рівнем доходів, були запроваджені програми викорінення *bTB* із введенням посилених заходів безпеки харчових продуктів, які призвели до значного обмеження розповсюдження *bTB* в стадах великої рогатої худоби та серед людей (Ciaravino G., 2018; Azami H.Y. & Zinsstag J., 2018; Good M. et al., 2018; Good M. & Duignan A., 2011; Michel A.L. et al., 2010; Zinsstag J. et al., 2006, 2015).

Проте дослідження щодо можливої циркуляції мікобактерій туберкульозу серед представників дикої фауни в Україні не проводилися. Це може значно ускладнювати повну ерадикацію цього зоонозу в нашій державі, оскільки, згідно даних літературних джерел, на території інших держав існують природні вогнища інфекції (Good M. & Duignan A., 2011; WOAH, 2018; Waters et al., 2014). Домашні види тварин, крім бовідів, також можуть бути резервуарними видами збудника *bTB* (EFSA ANAW Panel, 2017; Pesciaroli M. et al., 2014). Так, кози є доволі сприйнятливими до збудника *bTB* (Pérez B. de Val et al., 2011), й деякі дослідники вказують, що вони можуть бути резервуарними видами (Napp S. et al., 2013; Zanardi G. et al., 2013). Вівці є видом тварин, який менш сприйнятливий, ніж велика рогата худоба і кози (Caswell J.L. & Williams K.J., 2016; Ciaravino G., 2018), проте значна кількість повідомлень може вказувати на їхню резервуарну роль (Broughan J.M. et al., 2013; Muñoz Mendoza M. et al., 2012; Muñoz Mendoza M. et al., 2016; Pesciaroli M. et al., 2014; Ciaravino G., 2018). Дослідники вказують на можливу резервуарну роль свиней у підтриманні цього збудника (Amato B. et al., 2018; Bailey S.S. et al., 2013; Di Marco V. et al., 2012). Дослідження штамів та їх характеристик показали, що одні й ті ж самі штами *M. bovis* можуть циркулювати у свійських свиней, диких кабанів та великої рогатої худоби (Bailey S.S. et al., 2013; Parra A. et al., 2003; Santos N. et al., 2009; Ciaravino G., 2018). Доведено, що резервуарними видами цього збудника можуть бути альпаки та лами (García-Vocanegra I. et al., 2012; Twomey D.F. et al., 2007).

Щодо захворюваності серед людей, то зоонозний туберкульоз у світі залишається достеменно невивченим (EFSA & ECDC, 2017; Olea-Popelka F. et al., 2017). Звіти щодо нього часто є нерепрезентативними, інформація може бути хибно сприйнята через певні технічні обмеження, такі як труднощі диференціації *M. tuberculosis* від *M. bovis* або *M. caprae*. Така диференціація вимагає виділення мікобактерій на селективних поживних середовищах із їхньою наступною ідентифікацією із використанням біохімічних тестів або методів молекулярної діагностики (наприклад, споліготипування або інших методів генотипування), що

можуть бути недоступними або не використовуються (Müller B. et al., 2013; Olea-Poppelka F. et al., 2017).

Епідемія туберкульозу в Україні серед людей була оголошена у 1995 році (Feshchenko Yu.I. & Cherenko S.A., 2012). Провідним збудником захворювання у людей в Україні є *M. tuberculosis*, проте якщо під час лабораторних досліджень виділяють збудники бовісного або пташиного видів їх позначають як “мікобактеріоз” чи “нетуберкульозні мікобактерії” (НТМБ). Статистика таких діагностичних досліджень у нашій державі не ведеться (Zhurilo O.A. et al., 2020). Таким чином ми не можемо знати точну кількість людей, які уражаються збудниками туберкульозу *M. bovis*.

Аналіз епізоотологічних і бактеріологічних досліджень на туберкульоз серед поголів'я великої рогатої худоби показує значну тенденцію до зменшення кількості позитивних випадків. Так, *M. tuberculosis* (людський тип) виділяли від худоби в останнє у 2012 році, *M. bovis* – у 2016 році, *M. avium* – у 2011 році. На відміну від патогенних мікобактерій, атипові форми збудника впродовж аналізованого періоду виділяються щороку (Korniienko L. et al., 2021).

Серед випадків туберкульозу людини значна частка припадає на інфекцію *M. bovis*, який також називають зоонозним туберкульозом (або туберкульозом великої рогатої худоби). В індустріально розвинених країнах контроль за туберкульозом тварин, програми його ліквідації та пастеризація молочних продуктів різко знизили рівень захворюваності як серед великої рогатої худоби, так і серед людей. Однак у країнах, що розвиваються, туберкульоз тварин широко розповсюджений, а заходи боротьби з ним не застосовуються систематично. В багатьох громадах в цих країнах все ще має місце споживання сирого молока. Підраховано, що зоонозна передача *M. bovis* є причиною 10–15% нових випадків захворювання на туберкульоз у країнах, що розвиваються (Ashford D.A. et al., 2001). За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2016 році було зареєстровано 1470000 нових випадків захворювання на зоонозний туберкульоз, а також 12500 смертей від цього захворювання. Однак оцінки глобального тягара зоонозного туберкульозу є неточними через відсутність даних рутинного епіднадзора за популяціями людей і тварин у багатьох країнах, і зокрема, в країнах, де туберкульоз великої рогатої худоби є ендемічним і де лабораторні можливості обмежені.

В Україні, згідно з положеннями чинної “Інструкції з профілактики та боротьби з туберкульозом тварин” (2009) основними методами діагностики туберкульозу у тваринництві є зажиттєві – клінічний огляд, алергічна внутрішньошкірна туберкулінова проба й посмертні – патолого-анатомічні та бактеріологічні дослідження. Загалом, за період 1994–2020 рр. на території України було виявлено 219 088 голів хворої ВРХ на туберкульоз та 933 неблагополучні пункти щодо цього захворювання. Результати проведеної роботи показали, що в нашій державі епізоотична ситуація з туберкульозу ВРХ в господарствах різних форм власності є повністю контрольованою. Найбільш активно боротьба з туберкульозом проводилась впродовж 1995–2015 років. У 1994–1997 роках була зареєстрована найбільша кількість неблагополучних пунктів, відповідно від 90 до 144 і найбільш значна кількість хворих на туберкульоз тварин – 21 395–33 474. У 1994–1995 роках зареєстрована найбільша

кількість хворих тварин у розрахунку на один населений пункт (по 371,9 та 471,7 голів). Нині дані офіційної статистики показують, що в багатьох господарствах, особливо Вінницької, Черкаської та Київської областей, продовжують виявляти позитивні алергічні реакції на туберкулін (46 898 реакцій протягом 2009–2020 років) і, застосовуючи комплексні діагностичні методи досліджень (бактеріологічні, біопроба, молекулярні), виключають ураження худоби патогенними мікобактеріями. Впродовж 2016–2020 років зовсім не реєструвалися господарства з патолого-анатомічним діагнозом підтвердженим бактеріологічними методами та не було виявлено жодної культури збудника від тварин (Korniienko L.Y. et al., 2021).

Туберкульоз великої рогатої худоби впливає на добробут сільських громад, які залежать від засобів до існування. Хвороба має значні економічні наслідки через зменшення виробництва м'яса та молока, а також утилізацію туш (або уражених частин), непридатних для споживання людиною. Хвороба також створює бар'єр для міжнародної торгівлі тваринами та продуктами тваринного походження. Коли хвороба стає ендемічною в популяціях диких тварин, це загрожує зусиллям зі збереження здоров'я людей, а дикі тварини можуть бути резервуаром збудника інфекції для домашніх тварин і людей (Menin Á. et al., 2013; Bedi J.S. et al., 2022).

M. bovis широко розповсюджений у популяціях домашніх і диких тварин, які, крім того, що хворіють самі виконують роль резервуару збудника для людини. Існує багато шляхів, якими туберкульоз поширюється серед сільськогосподарських тварин, включаючи горизонтальне поширення шляхом вдихання та проковтування *M. bovis* безпосередньо від інфікованих тварин або опосередковано від безпосередньо інфікованих тварин або опосередковано через забруднені пасовища, воду чи фекалії (з факторами передачі). Оскільки передача між великою рогатою худобою відбувається переважно через вдихання інфікованого аерозолі, швидкість передачі збільшується факторами ризику, такими як висока щільність стада, інтенсивне ведення сільського господарства, погана вентиляція, низький рівень біозахисту на фермах тощо. Інші фактори, такі як тривалий період виживання мікроба в гної та ґрунті, а також тісний контакт між тваринами (наприклад, біля джерел води) також підвищують ризик зараження. Передача

від корів до телят через інфіковане молоко також є одним із провідних шляхів передачі (Abakar M.F. et al., 2017). Уражені туберкульозом дикі тварини є важливим резервуаром інфекції і становлять серйозну загрозу для програм контролю та елімінації (Cosivi O. et al., 1998). Поширення інфекції від інфікованих до сприйнятливих тварин може реалізовуватися коли між дикими та домашніми тваринами відбувається непрямий контакт під час користування спільними пасовищами або територією (Menzies F.D., Neill S.D., 2000; Wilkins M.J. et al., 2008; O'Brien D.J. et al., 2011). Існують добре задокументовані приклади такого поширення, включаючи інфікування борсуків (*Meles meles*) у Великій Британії та опосумів (*Trichosurus vulpecula*) у Новій Зеландії.

У людей зоонозний туберкульоз вважається захворюванням з професійною небезпекою для груп ризику, які мають постійний контакт з тваринами. До таких груп ризику належать ветеринари, фермери та працівники боєнь. Захворювання у

людей переважно відбувається через тісний контакт з інфікованою худобою, споживання неправильно приготованої яловичини або вживання непастеризованого молока та молочних продуктів. Основний шлях передачі *M. bovis* до людини – це споживання зараженого сирого молока та інших молочних продуктів. Також в спеціальній літературі є повідомлення про пряму повітряно-краплинну передачу *M. bovis* від інфікованих тварин або через продукти тваринного походження до людей, а також між людьми (Michel A.L. et al., 2010; Akkerman O. et al., 2012; Abakar M.F. et al., 2017). Ризики інфікування також пов'язані з місцевими культурними практиками (наприклад, споживанням свіжої крові) (Daborn C.J. et al., 1996). Існують докази того, що хворі на туберкульоз люди можуть передавати бовісний туберкульоз тваринам, а також можлива передача інфекції від людини до людини (Cosivi O. et al., 1998).

Після потрапляння *bTB* в стадо, він розповсюджується через аерозолі, через молоко від матерів, шляхом прямого контакту між тваринами та сумісного використання води й кормів. Тварини з відкритими формами захворювання (виділення збудника із секретами й екскрементами) є найбільш активними джерелами збудника інфекції (Radostits O.M. et al., 2007; Busch F. et al., 2017). Таким чином, провідний шлях розповсюдження збудника між тваринами – аерогенний (Domingo M. et al., 2014), можливе також аліментарне зараження тварин, причому деякі дослідники вказують, що така передача може навіть домінувати (Ciaravino G., 2018; Domingo M. et al., 2014; Serrano M. et al., 2018). Під час захворювання патологічний процес може локалізуватись у легенях, вимені, статевих органах, шлунково-кишковому тракті, в цьому разі анатомічна будова всіх цих органів і систем сприяє безпосередньому виділенню збудника у довкілля. Часто ураженими можуть бути лише легені, а виділення мікобактерій, окрім дихальних шляхів, може відбуватися з фекаліями, оскільки мокротиння, яке містить збудник, заковтується й потрапляє в шлунково-кишковий тракт (Korniienko L.Ie. et al., 2009).

Люди можуть заражатись *M. bovis* здебільшого під час споживання непастеризованого інфікованого молока від корів. Тваринники, робочі забійних пунктів, ветеринарні працівники можуть інфікуватись аерогенним шляхом (Ciaravino G., 2018).

У регіонах, де постійно застосовуються санітарні заходи й дотримується гігієна харчування, ризик для широкого загалу зменшується, проте зоонозна туберкульозна інфекція залишається професійно небезпечною для ветеринарних працівників, фермерів, працівників боєнь та м'ясників, що вимагає постійного контролю *bTB* з боку громадського здоров'я (Evans J.T. et al., 2007; Michel A.L. et al., 2010; Gortázar C. et al., 2015; Olea-Popelka F. et al., 2017; O'Reilly L.M. & Daborn C.J., 1995; Palacios J.J. et al., 2016; Ciaravino G., 2018). Передачу *M. bovis* від людини до людини як серед імунодефіцитних (Evans J.T. et al., 2007), так і серед імунокомпетентних пацієнтів було продемонстровано (Palacios J.J. et al., 2016; Sunder S. et al., 2009).

Можливі наслідки після контакту з представником *M. tuberculosis complex* включають елімінацію збудника імунною системою, персистувальну безсимптомна інфекція з обмеженими ураженнями або без них, або розвиток хронічної і, зрештою, смертельної хвороби. В окремих субклінічно інфікованих

тварин клінічна форма захворювання проявляється лише тоді, коли вони піддаються хронічному стресу або в похилому віці. Існують також повідомлення про те, що ураження, спричинені *M. bovis*, зникають у експериментально інфікованих тварин, з елімінацією або без елімінації збудника, однак вважається, що це трапляється рідко. Фактори, які можуть впливати на результат інфекції, включають вид тварини, вид мікобактерії, дозу збудника, місце впровадження та загальний стан здоров'я. Клінічні випадки також виглядають більш важкими у молодих тварин. Генетична стійкість до *M. bovis* була виявлена у деяких порід великої рогатої худоби, благородних оленів та африканських буйволів. Повідомляється, що зебуподібна худоба (*Bos indicus*) більш стійка до туберкульозу бовісного типу, ніж ангельська або голштинська породи (*Bos taurus*) (El-Sayed A. et al., 2016; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; Scott C. et al., 2017; CFSPH, 2024).

Зважаючи на все вищезазначене, Міжнародне епізоотичне бюро (OIE, WOAH), Всесвітня організація охорони здоров'я (WHO), Продовольча та сільськогосподарська організація ООН (FAO) та Міжнародний союз боротьби з туберкульозом та легеневими захворюваннями (UATLD) спільно запустили першу в історії дорожню карту боротьби із зоонозним туберкульозом у жовтні 2017 року. Карта визначала пріоритети для боротьби із зоонозним туберкульозом у людей та туберкульозом великої рогатої худоби у тварин. Основні її положення ґрунтуються на підході “Єдине здоров'я” та направлені на вирішення трьох найбільш значимих завдань: 1) покращення бази наукових доказів; 2) зменшення можливості передачі збудника між твариною та людиною; 3) посилення міжгалузевої співпраці та напрацювання спільних підходів (Ciaravino G., 2018). Ця дорожня карта зумовлює узгодженість дій державних установ, науковців, неурядових і приватних організацій та зацікавлених сторін на політичному, фінансовому та технічному рівнях.

Зменшення захворюваності на туберкульоз великої рогатої худоби також призвело до зниження захворюваності на туберкульоз свиней, коней, овець, кіз, собак і котів. Спорадичні випадки захворювання у собак або кішок здебільшого є наслідками контактів з джерелами збудників *M. tuberculosis* або *M. bovis*. Туберкульоз все ще досить часто зустрічається у великих кішок, великої рогатої худоби, антилоп, слонів і приматів у зоопарках, парках і зоомагазинах. У деяких країнах *M. bovis* закріпився серед диких тварин, що ускладнило ліквідацію туберкульозу великої рогатої худоби. Прикладами є борсук (Великобританія), дикий кабан (Іспанія), звичайний куцохвостий опосум (Нова Зеландія), водяний буйвол (Південна Африка), білохвостий олень (США), лісовий бізон і благородний олень (Канада) (Corner L.A. et al., 2011; Abakar M.F. et al., 2017).

M. caprae спочатку був виділений від кіз (Іспанія), але згодом був виявлений як збудник туберкульозу в інших європейських країнах у інших видів тварин, а також у людей.

M. microti спричинює природний генералізований туберкульоз у мишей (“бацила полівок” у лісових мишей і землерийок), але також збудник був виявлений у кам'яних (капських) даманів, лам, борсуків, тхорів, великої рогатої худоби, свиней і кішок.

M. pinnipedii спричинює туберкульоз у тюленів. Він може передаватися людям і, як мінімум, верблюдам і тапірам. Особливо ризикують захворіти на туберкульоз люди, які контактують з туберкульозними тваринами, їх виділеннями та органами: ветеринари, фермери, дояри, працівники боєнь, ветсанексперти, персонал, що займається розтином, тваринники (також у зоопарках), лабораторний персонал і власники потенційно інфікованих домашніх тварин (наприклад, мавп) (De Garine-Wichatitsky M. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015; Drain P.K. et al., 2018).

Сучасні уявлення про туберкульоз людини свідчать про те, що в деяких випадках *M. bovis* виводяться з організму людини через кілька тижнів, в той час як в інших випадках вони можуть розмножуватися як з проявом клінічних ознак, так і без них, або може формуватися латентна інфекція. Інфіковані особи можуть переходити від одного стану до іншого. Типовий перебіг подій полягає в тому, що непомітні інфекції стають симптоматичними, або латентні інфекції реактивуються, коли імунітет слабшає. Однак спонтанне покращення або одужання також можливе, навіть після розвитку клінічних ознак. Наприклад, ризик реактивації латентної інфекції *M. tuberculosis*, за оцінками фахівців, становить близько 5–10% у здорових людей протягом життя і близько 10% на рік, якщо у людини значно ослаблений імунітет. У здорових людей клінічний туберкульоз часто є повільно прогресуючим захворюванням з низькою смертністю, якщо його лікувати. Однак дисемінована форма захворювання та ураження здебільшого призводять до летального результату. Є дослідження, які показують, що рівень смертності від туберкульозу за ураження ЦНС становив 18–72%, і близько третини пацієнтів, що вижили, мали постійні неврологічні наслідки. Рівень смертності також підвищений у людей з ослабленим імунітетом, незалежно від лікування, а також у дітей раннього віку. Дитяча смертність від туберкульозу в останні роки становила близько 1%. Без лікування (історичні звіти) смертність становила в середньому 22% серед дітей усіх вікових груп і 44% серед дітей віком до 5 років. Лише кілька досліджень спеціально вивчали смертність від туберкульозу, спричиненого *M. bovis*. Щонайменше у двох звітах вона виявилася вищою у пацієнтів, інфікованих цим мікроорганізмом, ніж *M. tuberculosis*; однак, характеристики пацієнтів, включаючи основні захворювання, могли бути непорівнянними. Дослідження виявили, що рівень смертності становить 10–14% у людей з неконтрольованою ВІЛ-інфекцією та туберкульозом, спричиненим *M. bovis*. До груп підвищеного ризику інфікування *M. bovis* належать фермери, працівники боєнь, ветеринарний персонал, працівники зоопарків та інші особи, які можуть працювати з інфікованими тваринами або тканинами, а також ті, хто вживає непастеризоване молоко. Захворюваність на туберкульоз пов'язана з цим мікроорганізмом, недостатньо вивчена, оскільки збудник туберкульозу не завжди вдається ідентифікувати. Приблизно 25–30% від всіх випадків туберкульозу, як вважалося, були спричинені *M. bovis* до запровадження пастеризації молока та програм боротьби з туберкульозом великої рогатої худоби, в той час, коли тісний контакт з худобою був більш поширеним. Новіші дослідження показують, що цей збудник є причиною від <1% до 5–10% і більше випадків туберкульозу в різних країнах, і зазвичай <2% випадків у розвинених країнах з наявністю ефективних програм боротьби з туберкульозом

великої рогатої худоби (наприклад, приблизно 230 випадків у США щороку). В ендемічних районах клінічні випадки особливо поширені серед дітей, які є більш сприйнятливими, ніж дорослі і можуть контактувати з *M. bovis* в разі вживання непастеризованого молока або продуктів із нього. Однак більшість випадків бовісного туберкульозу у розвинених країнах нині припадає на людей похилого віку або осіб з ослабленим імунітетом, оскільки внаслідок реактивації інфекцій, набутих у дитинстві, хворобу переважно реєструють у іммігрантів з ендемічних регіонів. Незначна кількість випадків бовісного туберкульозу спричинена передачею інфекції від людини до людини. Такі випадки реєструють серед людей, які перебувають у тісному контакті (наприклад, в сім'ях).

M. caprae нечасто виявляється у людей. В Європі цей організм був відповідальний за <1% до 70% випадків туберкульозу в різних дослідженнях. Фактори ризику для цього збудника схожі з такими для *M. bovis*. Джерелами збудника інфекції для людини є кози і велика рогата худоба.

Клінічні випадки, спричинені *M. microti* та *M. pinnipedii* вважаються рідкісними у людей. Однак, інфекції, спричинені *M. microti* можуть бути недодіагностовані, оскільки цей організм поширений серед диких гризунів у деяких регіонах, але його важко культивувати, а клінічна підозра є низькою (Evans J.T. et al., 2007; Pfeiffer D.U., 2013; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Отже, інфіковані тварини виділяють туберкульозні бактерії з бронхіальним секретом, молоком, сечею, вагінальним слизом, спермою або калом. Людина може заразитися повітряно-крапельним шляхом або під час вдихання інфікованого пилу, оральним шляхом (недостатньо прогріте молоко чи м'ясо) або через пряме пошкодження шкіри чи слизових оболонок (рис. 12). Для роботи з *M. tuberculosis complex* і *M. avium* необхідні лабораторії 3 рівня біобезпеки (Akkerman O. et al., 2012; Bauerfeind R. et al., 2015).

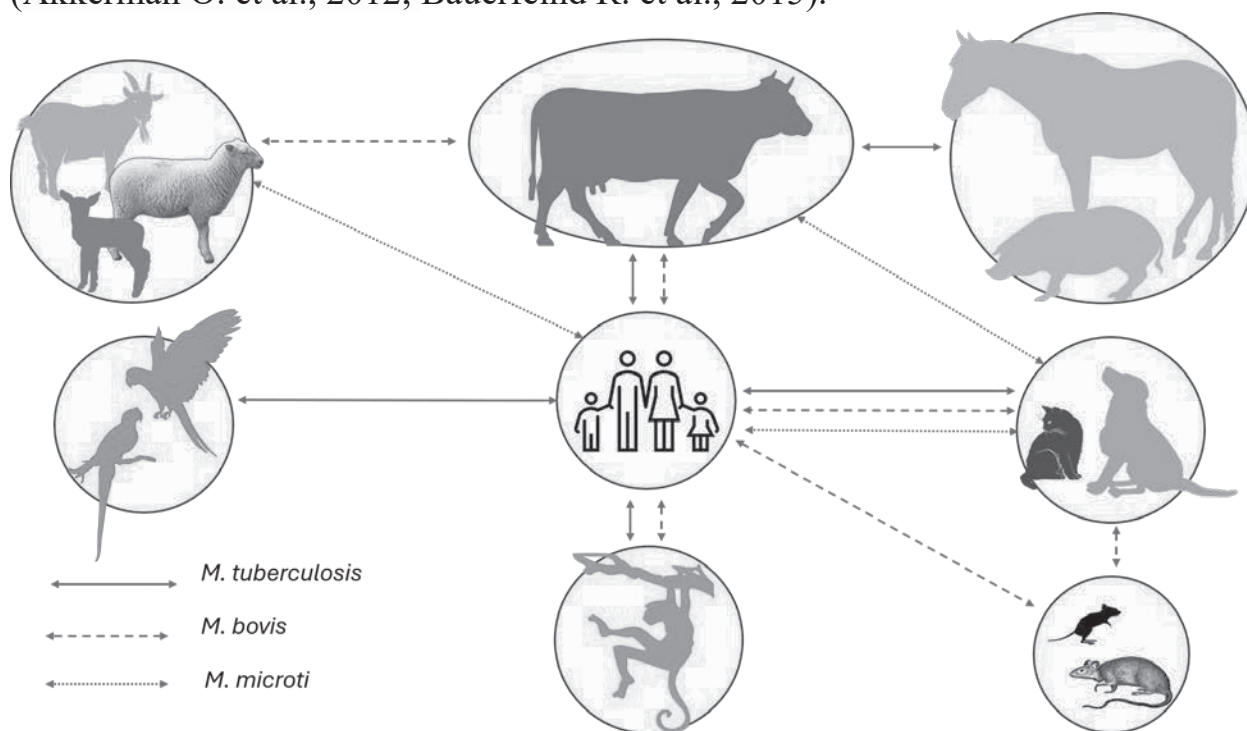


Рис. 12 – Можливі шляхи розповсюдження *Mycobacterium tuberculosis complex*.

Патогенез. Збудник туберкульозу після потрапляння в дихальні шляхи (переважно), зазвичай осідає в альвеолах, де їх поглинають макрофаги. Після поглинання бацили, лізосоми зливаються з фагосоною, утворюючи фаголізосому, і фагоцити намагаються знищити збудник. Вірулентні бактерії можуть уникнути знищення і вижити всередині мононуклеарного макрофага, пригнічуючи злиття фагосоми з попередньо сформованими лізосомами, тим самим обмежуючи окиснення фаголізосоми. Патогенність комплексу мікобактерій туберкульозу є багатофакторним явищем, що вимагає участі кумулятивного ефекту декількох гліколіпідних комплексів, таких як ліпоарабіноманнан, який може перешкоджати дозріванню фагосом. Інший гліколіпід, трегалоза-6,6' диміколат, пов'язана з вірулентністю та утворенням ниток у рідкому живильному середовищі. Інші гліколіпіди, такі як фосфатидилінозитол манозид, присутні в клітинних стінках бацил. Захисний імунітет проти мікобактеріальних інфекцій залежить від активації клітинних імунних реакцій. Запальні цитокіни, тобто інтерлейкін *IL-1*, *IL-2* та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) виробляється мононуклеарними клітинами, сенсibiliзованими мікобактеріальними антигенами. Відбувається стимуляція продукування *T*-лімфоцитів-кілерів, *CD4* *T*-лімфоцитів, *CD8* *T*-лімфоцитів та $\gamma\delta$ *T*-лімфоцитів. Ці клітини виробляють цитокіни, які залучають додаткові клітини до місця інфекції, що призводить до утворення *гранульом*. Утворення гранульом – це спроба організму локалізувати хворобу. Однак, у випадках коли організм не здатний знищити бацилу через умови, що порушують імунну функцію (старість, стрес або вірус імунodefіциту людини – ВІЛ), може відбутися реактивація збудника, що призводить до вивільнення бацил і передачі інфекції. Видимі ураження у великої рогатої худоби та людини характеризуються казеозним, некротичним центром, оточеним зоною епітеліоїдних клітин, багатоядерних гігантських клітин, лімфоцитів і фіброзної капсули (Hines M.E. et al., 1995; Neill S.D. et al., 2001; Cassidy J.P., 2006).

Клінічні ознаки. Системні ознаки можуть розвинутиися через місяці або роки після зараження у людини, або інфекція може залишатися латентною багато років по тому, коли ослаблення імунітету дозволяє збуднику реактивуватися. Туберкульозний шанкр або туберкульозний тип ураження шкіри, зазвичай з'являється через 2–4 тижні після шкірного контакту. У людини туберкульоз часто характеризується неспецифічними ознаками, такими як гарячка, нездужання і втрата маси тіла, а також більш специфічними симптомами, з ураженням лімфатичних вузлів, легенів, шкіри, кісток, суглобів, сечостатевої системи, кишкового тракту, ЦНС тощо. В спеціальній літературі описаний випадок, туберкульозу в людини, спричиненому *M. bovis*, первинною ознакою якого був абсцес зуба. Ураження легень, з гарячкою, хронічною втратою маси тіла, кашлем, болем у грудях та кровохарканням, є характерними для людей, інфікованих антропонозним мікроорганізмом *M. tuberculosis*, який зазвичай потрапляє до організму людини повітряно-крапельним шляхом. Оскільки зоонозні збудники часто потрапляють в організм людини через їжу, багато з цих патогенів спричиняють позалегенові ураження. Шийна лімфаденопатія яремно-піднебінної (тонзиллярної) ділянки, преаурикулярних лімфатичних вузлів є поширеним явищем у дітей, які п'ють інфіковане молоко. Ці лімфатичні вузли іноді нагноюються, що призводить до хронічних уражень шкіри.

Ураження легень, однак, є поширеним явищем, коли зоонозні мікобактерії спричинюють дисеміновану хворобу або відбувається реактивація латентної інфекції. Це також може спостерігатися під час вдихання зоонозних мікобактерій. Ураження шкіри, які також виникають за туберкульозу мають різні назви (наприклад, скрофулодермія, вовчак, вульгарний вовчак) залежно від їхнього зовнішнього вигляду, походження та типового перебігу. Вони можуть виникати внаслідок безпосереднього потрапляння мікобактерій в шкіру або внаслідок поширення інфекції з іншого місця. Деякі з уражень також спричинені реакціями гіперчутливості до незначної кількості організмів у кровоносних судинах шкіри. Шкірні ураження можуть виглядати як папули, виразки та/або гнійні ураження; часто це м'які, желатиноподібні бляшки з атрофією в центрі; червонувато-коричневі підшкірні вузлики, які іноді можуть нагадувати пухлину. Одна з поширених локалізованих форм туберкульозу *verrucosa cutis* або “бородавка м'ясника”, виникає внаслідок прямого потрапляння мікобактерії туберкульозу в шкіру. Остання часто виникає на кінцівках, і зазвичай проявляється у вигляді однієї або кількох безболісних верукозних та горбистих папул. Верукозний туберкульоз (*cutis*) зазвичай розвивається повільно, здебільшого не поширюється на лімфатичні вузли чи інші органи і має тенденцію до самообмеження. Інша локалізована форма називається *туберкульозний шанкр*, вона виглядає як неглибока, безболісна, незаживаюча виразка, може спонтанно регресувати, персистувати або еволюціонувати в інші форми, а також іноді поширюватися на інші частини тіла (Dias M.F. et al., 2014). Ураження ЦНС та дисемінований туберкульоз є особливо важкими формами туберкульозу. Ураження ЦНС у пацієнтів супроводжується менінгітом, менінгоенцефалітом або вогнищевою інфекцією, як із залученням, так і без залучення інших органів. Хронічний менінгіт, найпоширеніша форма ураження ЦНС, має підступний стертий початок і здебільшого спостерігається у маленьких дітей, людей з ослабленим імунітетом та людей похилого віку. Про менінгоенцефаліт повідомлялося в людей різного віку, і стан пацієнтів може погіршуватися досить швидко. Дисемінована хвороба зазвичай вражає як легеневу систему, так і позалегенові органи, а іноді реєструють і ураження шкіри. Пацієнти з цією формою туберкульозу мають тяжкий перебіг і можуть померти невдовзі після появи клінічних симптомів. Дисемінований туберкульоз особливо часто зустрічається у пацієнтів з ослабленим імунітетом, а також у дітей раннього віку (Grange J.M., 2001; González-Duarte A. et al., 2011; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

У людини неможливо клінічно диференціювати інфекції, спричинені *M. tuberculosis* та *M. bovis*. У країнах, де туберкульоз великої рогатої худоби не контролюється, більшість випадків захворювання припадає на молодих людей, які вживають заражене молоко. Зоонозний туберкульоз здебільшого вражає дихальну систему, але часто призводить і до позалегенових уражень, в тому числі уражає лімфатичні вузли та інші органи (наприклад, кістки, кишечник, мозок тощо). Захворювання зазвичай має тривалий перебіг, і симптоми можуть поступово з'являтися через місяці або роки після зараження. Типові клінічні ознаки включають слабкість, втрату апетиту, втрату маси тіла, переміжну гарячку, переривчастий різкий кашель, діарею, хронічний туберкульоз шкіри (червоний вовчак) та збільшення великих лімфатичних вузлів (наприклад, шийна

лімфаденопатія). Такі випадки, однак, також можуть бути спричинені *M. tuberculosis* (Cosivi O. et al., 1998). У деяких випадках бактерії можуть перебувати в організмі господаря в стані спокою, не викликаючи жодних клінічних форм захворювання.

Інкубаційний період в разі зараження *M. tuberculosis* триває від 4 до 6 тижнів. Симптоми можуть бути різними. Первинний туберкульоз, як правило, перебігає безсимптомно і його можна розпізнати лише шляхом застосування туберкулінових проб. Під час вдихання бактерій утворюється первинне легеневе вогнище, яке некротизується і відгороджується сполучною тканиною від інших тканин. Уражаються також регіонарні лімфатичні вузли, які разом з первинним легенеvim вогнищем утворюють “первинний комплекс”. Якщо бактерія потрапляє в шлунково-кишковий тракт, там утворюється первинний комплекс.

Симптомами прогресування у людини є субфебрильна гарячка, нічна пітливість, збільшення лімфатичних вузлів, кашель і, можливо, кровохаркання, втомлюваність, анорексія та вузлувата еритема на кінцівках. Якщо легеневий лімфатичний вузол розкривається і така маса потрапляє в бронхи, розвивається казеозна пневмонія або “галопуючий туберкульоз”. За первинного туберкульозу легенів можуть виявлятися не лише проліферативні або кавернозні ураження, але й ексудативний перебіг з плевральним випотом. Такий процес починається з раптової високої температури (гарячка), болю в грудях, кашлю та помітної різниці в глибині дихання між двома сторонами. Ексудат жовтувато-зелений, прозорий або каламутний.

За позалегенового туберкульозу можуть вражатись практично всі системи органів, зокрема лімфатичні вузли, шлунково-кишкова, сечостатева та кісткова системи, мозкові оболонки та очереvина. Особливо небезпечним є гематогенне поширення мікобактерій. Залежно від стану імунної системи господаря, останнє може призвести до ряду різних тяжких синдромів.

Міліарний туберкульоз може мати гострий, субклінічний хронічний або хронічний перебіг. Найбільш помітними симптомами є висока та постійна гарячка, нічна пітливість, сухий кашель, нездужання, спленомегалія та випадкові ураження шкіри. Рентген грудної клітки показує наявність численних дрібних вузликів. Без лікування, у 50% випадків туберкульозний менінгіт закінчується летально. Провідними симптомами є гарячка, головний біль, ураження черепних нервів і психічні зміни. Крім того, можливий розвиток туберкульозного перитоніту з гарячкою, асцитом і подальшим збільшенням обхвату живота.

Туберкульоз кісток і суглобів проявляється здебільшого в стегнах і колінах, і характеризується болем, набряком і обмеженням рухів. Деструкція хребців з ураженням спинного мозку є типовим наслідком туберкульозу хребта (хвороба Потта: кіфоз, абсцес, параплегія).

Клінічна картина туберкульозу шкіри (вульгарний вовчак) дуже різноманітна. У хворих можуть виявлятися плямисто-папульозні, вузликові, виразкові або іноді геморагічні ураження шкіри, які можуть або поширюватися поверхнево, або поширюватися на більш глибокі шари шкіри (Akkerman O. et al., 2012; Dürr S. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин туберкульоз – хронічне генералізоване захворювання, яке за патогенезом, перебігом і симптомами нагадує туберкульоз людини. Інфекція

може роками залишатися латентною, а потім реактивуватися в інфікованих тварин. Початок хвороби, як правило, підступний, спочатку з невеликою кількістю ознак хвороби або взагалі без них. Найпоширенішими клінічними ознаками у великої рогатої худоби є втрата маси тіла (виснаження може стати важким на термінальних стадіях). Первинні комплекси здебільшого локалізуються в легенях або кишечнику. Клінічна картина розвивається повільно з неспецифічними симптомами, такими як анорексія, виснаження, млявість і зниження працездатності. Згодом з'являються специфічні симптоми, такі як гарячка, кашель (він вологий, переривчастий, посилюється вранці, в холодну погоду або в разі фізичного навантаження), задишка, діарея, втрата вироблення молока, парези, виразки шкіри та фістули, а також абсцеси лімфатичних вузлів. Також може спостерігатися задишка або тахіпное, а ураження шлунково-кишкового тракту може призвести до періодичної діареї або запору. Поверхневі лімфатичні вузли можуть бути пальпаторно збільшені, а іноді розкриваються і витікають. У цього виду тварин часто уражаються заглоткові лімфатичні вузли. Інші симптоми включають захворювання очей (наприклад, передній увеїт, хоріоїдальні інфільтрати, субретинальний ексудат), повторні аборти та безпліддя, спричинені ураженням матки. Рання та пізня генералізація проявляються за тяжкого, гострого гарячкового перебігу захворювання і здебільшого закінчується смертю тварини. Підозрілими щодо туберкульозу змінами під час забою або розтину тварин є казеозні або кальцифіковані гранульоми у внутрішніх органах і лімфатичних вузлах або численні міліарні вузлики у внутрішніх органах, лімфатичних вузлах або на серозних порожнинах (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Туберкульоз зазвичай має повільний початок, й клінічні ознаки часто розвиваються через кілька місяців або більше. Інфекція може залишатися латентною роками, а згодом реактивуватися. Незвично короткий інкубаційний період спостерігається нечасто. Описане захворювання у 2 котів, які були випадково інфіковані через хірургічні розрізи. Тварини відповідно захворіли через 14 та 42 дні (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Туберкульоз великої рогатої худоби спричинюється зазвичай збудником *Mycobacterium bovis*, є хронічним, виснажливим захворюванням у великої рогатої худоби, хоча можливі гострі та швидко прогресуючі випадки. Початок зазвичай підступний, спочатку з незначною кількістю або стертими ознаками хвороби або взагалі без них. Загальні клінічні ознаки у цього виду характеризуються втратою маси тіла (виснаження може стати важким на термінальних стадіях), слабкістю, зниженням апетиту, незначною гарячкою, лімфаденопатією, респіраторними порушеннями у вигляді вологого, переривчастого кашлю, що посилюється вранці, під час вдихання холодного повітря або під час фізичних навантажень. Спостерігають задишку або тахіпное, а також можуть виявляти ураження шлунково-кишкового тракту, що характеризується періодичною діареєю та запорами. Збільшення поверхневих лімфатичних вузлів може бути виявлене пальпацією, вони можуть запалитись і розкритись, з цих уражень може витікати серозно-гнійна рідина. У цього виду тварин часто уражаються заглоткові лімфатичні вузли. Однак уражаються й більш глибокі лімфовузли. Спостерігають також ураження очей (увеїти, хоріоїдальні інфільтрати, витікання

субретинального ексудату), багаторазові аборти та безпліддя, яке розвивається внаслідок ураження матки та інші синдроми. Ураження шкіри у великої рогатої худоби зустрічаються рідко.

Туберкульоз за перебігом схожий й у інших видів тварин, але переважаючі синдроми або перебіг хвороби можуть відрізнятися. Органи черевної порожнини уражаються переважно у коней та деяких інших тварин, тоді як слони, здебільшого мають мало клінічних ознак, поки ураження не стануть обширними. Синдроми, про які повідомлялося у вирощуваних цервідів, варіюються від випадків, які прогресують повільно, протягом багатьох років, з абсцесами невідомого походження в ізольованих лімфатичних вузлах, до дисемінованого захворювання зі швидким, бурхливим перебігом. У цих тваринок спостерігались ураження шкіри та шийки матки. У свиней туберкульоз має переважно субклінічний перебіг, проте у молодняку можуть розвиватись дисеміновані форми перебігу. Остеомієліт та менінгеальні ураження в цього виду є доволі поширеним явищем.

Респіраторні форми захворювання є поширеними у борсуків, у щіткохвостих опосумів. Проте хвороба у борсуків має тенденцію до хронічного перебігу, і може тривати роками, тоді як опосуми часто гинуть за підгострого розвитку хвороби за декілька місяців.

Дикі тварини з запущеною формою туберкульозу іноді демонструють ненормальну поведінку (наприклад, опосуми блукають вдень).

Локалізований або генералізований туберкульоз виявляють у котів. Підщелепний лімфатичний вузол часто збільшений у цього виду тварин. Крім лімфаденопатії, у котів з генералізованою формою захворювання реєструються неспецифічні ознаки хвороби, такі як, втрата маси тіла, стійка або ремітивна гарячка низького рівня, в деяких випадках, респіраторні ознаки (кашель, задишка) або іноді блювання чи діарея. Іноді навіть можуть виникати нервові явища, збільшення органів черевної порожнини (наприклад, печінки, селезінки) та ураження суглобів або кісток. Ураження шкіри та підшкірної клітковини є поширеним явищем у котів і можуть виглядати як м'яка припухлість, твердий вузол або пласка виразка. За прогресуючих уражень іноді виникає руйнування кісток носа та обличчя. У деяких інфікованих котів виникають односторонні або двосторонні ураження очей, які, крім того, супроводжуються й іншими синдромами. Поширені ураження очей включають панувейт або передній увеїт, кон'юнктивіт та гранульоми в очних тканинах (наприклад, рогівці, судинній оболонці, сітківці, повіках або періорбітальних тканинах). Як і в інших видів, туберкульоз у котів зазвичай прогресує повільно. Однак можливий і блискавичний перебіг хвороби.

Перебіг туберкульозу у левів схожий на туберкульоз у котів. Зазвичай немає жодних відмінних ознак туберкульозу великої рогатої худоби та туберкульозу у собак. В спеціальній літературі описаний спалах туберкульозу у розпліднику фокстер'єрів, який характеризувався незвичним гострим перебігом з неспецифічними клінічними ознаками, включаючи втрату маси тіла, лімфаденопатію, поліурією та полідипсію з боку нирок.

Клінічні випадки, спричинені *M. bovis*, у птахів рідкісні. Повідомлялося про раптову смерть чорного лебедя, ураженого цим мікроорганізмом, на розтині були

виявлені неспецифічні ознаки хвороби. За експериментального зараження спостерігаються ідентичні ураження. Окремі ознаки нагадують пташиний туберкульоз, спричинений *M. avium*, й характеризуються виснаженням, втратою маси тіла, ураженнями шкіри, очей, внутрішніх органів тощо (Pérez-Lago L. et al., 2014; Roberts T. et al., 2014; Ramdas K.E. et al., 2015; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

У наземних ссавців клінічні ознаки, спричинені іншими патогенними мікобактеріями, зазвичай не відрізняються від тих, що спричинені *M. bovis*. Клінічна картина здебільшого характеризується ураженнями шкіри та підщелепних лімфатичних вузлів. Такі ознаки збудник *M. microti* спричинює у котів. Крім того, *M. microti* також може спричинювати у котів ознаки ураження легень, артрити, ураження очей, дисеміновані ураження. У ластоногих, уражених *M. pinnipedii* також реєструють пригнічення, втрату маси тіла, респіраторні ураження (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; Eroksuz Y. et al., 2019; CFSPH, 2024).

Патолого-анатомічні зміни. Туберкульоз у ссавців характеризується утворенням гранульом, в яких локалізуються бактерії. Класичні туберкульозні ураження становлять собою жовтувато-білі або сірувато-білі гранульоми, які здебільшого розміщені в капсулі різної товщини. Її внутрішня частина зазвичай казеозна, казеозно-вапняна або кальцинована у великої рогатої худоби, дрібних жуйних, свиней та ряду інших видів. Однак “туберкули-вузлики” у деяких видів тварин часто погано інкапсульовані, мають тенденцію абсцедування й створюють гнійні осередки. Туберкули відрізняються за розміром. Деякі з них є досить дрібними, щоб їх можна було візуально помітити, якщо не розрізати тканину; інші можна виявити не розрізаючи тканину; іноді туберкули можуть зливатися або уражувати більшу частину одного із внутрішніх органів. У великої рогатої худоби та інших видів тварин, які заражаються аерогенним шляхом, ураження, як правило, виявляються в легенях та лімфатичних вузлах голови і грудної клітки. В разі зараження парентеральним шляхом ураження виникають в органах черевної порожнини та лімфатичних вузлах (наприклад, мезентеріальних). Багато інших тканин і органів, включаючи шкіру, кістки, суглоби та ЦНС також можуть бути уражені. Класичні туберкули рідше зустрічаються у деяких господарів, таких як коти, собаки та коні. Ураження у цих видів, як правило, мають вигляд дифузної грануломатозної інфільтрації, яка часто нагадує неоплазію, або численні дрібні некальциновані вузлики або казеозні вогнища. Гладкі, сірі інфільтративні ураження в селезінці та печінці характерні для первинного туберкульозного ураження у коней. Іноді в цих ураженнях можна виявити невеликі казеозні вогнища. Дифузні гранулематозні інфільтрати також часто виявляються за дисемінованих форм перебігу, включаючи випадки у господарів, які зазвичай утворюють класичні туберкули на місці первинного зараження. Міліарний туберкульоз є доволі поширеною формою дисемінованого захворювання у великої рогатої худоби, проявляється у вигляді невеликих сірих, білих або жовтувато-білих казеозних вогнищ, які розкидані по всій тканині. У великої рогатої худоби дисемінація *M. bovis* поширюється на плевру, перикард або очеревину, призводить до появи численних дрібних, схожих на цвітну капусту горбиків, які з часом кальцифікуються. Вони нагадують перлини, й іноді можуть бути настільки численними, що вкривають серозну оболонку. Повідомляється, що

розповсюдження на серозні поверхні нечасто зустрічається у овець, кіз і свиней, але у коней іноді ураження представлені вузликовими ураженнями серозних оболонок. Плеврит, перитоніт та перикардит часто спостерігаються у котів і собак, на серозних покриттях зазвичай виявляють потовщену грануляційну тканину, вузлики виявляють нечасто. В порожнинах тіла і в перикарді виявляють рідину солом'яно-брунатного кольору, іноді серозно-геморагічну рідину; в трахеї, бронхах або кишечнику виявляють виразкові ураження; може виникати остеомієліт, різні патологічні зміни в суглобах, включаючи проліферативні ураження та мінералізацію суглобової капсули. У окремих інфікованих тварин відсутні будь-які видимі ураження.

У птахів *Mycobacterium sp.* не утворюють класичних інкапсульованих туберкулів; натомість внутрішні органи зазвичай містять блідо-жовті, білі або коричневі вузлики та гранулематозну інфільтрацію. Дрібні вузлики зазвичай не мають оболонок; більші вузлики можуть бути вкриті оболонкою, але зазвичай не мінералізуються. Окремі птахи з мікобактеріозом не мають жодних видимих уражень (Domingo M. et al., 2014; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Діагностика. Клінічні симптоми в людини, наприклад, хронічний кашель, що триває більше 2 тижнів, субфебрильна гарячка, нічна пітливість і анорексія, можуть викликати підозру на туберкульоз, особливо у пацієнтів високого ризику, наприклад, бездомних або алкоголіків, пацієнтів з ослабленим імунітетом, літніх людей, медсестер, пацієнтів, які страждають на лімфоми або діабет, а також іммігрантів з країн із високим рівнем поширеності туберкульозу.

Жоден рентген грудної клітки не можна вважати патогномонічним, оскільки можна побачити практично будь-яку картину: плямисті або вузлуваті інфільтрати або, більш типово, інфільтрати верхньої частки з порожнинами або без них і з плевральним випотом або без нього. Наявність мікобактерій у зразку можна підтвердити за допомогою мікроскопії, культури та/або молекулярних методів. Зразками для дослідження є мокротиння, бронхіальний секрет, шлунковий сік, спинномозкова рідина, інші рідини організму, біопсійний матеріал шкіри, слизових оболонок і кісток.

Мікроскопія включає забарвлення за Цилем-Нільсеном або аурамін/родаміном й дозволяє виявити лише кислотостійкі палички. Позитивність мазка вказує на наявність 5×10^3 до 10^4 бактерій на см^3 . Хоча *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare* та інші види можуть бути діагностовані нині безпосередньо за допомогою молекулярно-біологічних методів, для інших видів виділення культури збудника є обов'язковим, але може тривати від 6 до 8 тижнів. Для вирощування збудника використовують середовища на основі яєць (*Lowenstein-Jensen*) або на основі агару (*Middlebrook 7H10* або *7H11*). Додавання антимікробних засобів допомагає усунути забруднення. Можна використовувати нерадіометричні системи (пробірка з індикатором росту мікобактерій; *Becton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, США*) або *MB Bact/Alert (bio-Mérieux, Marcy l'Etoile, France)*. Методи ампліфікації ДНК (наприклад, ПЛР) дозволяють безпосередньо ідентифікувати комплекс *M. tuberculosis* і дозволяють виявити <10 бактерій на зразок. Порівняно з посівом їх чутливість становить 95%, але у випадках негативного мазка становить лише 50–60%. Ось чому сучасні методи ампліфікації не можуть обійтися без культурального дослідження, яке в будь-якому випадку

необхідне для тестування чутливості до антимікробних препаратів (проте останнім часом також почали використовувати молекулярні тести для тестування чутливості).

Інфекції *M. microti* діагностуються шляхом ампліфікації ДНК, оскільки культивування цього виду представляє значні труднощі.

Типування комплексних ізолятів *M. tuberculosis* проводиться з метою вирішення етіологічних та епідеміологічних проблем, наприклад, шляхів поширення ланцюгів інфекції, резервуарів, географічного та тваринного розподілу домінантних типів штамів.

За туберкулінової шкірної проби хворих перевіряють на уповільнену гіперчутливість до антигенів комплексу *M. tuberculosis*. Позитивний результат свідчить про раннє або фактичне зараження видами комплексу *M. tuberculosis*. Ці тести є частково перехресно реактивними з нетуберкульозними мікобактеріями і не вказують на ступінь активності, тяжкість захворювання чи вид збудника. Тяжкі випадки, наприклад, міліарний туберкульоз, можуть призводити до анергічної реакції; а щеплення вакциною *Bacille Calmette-Guérin (BCG)* до перехресного позитивного результату. Переважним форматом є внутрішньошкірна проба Менделя-Манту (*ММТ*): п'ять одиниць очищеного білкового похідного в 0,1 см³ розчину вводять внутрішньошкірно на волярну сторону передпліччя. Результат зчитують через 48–72 год і фіксують діаметр реакції. Виходячи з чутливості і специфічності тесту, а також поширеності туберкульозу в різних групах пацієнтів, рекомендовано три граничні рівні для визначення позитивного результату. Люди з найвищим ризиком захворювання на туберкульоз, тобто пацієнти з пригніченим імунітетом (через ВІЛ-інфекцію, трансплантацію органів або імуносупресивну терапію), люди, які нещодавно контактували з хворими на туберкульоз, і люди з підозрою на X-променеву хворобу, картина вважається позитивною за діаметру <5 мм. Реакцію >10 мм можна назвати позитивною у імунокомпетентних людей з більш високою ймовірністю нещодавнього інфікування, наприклад, іммігрантів із країн із високим рівнем поширеності туберкульозу, імунокомпетентних наркоманів, ув'язнених та тюремних службовців, осіб, які перебувають у стаціонарі, працівників будинків та притулків для бездомних, а також персоналу лабораторій. Для людей без будь-яких відомих факторів ризику позитивний результат матиме значення коли вона становить >15 мм.

Аналіз рівнів вивільнення гамма-інтерферону є непрямим тестом, для постановки якого використовують цільну кров і відповідні тестові антигени для комплексно-специфічних Т-клітин *M. tuberculosis*. Оскільки цей тест є більш специфічним, ніж шкірний тест, його рекомендують для підтвердження позитивних результатів *ММТ*.

Діагностика на живих тваринах проводиться за допомогою внутрішньошкірної туберкулінової проби. У забитих або вбитих тварин це робиться з використанням результатів патолого-анатомічного й гістологічного методів досліджень, виділення культури збудника, біопроби або методів молекулярної біології (Bauerfeind R. et al., 2015; Abakar M.F. et al., 2017).

Діагностика туберкульозу у тварин. Симптоми туберкульозу великої рогатої худоби зазвичай розвиваються місяцями. Туберкульоз великої рогатої худоби, як правило, є хронічним виснажливим захворюванням, загальними

симптомами якого є прогресуюче виснаження, низька температура, що коливається, слабкість і відсутність апетиту. Тварини з ураженням легень зазвичай мають вологий кашель. У деяких тварин може спостерігатися збільшення заглиткових або інших лімфатичних вузлів. Інфекції можуть роками залишатися в сплячому стані і реактивуватися в періоди стресу або зі старінням тварини. Тому туберкульоз великої рогатої худоби може бути важко діагностувати лише на основі клінічних ознак.

Перевірка туш на наявність ознак туберкульозу великої рогатої худоби під час забою все частіше розглядається як контрольний пункт у запобіганні випадків захворювання людей на туберкульоз, спричинених *M. bovis*. Хвороба характеризується утворенням гранульом, в яких знаходяться бактерії. Ці гранульоми (туберкули) зазвичай жовтуватого кольору, казеозні, казеозно-вапняні або кальциновані і часто інкапсульовані. У великої рогатої худоби туберкули виявляються в лімфатичних вузлах (особливо в ділянці голови та грудної клітки). Вони також поширені в легенях, селезінці, печінці та на поверхні порожнин тіла.

Однак діагностика під час розтину або огляду туш на бійні становить значні труднощі, оскільки багато збудників, таких як *Actinomyces bovis*, мають гранулематозне запалення та морфологічні характеристики, подібні до *M. bovis*.

Передбачуваний діагноз може бути поставлений за допомогою гістопатології та/або мікроскопічної демонстрації кислотостійких паличок. Безпосереднє виявлення бактерії в зразках мокротиння або біоптатах (переважно у людей) або під час розтину туберкульозних уражень органів можна здійснити за допомогою забарвлення за Циєм-Нільсеном з подальшою світловою мікроскопією або забарвленням аураміном *O*, а також флуоресцентною мікроскопією.

Імунологічна діагностика. Реакція гіперчутливості уповільненого типу представлена шкірним туберкуліновим тестом (туберкулінова проба). Тест у великої рогатої худоби проводиться з очищеним білковим похідним (PPD). Перевагами використання ППД є низька вартість, доступність, довга історія використання та відсутність альтернативних польових методів виявлення туберкульозу великої рогатої худоби. Однак обмеження включають труднощі в адмініструванні та інтерпретації результатів, необхідність повторного візиту, низький рівень стандартизації та недосконала специфічність тесту.

Запропонований тест на інтерферон- γ , який ґрунтується на виявленні ранньої клітинної імунної відповіді на туберкульоз. Однак на пізніх стадіях захворювання клітинна імунна відповідь може знижуватися, тому ці тести можуть показувати хибнонегативні результати. Аналіз на *IFN* γ використовується для перевірки наявності клітинної імунної відповіді, що розвивається в організмі тварини у відповідь на мікобактеріальну інфекцію. *IFN*- γ , який виробляється *T*-лімфоцитами інфікованої тварини й виявляється за допомогою моноклональних анти-*IFN*- γ антитіл.

Метод непрямого ІФА вимірює зв'язування специфічних антитіл з антигеном. Перевагою ІФА є його простота, однак чутливість методу обмежена через пізній і нерегулярний розвиток гуморальної імунної відповіді у великої рогатої худоби під час хвороби.

Виділення *M. bovis* на поживних середовищах вважається золотим стандартом діагностики туберкульозу великої рогатої худоби. Однак, виділення та біохімічна ідентифікація збудника може зайняти більше 12 тижнів, а також процедура має низьку чутливість.

Технології на основі нуклеїнових кислот (молекулярна діагностика), зокрема, полімеразна ланцюгова реакція та пов'язані з нею методи, є швидкими, чутливими та специфічними діагностичними інструментами. Аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (фінгерпринт ДНК) може бути корисним в епідеміологічних дослідженнях, які відстежують поширення хвороби між великою рогатою худобою, іншими тваринами та людьми, або для швидкої диференціації *M. bovis* в межах комплексу *M. tuberculosis*. Використання цих сучасних молекулярних методів у більшості країн, що розвиваються, обмежене через брак діагностичних можливостей (Albernaz T.T. et al., 2015; Bezos J. et al., 2018; Bedi J.S. et al., 2022).

Отже, туберкульоз у тварин можна діагностувати шляхом виявлення збудника, або імунних реакцій на цей організм. Тварини, які реагують одночасно в обох типах тестів зазвичай розглядаються як такі, що мають активну інфекцію. У деяких видів діагностичні тести можуть доповнюватися рентгенівськими променями або іншими методами візуалізації, щоб візуалізувати порушення у внутрішніх органах.

Туберкулінова шкірна проба, яка виявляє клітинні імунні реакції (КІР), й є основним скринінговим тестом для великої рогатої худоби та інших видів тварин. Туберкулін є сумішшю бактеріальних білків, який вводиться внутрішньошкірно, а місце ін'єкції через 48–96 годин досліджують на наявність запального набряку (реакція гіперчутливості сповільненого типу). Час, що минає після введення впливає на чутливість і специфічність тесту. В тестах на тваринах зазвичай використовують антигени *M. bovis*, але вони також можуть виявляти інфекції, спричинені іншими представниками *M. tuberculosis complex*. Порівняльний тест, який оцінює відносну реактивність до *M. bovis* та сапрофітних мікобактерій навколишнього середовища (яким є й *M. avium*), може бути використаний симультанно (одночасно) для зменшення кількості хибнохвибнопозитивних реакцій. Хибнонегативні тести також можливі, особливо протягом перших кількох тижнів після зараження, особливо у тварин з пригніченою імунною реакцією, в тому числі тих, що нещодавно отелилися, а також на пізніх стадіях хвороби.

Первинними туберкуліновими тестами, що використовуються у великій рогатої худоби, є введення в каудальну складку (*CFT*), однократна шийна внутрішньошкірна проба (*CIT*) та порівняльна цервікальна проба (*CST*). У США, Канаді та деяких інших країнах використовують *CFT* для попереднього скринінгу великої рогатої худоби та повторного тестування реагуючих в *CST*. Деякі європейські країни використовують *CST*; інші починають дослідження з *CIT* і підтверджують позитивні реакції за допомогою *CST*. Туберкулінова проба також використовується для інших тварин, але вона повинна бути валідована для кожного виду тварин, а місце ін'єкції може відрізнятися. *CST* і *CIT* є поширеними тестами для виявлення туберкульозу у свійських тварин. Туберкулінові тести також можуть бути використані у кіз, буйволів, морських свинок та обмеженої

кількості господарів у дикій природі (наприклад, левів інфікованих *M. bovis*, морських левів в неволі, інфікованих *M. pinnipedii*). Існує відносно небагато досліджень щодо цих тестів на вівцях, і деякі автори повідомляють, що хибнонегативні результати є поширеним явищем, якщо тварина не має обширних уражень. Туберкулінові тести мають відносно низьку чутливість і специфічність у лам і альпак, і їх часто доповнюють іншими тестами для більшої точності. Вони вважаються ненадійними через недостатню чутливість та/або специфічність у котів, собак, коней, європейських борсуків та щіткохвостих опосумів. Практичні міркування, включаючи необхідність повторного відловлення тварин для зчитування реакції (тесту), також перешкоджають їх використанню.

Туберкулінові проби не можуть бути застосовані до пахідерм (товстошкірих) через особливості їхньої шкіри.

Аналізи на вивільнення гамма-інтерферону (*IFN-γ*) вимірюють *СМІ*, використовуючи зразки крові. Більшість цих тестів проводяться у форматі *ELISA* або *ELISPOT*. Порівняльні аналізи, які оцінюють реактивність до *M. bovis* та мікобактерій навколишнього середовища (*M. avium*) можуть бути доступні в деяких лабораторіях. Виділення *IFN-γ* можна використовувати замість шкірних тестів у тварин, яких важко відловити або з якими важко поводитися. Вони також поєднуються зі шкірними тестами для підвищення чутливості або специфічності. Тести на вивільнення *IFN-γ*, розроблені для великої рогатої худоби, можуть бути не ефективними на інших видах тварин. Станом на 2019 рік ці тести оцінені придатними для обмеженої кількості видів тварин, включно з козами, вівцями, південно-американськими верблюдами, котами, борсуками та левами. Вони також використовувалися в поєднанні з серологічними дослідженнями під час спалаху хвороби у собак. Зразки для цього тесту необхідно швидко доставляти в лабораторію, оскільки його необхідно розпочати протягом 24–30 годин після забору крові.

Тест на проліферацію лімфоцитів, ще один аналіз крові на *СМІ*. Він здебільшого використовується у диких і зоопаркових тварин і не є загальноживаним тестом.

Антитіла до *M. bovis* зазвичай з'являються пізніше ніж *СМІ*, а титри антитіл мають тенденцію до зростання в міру прогресування хвороби. Найбільш часто використовуваними серологічними тестами є ІФА та латеральний імунохроматографічний аналіз, але інші методи (наприклад, імуноблотинг або аналіз відбитків мультиантигенів) також можуть бути використані. Серологічні тести були валідовані лише для незначної кількості господарів. Однак вони використовуються для того, щоб діагностувати туберкульоз у південно-американських верблюдів, птахів, собак, слонів, а також низки диких тварин, що утримуються в неволі або диких тварин, інфікованих *M. bovis*, а також ластиногих, інфікованих *M. pinnipedii*. В одному зоопарку поступове зростання титрів антитіл передувало позитивним туберкуліновим шкірним тестам у заражених *M. bovis* оленів (*Equus hemionus onager*) та гембока (*Oryx gazelle gazelle*). Серологія іноді може бути корисною для великої рогатої худоби або кіз на пізніх стадіях туберкульозу. Є кілька повідомлень про використання цих тестів для моніторингу реакції на лікування (наприклад, у слонів). Перехресні реакції на інші бактерії, особливо на мікобактерії з навколишнього середовища можуть

ускладнити інтерпретацію тесту. Шкірні туберкулінові проби можуть посилювати серологічні реакції у оленів та південно-американських верблюдів, а поєднання цих тестів може виявити інфікованих тварин, які не реагують на шкірну пробу. Ця методика повинна бути валідована для кожного виду. Спроба використати його на слонах призвела до високої частоти виникнення хибнопозитивних реакцій.

Виділення культури збудника. Живі мікобактерії комплексу *M. tuberculosis* іноді виявляють в ексудатах, біоптатах уражених тканин, мокротинні та інших виділеннях. Змиви з хобота для збору мокротиння є рутинним діагностичним тестом у слонів, оскільки існує мало інших методів зажиттєвої діагностики у цього виду. Мокротиння також збирають у ластоногих, які можуть бути інфіковані *M. pinnipedii*, а рідину для бронхоальвеолярного лаважу час від часу відбирають у левів та інших тварин. Здебільшого туберкульоз підтверджується у зразках тканин з уражених органів, відібраних під час розтину. Інфекція іноді може бути виявлена у тварин, які не мають видимих уражень. У великої рогатої худоби без видимих уражень, рекомендований мінімальний зразок – це об'єднана проба з лімфатичних вузлів голови та грудної клітки. Відбирання додаткових тканин також може бути корисним. В одному з досліджень було показано, що у великої рогатої худоби, яка була інфікована аліментарним шляхом, *M. bovis* з більшою ймовірністю можна виявити в черевних (наприклад, мезентеріальних) лімфатичних вузлах. Передбачуваний діагноз може бути встановлений за допомогою гістопатологічного дослідження або виявлення кислотостійких паличок у мазках з тканин, ексудату або біологічних рідин. Мазки для мікроскопії забарвлюють за методом Циль-Нільсена, флуоресцентною кислотою (наприклад, аураміном) або імунопероксидазними методами. *M. microti* морфологічно відрізняється тим, що у свіжих зразках палички можуть виглядати вигнутими. Ця особливість зазвичай зникає після посіву.

Діагноз на туберкульоз можна підтвердити шляхом виділення збудника на селективних поживних середовищах, таких як модифікований агар Міддлбука 7H10 або 7H11, агар Стоунбрінка або Левенштейна-Йенсена на основі яєць. Хоча колонії можуть іноді з'являтися вже через 2 тижні, середній час появи колоній на твердих середовищах становить 4–5 тижнів, а для деяких зразків може знадобитися до 12 тижнів і більше. Відновлення відбувається швидше в автоматизованих системах культивування на рідкому бульйоні. Оскільки ці повільно зростаючі організми можуть контамінуватися іншими бактеріями-забруднювачами, зразки для культивування слід збирати в асептичних умовах. За необхідності, культивування може включати в себе етап знезараження, на якому зразки обробляють дезінфікуючим агентом, до якого мікобактерії туберкульозу відносно стійкі (наприклад, цетилпіридиній хлорид, гідроксид натрію або щавлева кислота). Однак дезінфектанти також зменшують ефективність виділення мікобактерій. Виявлення чистої культури мікобактерій не завжди успішне в інфікованих тварин. Особливо тяжко виділяється *M. microti*. Ідентифікацію виділених бактерій можна провести за допомогою біохімічних тестів, або ПЛР та інших молекулярних методів (наприклад, комерційні ДНК-зонди; секвенування певних генів). Біохімічні методи є повільними та трудомісткими і можуть іноді давати неоднозначні результати, тому надають перевагу молекулярним методам. Нині є комерційні молекулярні тести, які дозволяють розрізнити *M. bovis*,

вакцинний штам *M. bovis* BCG, *M. caprae*, *M. tuberculosis*, *M. africanum* та *M. microti*. Однак навіть такими методами важко диференціювати такі бактерії, як *M. pinnipedii* та *M. africanum*. Генетичні методи, такі як оліготипування, мультилокусне типування тандемних повторів зі змінною кількістю локусів (MLVA) або секвенування всього геному) можуть бути використані з епідеміологічною метою, для відстеження початку спалахів. Іноді за допомогою ПЛР можна ідентифікувати збудника захворювання безпосередньо в клінічних зразках. Його перевагою є швидкість виконання тесту, а також він може бути корисним, коли мікобактерії погано ростуть. Однак цей метод все одно менш чутливий, ніж культуральний, особливо якщо в зразку міститься мало бактерій. Методи біопроби на тваринах розроблені, однак проводять їх рідко (Albernaz T.T. et al., 2015; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Отже, шкірні туберкулінові проби, аналіз на виділення ІФН- γ , пряма мікроскопія для виявлення кислотостійких бацил, культуральне дослідження та ПЛР у поєднанні з візуалізацією, такими як рентгенологічні дослідження, (рентген грудної клітки), використовуються для діагностики туберкульозу у людей. У людей тести, які оцінюють імунну відповідь, інтерпретуються в поєднанні з доказами бактеріальної реплікації та хвороби. На відміну від тварин, діагноз не є бінарною оцінкою того, інфікована людина чи ні, а також враховує такі можливості, як латентна інфекція або вплив без персистування збудника в організмі. Вакцинація із застосуванням препарату БЦЖ або сенсibilізація шляхом періодичного шкірного тестування можуть ускладнити інтерпретацію деяких тестів. Порівняльні тести, які оцінюють імунну відповідь на мікобактерії з навколишнього середовища, застосовуються в людей нечасто. Лабораторії діагностики туберкульозу людини іноді використовують системи на основі ПЛР для скринінгу зразків мокротиння на туберкульоз, або в плановому порядку, або коли воно містить кислотостійкі бактерії. Ці тести є більш чутливими, ніж мікроскопічне дослідження зразка, але менш чутливі, ніж культуральне дослідження. Зоонозні мікобактерії, які часто спричиняють позалегеневий туберкульоз, не завжди виявляються в мокротинні. Діагностичне тестування на туберкульоз у людей не обов'язково ідентифікує вид мікроорганізму, окрім того, що той належить до *M. tuberculosis complex*. Така практика особливо поширена в деяких бідних країнах, де для діагностики широко використовують бактеріоскопію, а культуральне дослідження може бути недоступним. Неможливість ідентифікувати *M. bovis* може вплинути на ефективність лікування (Albernaz T.T. et al., 2015; Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Диференційна діагностика. Залежно від локалізації ураження (уражень) у диференційну діагностику туберкульозу людини необхідно включити значну кількість захворювань: *неспецифічні лімфаденопатії, лімфоми, туляремію, захворювання легень, такі як хронічний бронхіт, вірусні пневмонії, мікози легень (аспергільоз), криптококоз, гістоплазмоз, актиномікоз, силікоз, саркоїдоз, карцинома бронхів, плеврит* іншого походження та захворювання шлунково-кишкового тракту, такі як *перитоніт, хвороба Крона, дивертикуліт, рак тонкої кишки та колоректальний рак*.

Мікобактеріози, спричинені нетуберкульозними мікобактеріями, можуть нагадувати туберкульоз. Це такі мікобактерії, як *M. kansasii, M. avium, M.*

intracellulare, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. simiae* та *M. xenopi*, а також ті, які мають швидкий потенціал росту – *M. fortuitum* і *M. chelonae*. Всі ці мікобактерії є повсюдними у навколишньому середовищі та спричинюють захворювання, головним чином, у господарів з ослабленим імунітетом (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Сучасна терапія повинна брати до уваги зростання поширення штамів *M. tuberculosis* з численною резистентністю (*MDR*; принаймні до рифампіцину, ізоніазиду та піразинаміду) і штамів з широкою резистентністю (*XDR*; мультирезистентність плюс резистентність до препаратів другого ряду, таких як фторхінолони, амікацин, капреоміцин, канаміцин). Мультирезистентні штами *M. bovis* визначаються за стійкістю щонайменше до ізоніазиду та рифампіцину. Антибіотикорезистентні штами *M. bovis* здебільшого виникають під час лікування туберкульозу у людей, а не циркулюють серед тварин. Активний туберкульоз зазвичай лікують щонайменше 6 місяців двома або більше препаратами, що застосовуються одночасно. Стандартне лікування препаратами першої лінії здебільшого застосовується у випадках туберкульозу, спричинених *M. caprae*; однак *M. bovis* має природну резистентність до піразинаміду й рекомендована тривалість лікування для цього організму наразі становить 9 місяців. Дотримання рекомендацій може бути проблемою, і дослідники вивчають, чи будуть ефективними коротші періоди лікування. Хірургічне втручання може іноді застосовуватися для лікування деяких ізольованих форм туберкульозу, таких як шкірна (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Під час початкової фази хвороби, виявлялись пацієнти з позитивним результатом мазка або культурального дослідження, що отримували перорально рифампіцин (*RMP*) 10 мг/кг/день (максимально 600 мг/день) плюс ізоніазид (*INH*) 5 мг/кг/день (макс. 300 мг/день) плюс піразинамід (*PZA*) від 15 до 30 мг/кг/день (макс. 2 г/день), плюс етамбутол (*ETB*) від 15 до 25 мг/кг/день, усе протягом 2 місяців (бактерицидна фаза). Якщо під час наступних тестів на чутливість штам виявиться повністю чутливим, *ETB* можна не застосовувати. Після бактерицидної фази пацієнта слід лікувати *RMP* плюс *INH* протягом 4 місяців. Розроблено альтернативні схеми, які дозволяють завадати всім препаратам з перервами 2–3 рази на тиждень. Такий вид лікування потребує безпосереднього спостереження.

M. bovis є стійким до *PZA*. Терапію *INH* плюс *RMP* плюс *ETB* слід продовжувати протягом 9–12 місяців. Відповідно до тестування на чутливість до ліків у рідкому середовищі, *M. microti* чутливий до традиційної протитуберкульозної терапії, включаючи *RMP*, *INH* та *PZA*. Однак легеневі інфільтрати у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зникали лише за умови дотримання схеми з шести препаратів, включаючи кларитроміцин, *ETB* та офіоксацин. Протитуберкульозна терапія може мати побічні ефекти, такі як гепатит, периферійна нейропатія, неврит зорового нерва, енцефалопатія, гіперурикемія та артралгія (Lan Z. et al., 2016).

Туберкульоз у великої рогатої худоби або підозрювану на туберкульоз худобу згідно “Інструкції з профілактики та боротьби з туберкульозом тварин” (2009) не лікують взагалі. Тварин здають на забій. Також не слід намагатися лікувати інших домашніх тварин через сумнівний прогноз і небезпеку поширення (Bauerfeind R. et al., 2015). Однак антибіотики можуть бути використані для лікування деяких тварин, хворих на туберкульоз, особливо домашніх тварин і

тварин у зоопарках. Ефективність лікування контролюють бактеріологічними дослідженнями, одночасно враховують клінічне покращення стану тварин. В спеціальній літературі описані випадки рецидивів цього захворювання, після деякого клінічного покращення. Пояснювали такі явища недостатньо тривалим лікуванням і використанням лише одного препарату. Лікування домашніх тварин та їх утримання несе відповідні ризики для власників. Як уже зазначалось, в деяких країнах лікування хворих тварин заборонено. Для видалення невеликих туберкульозних утворень іноді застосовують хірургічне втручання. Так, в спеціальній літературі описана енуклеація (видалення частини ока), ампутація інфікованого суглоба в поєднанні з туберкулоцидними препаратами. Наприклад, медикаментозне лікування само по собі показує погані результати у котів, які мають ознаки остеомієліту або ураження суглобів (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Специфічна профілактика. Вакцина з бацили *Calmette–Guérin* (BCG) є єдиною зареєстрованою протитуберкульозною вакциною для людей. Препарат було розроблено Кальметтом і Гереном зі штаму *M. bovis*, який спочатку був виділений Nocard від хворої на туберкульозний мастит (Buddle B.M. et al., 2018).

У багатьох країнах застосування вакцини BCG (БЦЖ) є частиною національних програм дитячої імунізації. Вакцина БЦЖ має задокументований захисний ефект проти менінгіту та дисемінованого туберкульозу у дітей. Вона не запобігає первинному інфікуванню та не запобігає реактивації латентної легеневої інфекції, яка є основним джерелом розповсюдження бацилярної інфекції в громаді (Ameni G. et al., 2018).

У першій половині двадцятого століття було проведено багато польових випробувань вакцини БЦЖ на великій рогатій худобі. Однак основними застереженнями, які обмежували використання вакцин для великої рогатої худоби, було те, що захист був неадекватним, а також те, що вакцинація сенсифілізувала тварин до реакції під час проведення традиційних діагностичних тестів на туберкульоз (туберкулізацій) (Neill S.D. et al., 2001). Тому розробка високоефективної вакцини має бути пріоритетним напрямком досліджень у галузі охорони здоров'я тварин.

Профілактика. Ветеринарні працівники, які підозрюють, що тварина інфікована представником комплексу *M. tuberculosis*, повинні дотримуватися своїх національних програм або інструкцій щодо повідомлення про хворобу. Хоча більшість таких правил написані для *M. bovis* або *M. caprae* у великої рогатої худоби, деякі країни інструктивно показують як потрібно поступати з інфікованими домашніми тваринами (наприклад, коти, хворі на туберкульоз у Великобританії).

Санітарія та дезінфекція, утримання тварин на повітрі, уникнення скупчення тварин може зменшувати поширення туберкульозу в стаді. Контроль гризунів зменшує ризик розповсюдження збудника між тваринами. Утримання котів у приміщенні може допомогти захистити їх у районах, ендемічних щодо *M. bovis*, *M. caprae* або *M. microti*. В ендемічних районах слід враховувати бар'єрні заходи догляду за хворими тваринами, до здавання їх на забій, проводити контроль ефективності туберкулоцидних дезінфікуючих засобів під час їх застосування в неблагополучних господарствах.

Програми контролю зазвичай спрямовані на боротьбу з туберкульозом великої рогатої худоби (*M. bovis*), але деякі програми включають і *M. caprae*. У рамках цих програм тварин періодично тестують за допомогою туберкулінової шкірної проби та/або інших аналізів. Якщо виявлено позитивно реагуючих тварин в інфікованому стаді, таких тварин (джерела збудника інфекції) вилучають зі стада, а саме поголів'я стада ставлять на карантин, доки всі сприйнятливі тварини в діагностичних дослідженнях не покажуть одночасний негативний результат. Там, де тестування проводиться регулярно, більшість стад містить лише кілька інфікованих тварин. Реагуючих позитивно тварин, як правило, забивають на м'ясо, але деякі країни можуть спочатку застосовувати програми тестування і сегрегації (розділення), а пізніше переходять до тестувань і забою. Не виключається депопуляція цілих стад. Започатковується ретельний нагляд за забоєм з повним відстеженням інфікованих тварин. Програми скринінгу іноді можуть включати інші види тварин, окрім великої рогатої худоби (наприклад, оленів, що вирощуються на фермах). Наявність *M. bovis* та *M. caprae* у дикій природі (дикі тварини) ускладнює зусилля з ліквідації хвороби. Передачу від цих тварин до худоби можна зменшити за допомогою заходів біозахисту, таких як бар'єри для диких тварин навколо місць зберігання кормів або суцільні металеві бар'єри і ворота, щоб не допустити борсуків (або інших видів тварин) у загони для худоби. Деякі країни також запровадили програми контролю, спрямовані на провідних господарів збудника. Вибракування та контрольований відстріл може зменшити їхню популяцію й зменшити їх щільність нижче рівня, необхідного для підтримання передачі інфекції. Наприклад, програми відловлення та тестування, з випусканням на волю неінфікованих тварин, іноді застосовуються до борсуків та африканських буйволів. Деякі програми контролю включають заборону на годування оленів і лосів, щоб зменшити передачу інфекції між тваринами, що скупчуються, і відбувається передача збудника через фактори передачі (фекалії, сеча тощо). Ліквідація в дикій природі тварин, які є носіями *M. pinnipedii*, *M. orygis* і *M. microti*, є недоцільною. Вакцини, в тому числі ті, що містять бацилу *Calmette-Guerin* (BCG) штаму *M. bovis*, зараз оцінюються на предмет можливого використання для великої рогатої худоби та оленів, що вирощуються на фермах, а також як допоміжний засіб у боротьбі з туберкульозом у дикій природі. Дослідження на вивільнення ІФН- γ та шкірні туберкулінові проби, дозволяють відрізнити вакциновану БЦЖ худобу від тварин, інфікованих *M. bovis*. Наприклад, станом на 2019 рік єдиною ліцензованою вакциною для борсуків в Великобританії є парентеральна вакцина БЦЖ. Борсуків з негативним результатом тесту вакцинують перед випусканням в умови дикої природи (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Ризик зараження зоонозним туберкульозом можна можна зменшити, контролюючи мікобактерії туберкульозу серед домашніх тварин. Пастеризація знищує мікобактерії туберкульозу в молочних продуктах. Ретельна кулінарна обробка ефективна для м'яса та інших тканин тваринного походження; однак, окремі збудники можуть вижити в недовареному м'ясі. Туші з ураженнями не допускаються до вживання в їжу. Люди, які мають працювати з інфікованими тваринами або їхніми тканинами, повинні використовувати рукавички та інші засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), включаючи засоби захисту органів дихання

у випадках, коли можливе аерогенне розповсюдження збудника. Будь-які відкриті рани повинні бути закриті. Мисливці також повинні використовувати ЗІЗ у місцях де дикі тварини можуть бути інфіковані. Використання шлангів високого тиску для чищення тваринницьких приміщень було пов'язано з деякими інфекціями, ймовірно, через потрапляння бактерій в аерозолі. У деяких країнах застосовують вакцину БЦЖ немовлятам. Остання містить ослаблений штам *M. bovis*. Препарат може захистити дітей раннього віку від *M. bovis* та *M. tuberculosis*, а саме, важких форм хвороби, особливо дисемінованого туберкульозу та ураження ЦНС; однак її ефективність відрізняється у різних людей, а захист слабшає на початку підліткового віку. Вважають, що ревакцинація, схоже, не є корисною (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; CFSPH, 2024).

Лабораторії, які проводять посіви, ідентифікацію та тестування на чутливість бактерій туберкульозного комплексу мають відповідати 3 рівню біобезпеки.

Якщо люди з негативною реакцією на туберкулін контактують з людьми або тваринами, хворими на відкритий туберкульоз, вони повинні приймати з профілактичною метою ізоніазид (*INH*) (5 мг/кг/добу). Якщо відбудеться конверсія, застосування *INH*, можливе, у поєднанні з рифампіцином (*RMP*), який слід приймати протягом 3–6 місяців. Пацієнти з позитивним результатом мазка мокротиння повинні бути ізольовані спочатку на 2 тижні, протягом яких вони та обслуговуючий персонал повинні носити маски.

Найважливішим заходом для запобігання зараження людини *M. bovis* є боротьба з туберкульозом великої рогатої худоби. Як правило, це досягається регулярними заходами контролю, такими як перевірка м'яса, туберкулінодіагностика, припинення роботи ферм з антисанітарними умовами, забій хворих тварин або тварин, підозрілих у захворюванні на туберкульоз, заборона лікування тощо. Використовувані дезінфікуючі засоби, які застосовуються у господарствах мають бути перевірені на ефективність проти *M. tuberculosis complex* (Bauerfeind R. et al., 2015).

В Україні, згідно з положеннями чинної “Інструкції з профілактики та боротьби з туберкульозом тварин” (2009) основними методами діагностики туберкульозу у тваринництві є зажиттєві – клінічний огляд, алергічна внутрішньошкірна туберкулінова проба і посмертні – патолого-анатомічні та бактеріологічні дослідження.

Для виявлення епізоотичного стану щодо туберкульозу в господарствах і стадах планово проводять діагностику цього захворювання. У благополучних господарствах проводять планові одноразові алергічні дослідження в разі епізоотологічних (епідеміологічних) показників і перед тим, як продають тварин для племінних і виробничих цілей. Маточне поголів'я (корови, бугаї, нетелі) досліджують два рази на рік, а весь молодняк – із 40-добового віку один раз на рік; в разі благополуччя адміністративного регіону протягом 4 і більше років й у разі відсутності реагуючих на туберкулін тварин все поголів'я худоби в регіоні, починаючи з 40-добового віку – один раз на рік. У неблагополучних господарствах проводяться одноразові алергічні дослідження через кожні 30–45 діб. Після оздоровлення всіх господарств району перші 4 роки маточне поголів'я (корови, нетелі, бугаї, телиці) досліджуються двічі на рік (навесні та восени), а

молодняк – з 40-добового віку один раз на рік; у благополучних господарствах із неблагополучних районів все поголів'я худоби, починаючи з 40-добового віку – два рази на рік.

Дослідження також проводять у разі продажу тварин у інші господарства, за 30 діб до завезення та на 25 добу з початку профілактичного карантинування після завезення. Епізоотичне благополуччя поголів'я тварин з відгодівельних господарств оцінюють за результатами патолого-анатомічних досліджень і ветеринарно-санітарної експертизи на м'ясопереробних підприємствах.

У великої рогатої худоби в Україні діагноз на туберкульоз вважають встановленим, якщо виявлено патолого-анатомічні зміни, властиві туберкульозу, хоча б у однієї тварини під час діагностичного забою та під час бактеріологічного дослідження відібраного від них біологічного матеріалу з виділенням збудників *M. bovis* або *M. tuberculosis*. Наявність цих збудників підтверджують шляхом біологічної проби на лабораторних тваринах, також методом ПЛР, бактеріологічним методом.

Оздоровлення тваринницьких господарств від туберкульозу в Україні здійснюють шляхом систематичних алергічних досліджень, вибракування тварин, що позитивно реагують на туберкулін, і поповнення стад здоровим, ізольовано вирошченим або завезеним молодняком. Стадо може бути оздоровлене від туберкульозу шляхом повної заміни (у разі захворюваності тварин протягом року біля 15% від загального поголів'я). У разі отримання двох поспіль негативних результатів алергічних досліджень таке господарство ставлять на, так званий, 6-місячний контроль, під час якого має бути отримано 2 негативних результати з інтервалом у 3 місяці. У разі відсутності в стаді реагуючих на туберкулін тварин та тварин з клінічними формами туберкульозу господарство вважають оздоровленим. Хворі на туберкульоз тварини мають негайно вилучатись зі стада та забиватись.

У людей зоонозний туберкульоз також створює проблеми для ефективного лікування та одужання пацієнтів. *M. bovis* має природну стійкість до піразинаміду, одного з чотирьох основних препаратів, що використовуються в сучасній схемі протитуберкульозного лікування першої лінії. Оскільки медичні працівники часто починають лікування без результатів тестування на чутливість до препаратів, пацієнти із зоонозним туберкульозом можуть отримувати неадекватне лікування. Це може призвести до поганих результатів лікування та розвитку подальшої резистентності до інших протитуберкульозних препаратів. Резистентність до додаткових препаратів (включаючи рифампіцин та ізоніазид) також була виявлена у деяких ізолятів *M. bovis*, що призвело до розвитку мультирезистентного туберкульозу (*multidrug-resistant tuberculosis* або *MDR-TB*) (Fitzgerald S.D. et al., 2010; Bedi J.S. et al., 2022).

ВООЗ визначила пріоритетні напрямки боротьби з зоонозним туберкульозом у людей та туберкульозом великої рогатої худоби у тварин. Вони зумовлюють три основні завдання (WHO, 2017).

1) *Покращення наукової доказової бази.* Потрібно збирати та повідомляти повні та точні дані щодо популяцій людей та тварин. Систематично проводити обстеження, збирати, аналізувати та повідомляти більш якісні дані про захворюваність на зоонозний туберкульоз у людей, а також покращити

епідеміологічний нагляд та звітність про захворювання серед худоби та диких тварин. Покращенню підлягає діагностика туберкульозу у людини. Потрібно розширювати доступність відповідних діагностичних інструментів та потенціалу для тестування з метою виявлення та характеристики зоонозного туберкульозу у людей, усувати прогалини в дослідженнях, визначати та усувати прогалини в дослідженнях зоонозного туберкульозу великої рогатої худоби, включаючи епідеміологічні дослідження, діагностичні інструменти, вакцини, ефективні схеми лікування пацієнтів, систему охорони здоров'я та втручання, скоординовані з ветеринарними службами.

2) *Зменшення передачі інфекції між твариною та людиною.* Останнє має досягатись гарантуванням використання безпечних продуктів харчування. В цьому напрямі має відбуватись розробка стратегій для підвищення безпеки харчових продуктів. Ще одною складовою буде покращення здоров'я тварин. Потрібно розвивати потенціал сектору охорони здоров'я тварин для зменшення поширеності туберкульозу серед худоби. Також необхідно зменшувати ризик зараження для людей. Слід визначати ключові групи населення та шляхи передачі зоонозного туберкульозу.

3) *Посилення міжсекторальних та спільних підходів.* Потрібно гарантувати підвищення обізнаності про зоонозний туберкульоз, залучати ключові державні та приватні зацікавлені сторони та налагодити ефективну міжсекторальну співпрацю. Необхідно розробити політику та керівні принципи, впровадити політику та настанови щодо профілактики, епіднадзора, діагностики та лікування зоонозного туберкульозу згідно з відповідними міжурядовими стандартами. Слід визначати можливості для заходів, адаптованих до потреб громади які спільно вирішують проблеми здоров'я людей і тварин. Потрібно розробити інвестиційний кейс щодо адвокації політичної прихильності та фінансування для боротьби із зоонозним туберкульозом у різних секторах на глобальному, національному та регіональному рівнях (Bedi J.S. et al., 2022).

ІНФЕКЦІЇ, ПОВ'ЯЗАНІ З *Mycobacterium marinum*

Мікобактеріоз риб – це хронічне прогресуюче захворювання, спричинене повсюдними кислотостійкими бактеріями, ідентифікованими як нетуберкульозні мікобактерії (*NTM*) (Novotny L. et al., 2004).

Інфекції *M. marinum* пов'язані переважно з ураженням шкіри і отримали специфічні назви – гранульома басейна, гранульома акваріума або туберкульоз риб.

Етіологія. Основним агентом є *M. marinum*, але в окремих випадках були виділені *M. fortuitum* або *M. chelonae*. Усі вони належать до нетуберкульозних мікобактерій (*NTM*).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. У світовому масштабі інфекція *M. marinum* є однією з таких, які переважно інфікують домашніх рибок. Спектр господарів *M. marinum* значний і включає багато прісноводних і морських риб (понад 200 видів) у величезному регіоні від субарктичної до тропічної зон (Zanoni R.G. et al., 2008; Gauthier D.T., Rhodes M.W., 2009; Jacobs J.M. et al., 2009). Збудник також вражає тропічних акваріумних риб (Noga E.J., 2010) і вважається основною причиною захворюваності та смертності вільноживучих риб (Chang

C.T., Whipps C.M., 2015). Бактерія здатна виживати місяцями у водних середовищах існування. Особливого ризику зараження піддаються люди, які контактують із зараженими акваріумами (Bauerfeind R. et al., 2015; Hashish E. et al., 2018).

Інфекція здебільшого відбувається протягом 2 тижнів після потрапляння збудника в акваріум або після прямого зараження збудником через плавники чи укуси риби. Крім того, рівень інфікування може коливатися в широкому діапазоні від 10% до 100% (Francis-Floyd R., Yanong R. (2002). Було зареєстровано, що три види *Mycobacterium* (*M. marinum*, *M. fortuitum* і *M. chelonae*) індукують патогенність щодо риб (Novotny L. et al. 2004; Gauthier D.T., Rhodes M.W., 2009). Вода та пов'язані з нею біоплівки є природними середовищами існування цих трьох видів (Pedley S. et al. 2004). Перший вид росте повільно (Tønjum T. et al. 1998), тоді як два інших є швидко зростаючими мікобактеріями (Han X.Y. et al. 2007). Риба заражається через зябра, кишківник, в окремих риб встановлена трансваріальна передача збудника (Hashish E. et al., 2018).

Мікроорганізми потрапляють на шкіру людини через незначні пошкодження, які виникають під час очищення забрудненого акваріума, або через контакт із солоною рибою. Передача від людини до людини не реєструється (Bauerfeind R. et al., 2015; Chirakos A.E. et al., 2020).

Клінічні ознаки. Після інкубаційного періоду тривалістю від 2 до 3 (від 1 до 8, іноді до 36) тижнів на кистях і плечах з'являються маленькі еритематозні папули і вузлики (часто фіолетового кольору), які перетворюються на гранульоми, абсцеси або виразки, які часто вкриваються кірками, що зберігаються місяцями, але іноді спонтанно загоюються, утворюючи рубець. Нечасто можуть виникати ускладнення: теносиновіт, артрит, бурсит і остеомієліт. У пацієнтів з ослабленим імунітетом може відбуватись дисемінація гранульом, що призводить до летальних наслідків (Chirakos A.E. et al., 2020).

Клінічна картина у риб буває гострою або хронічною. Хворі риби уникають контакту з іншими, стають анорексичними, млявими та втрачають масу тіла. Спостерігають вузлики, гранульоми, виразки, депігментацію, здуття живота, екзофтальм і різні деформації. У деяких випадках дисеміновані гранулематозні вогнища виявляються лише на розтині (Swaim L.E. et al., 2006; Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Клінічна картина та анамнез пацієнта (рекреаційний або професійний контакт з акваріумами або морськими рибами) повинні викликати підозру. Гістологія ранніх уражень виявляє кислотостійкі бактерії, поліморфноядерні лейкоцити та гістіоцити, тоді як більш старі ураження складаються з лімфоцитів, епітеліоїдних клітин та деяких гігантських клітин Лангханса, зазвичай без казеозу. Підтвердженням діагнозу є виділення культури збудника під час посіву на поживні середовища. Ріст (аеробний протягом 2–3 тижнів) кращий за температури 28–30°C, ніж за 37°C. Остаточний діагноз ставиться за допомогою молекулярних тестів (ПЛР) (Bauerfeind R. et al., 2015; Chirakos A.E. et al., 2020).

Диференційна діагностика. Обов'язково виключають неінфекційні гранульоми (*шкірний саркоїдоз, кільцеподібна гранульома, лімфоми*), інфекції, спричинені *стрептококами, стафілококами*, іншими мікобактеріями (*M.*

tuberculosis complex), грибами (*Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton spp.*) шкірний лейшманіоз, нокардіоз, коров'ячу вісню та інфекції, спричинені вірусами папіломи (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. *M. marinum* стійкий до ізоніазиду (*INH*) та піразинаміду (*PZA*). Рекомендоване лікування пероральним доксицикліном (2×100 мг/день), або кларитроміцином (2×500 мг/день), або триметоприм-сульфа-метоксазолом подвійної дози (2×1 таблетка/день), або рифампіцином (*RMP*) 600 мг /день плюс етамбутол (*ETB*) 15 мг/кг/ день протягом щонайменше 12 тижнів. Глибокі ураження підлягають хірургічному лікуванню (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Працівники повинні одягати гумові рукавички під час чищення акваріумів або поводження з рибою, особливо якщо на шкірі є подряпини чи ранки. Вода в басейні повинна бути належним чином оброблена хлором (Bauerfeind R. et al., 2015; Hashish E. et al., 2018).

МІКОБАКТЕРІОЗИ З МОЖЛИВИМ ЗООНОЗНИМ ПОТЕНЦІАЛОМ

В природі існує кілька видів патогенних мікобактерій, окрім комплексу *M. tuberculosis*, які включені в групу під назвою нетуберкульозні мікобактерії (*NTM*). Деякі з них є опортуністами, переважно заражаючи людей і тварин із загально або локально ослабленими механізмами захисту. Факторами ризику для людини є ВІЛ-інфекція, пухлини, імуносупресивна терапія, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз і алкоголізм. У промислово розвинених країнах інфекція *NTM* була однією з найпоширеніших хвороб, що визначають СНІД, аж до впровадження високоактивної ретровірусної терапії (*HAART*) у середині 1990-х років. Крім *M. marinum*, види *M. fortuitum*, *M. abscessus* і *M. chelonae* виділені від кішок, кабанів і свиней, належать до *NTM*.

Деякі інші *NTM*, зокрема комплекс *M. avium-intracellulare* (*MAI*), можуть бути збудниками зоонозів. Комплекс *MAI* включає чотири види мікобактерій – *M. avium subsp. Avium* – *silvaticum*, *paratuberculosis* і *hominissuis*, а також вид *intracellulare*. Вони часто зустрічаються у ссавців і птахів як облігатні або факультативно патогенні агенти (Bauerfeind R. et al., 2015).

Інфекції пов'язані з *M. avium subsp. avium*

Цей вид (*Mycobacterium avium subsp. avium* (*MAA*), серотипи *MAI* 1, 2 і 3) є збудником туберкульозу птиці, генералізованої хронічної гранулематозної хвороби птахів з прогресуючою втратою маси тіла, яка часто призводить до смерті. Він поширений у всьому світі і вражає здебільшого птахів старшого віку. Нині він втратив значення для інтенсивного птахівництва, але все ще може бути ізолюваний від домашніх птахів і зоопаркової птиці. *MAA* також спорадично виявляли в асоціації з туберкульозними вогнищами у ссавців і людей, хоча профілі поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (і навіть методи з вищою роздільною здатністю) ізолятів людини та птахів не збігалися. Оскільки *MAA* та інші агенти комплексу *MAI* повсюдно зустрічаються в нашому середовищі, вода та ґрунт можуть бути спільним джерелом інфікування для птахів і людей (не виключно птахи як джерело інфекцій для людей) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Інфекції пов'язані з *M. avium subsp. hominissuis*

Нетуберкульозні мікобактерії (*NTM*) викликають дедалі більше занепокоєння в усьому світі через їх значну кількість у навколишньому середовищі (Honda J.R. et al., 2016) та їх здатність спричиняти хронічні опортуністичні захворювання легень. *Mycobacterium avium subsp. hominissuis* та інші члени комплексу *M. avium* (*MAC*; тобто *Mycobacterium chimaera* та *Mycobacterium intracellulare*) головним чином відповідальні за клінічне респіраторне захворювання (Tran Q.T., Han X.Y., 2014). *M. avium subsp. hominissuis* є визнаним ендосимбіонтом одноклітинних вільноживучих амеб (*FLA*), які співіснують з *NTM* у прісноводних системах і ґрунті, забезпечуючи захист від процесів дезінфекції води та антимікробних агентів (Miltner E.C., Bermudez L.E., 2000; Adékambi T. et al., 2006; Thomas V., McDonnell G., 2007; Thomas V. et al., 2008; Falkinham J.O., 2009; Ovrutsky A.R. et al., 2013; 3–8). У формі трофозоїдів *FLA* діють як фагоцити навколишнього середовища, які поглинають сміття та бактерії. Однак ряд мікобактерій, стійких до амеб, включаючи *M. avium subsp. hominissuis*, уникають внутрішньоклітинного знищення, опосередкованого фаголізосомами *FLA*, що полегшує їхнє внутрішньоклітинне виживання та стійкість у навколишньому середовищі (Greub G., Raoult D., 2004; Philips J.A., 2008).

M. avium subsp. hominissuis (*МАН*) є мікобактерією комплексу *MAI*, яка переважно зустрічається у ссавців, людей і в навколишньому середовищі. Виявлення туберкульозних вогнищ у лімфатичних вузлах і органах під час огляду свинини стало рідкістю після боротьби з туберкульозом великої рогатої худоби (у Німеччині <1% свиней). В разі позитивних випадків здебільшого виявляють туберкульозні зміни в підщелепних і мезентеріальних лімфовузлах. Понад 90% цих свиней мають інфекції комплексу *MAI*, переважно *МАН*.

Молекулярний аналіз показав, що *МАН* генетично більш різноманітний, ніж інші види та підвиди *MAI*. Однак немає ніяких асоціацій між генотипами *МАН* і видами тварин. Швидше за все, деякі людські ізоляти були схожі на свинячі, деякі навіть у всіх деталях. Однак це спостереження не можна сприймати як доказ передачі збудника від свиней людині, оскільки зустрічаються *МАН* та інші підвиди *MAI*, природним середовищем для яких є вода та ґрунт, й отже які можуть мати спільне джерело.

Зараження через заражену їжу, наприклад, недостатньо прожарену свинину, наразі не було задокументовано, як і передача через контакт із зараженими тваринами (Bauerfeind R. et al., 2015; Hasan N.A. et al., 2021).

Інфекції пов'язані з *M. avium subsp. paratuberculosis*

M. avium subsp. paratuberculosis (*МАР*) був відомий у ветеринарній медицині як збудник хронічного ентериту великої рогатої худоби, овець (хвороба Йоне), кіз та інших диких жуйних (лат. *Ruminantia*) або зоопаркових тварин. Це хронічне, контагіозне захворювання ШКТ, за якого головним чином відмічають повільну втрату маси тіла та прогресуючу діарею, що, у свою чергу, призводить до втрати молочної та м'ясної продуктивності у тварин (Bauerfeind R. et al., 2015).

Відповідно до даних сучасних наукових літературних джерел, *МАР* може інфікувати також і людей, проте його вплив на організм людини залишається

невивченим і дискусійним. Зокрема, описується зв'язок між паратуберкульозом та хворобою Крона (хронічного захворювання ШКТ) і цукровим діабетом 1-го типу. Спроби з'ясувати такий зв'язок стимулюють розроблення програм контролю і профілактики, які можуть бути корисними не лише для аграрного сектору, але й для громадського здоров'я (McNees A. L. et al., 2015).

Хоча паратуберкульоз був вперше описаний понад 100 років тому, це захворювання досі залишається досить широко поширеним у країнах Європи (зокрема реєструється і в Україні), Північної Америки, Південної Америки, Азії, Австралії та Африки і завдає значних економічних збитків. Останньому сприяє той факт, що значна частина поголів'я після інфікування стає безсимптомними хронічними носіями збудника, а клінічні ознаки захворювання можуть з'являтися лише через кілька років. Тому, за відсутності моніторингових лабораторних досліджень, *MAP* може циркулювати непоміченим у стаді роками. До того ж, необхідно враховувати диференційний діагноз від туберкульозу ВРХ (*bTB*) та відсутність специфічних заходів лікування (Aiello S. E., Moses M. A., 2016).

Враховуючи все вищезазначене, паратуберкульоз занесений до переліку хвороб, що підлягають обов'язковій звітності до Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (*WOAH*), що зазначено у "Кодексі здоров'я наземних тварин" (Alonso B., Martínez P., 2021).

Етіологія. Етіологічним фактором паратуберкульозу є бактерія *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* (*MAP*). Це кислотостійка паличка в комплексі організмів *M. avium*, що належить до родини *Mycobacteriaceae*, порядку *Actinomycetales*. Попередні назви цього мікроорганізму були *Mycobacterium paratuberculosis* та *M. Johnei* (Aiello S.E., Moses M.A., 2016).

MAP має товсту, воскоподібну клітинну стінку, що на 60 % складається із ліпідів. Така структура сприяє кислотостійкості, гідрофобності і стійкості мікроорганізму до хімічного (дія хлору) і теплового (пастеризація) впливу. Товста стінка також обмежує поглинання поживних речовин, через що мікобактерії дуже повільно ростуть і, як наслідок, їх важко культивувати на живильних середовищах (Rosenfeld G., Bressler B., 2010).

За можливістю інфікування різних сприйнятливих господарів, штами збудника розділені на два типи. Так, штами типу II (також відомі як тип C) спочатку ідентифікували у ВРХ, але нині вони мають широкий спектр носіїв, який включає овець, кіз, верблюдів, а також нежуйних диких тварин (Fernández M. et al., 2014). Штами типу I (тип S) виявляються здебільшого у ДРХ, проте їх все переважно реєструють у інших видів, включаючи оленів, верблюдів, альпаків, а також у ВРХ, яка знаходиться у безпосередньому контакті із ДРХ (Li L. et al., 2016). Штами типу III були окремою "проміжною" групою, але зараз вони вважаються підтипом типу I (Dohmann K., et al., 2003; Dimareli-Malli Z., 2013).

Крім того, відповідно до даних молекулярно-генетичних досліджень, існують два різних екзотичних штами "бізонових типів (B)" – один у Північній Америці, а інший у Азії. Останній був ізольований від ВРХ, буйволів, овець, кіз, оленів, бізонів, кролів, диких свиней і є переважаючим штамом у азіатському регіоні (Aiello S.E., Moses M.A., 2016).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. Здебільшого паратуберкульоз (РТВ) реєструється серед домашніх жуйних тварин (ВРХ, ДРХ, верблюдів,

буйволів тощо), що виступають головними резервуарами інфекції. Це захворювання вважається одним із найбільш актуальних для ВРХ в усьому світі. Проте, збудника *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* ізолювали також від значної кількості диких тварин, а саме: лосів, північних оленів (*Rangifer tarandus*), бізонів (*Bison bison*), товсторогих баранів (*Ovis canadensis*), сніжних кіз (*Oreamnos americanus*) та різних видів антилоп (Aiello S.E., Moses M.A., 2016).

Крім того, відповідно даних *ВОАН*, сприйнятливими до *МАР* є багато видів ссавців, що не належать до жуйних (борсуки, ведмеді, єноти, лисиці, зайці тощо), та навіть деякі види птахів (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; Alonso B., Martínez P., 2021).

Ці “нетипові” господарі інфікуються через поїдання інфікованої здобичі або через контакт із хворими тваринами і, відповідно до сучасних уявлень, вважаються “глухим кутом” інфекції (*МАР* у них не виділяється із фекаліями чи молоком, щоб створити ризик передачі) (Beard P. M. et al., 2001).

Окремо із наведених вище тварин необхідно виокремити європейських кролів, які, відповідно до даних літературних джерел, можуть відігравати одну із провідних ролей у поширенні паратуберкульозу серед свійських жуйних тварин та виступати провідним джерелом збудника у певних регіонах (зокрема, у Шотландії) (Beard P.M. et al., 2001; Dohmann K. et al., 2003).

Сприйнятною до *МАР* є також і людина, проте зоонозний потенціал хвороби потребує подальшого вивчення. Так, *M. avium subsp. paratuberculosis* інколи виявляється в кишковому тракті деяких здорових людей (Waddell et al., 2015; Dow C.T., Alvarez B.L., 2022). Вважається також, що цей мікроорганізм відіграє певну роль у спричиненні хвороби Крона (хронічного захворювання ШКТ невідомої етіології). Існують докази як на користь, так і проти цієї гіпотези, а причинна роль збудника наразі не доведена (McNees A. L. et al., 2015). Також є ряд наукових статей щодо можливості відігравання певної ролі паратуберкульозу у виникненні або прогресуванні ряду інших захворювань, таких як: саркоїдоз, цукровий діабет типів 1 і 2, розсіяний склероз, ВІЛ, тиреоїдит Хашимото (Elmagzoub W. A. et al., 2022; Ozana V. et al., 2022; Estevinho M.M. et al., 2023). Найбільш послідовні докази можливого зв'язку це описання захворювання разом із хворобою Крона та цукровим діабетом 1 типу. Для інших захворювань будь-яка роль на цей момент виглядає спекулятивною.

МАР – облігатний патоген тварин. Єдине місце, де ці збудники можуть розмножуватися, це клітини-макрофаги. Коли *МАР* виділяються у навколишнє середовище із фекаліями, молозивом або молоком, вони можуть виживати впродовж тривалого часу (до року) у ґрунті та воді. Основний шлях передачі – аліментарний (особливо, фекально-оральний), проте описані також випадки вертикальної передачі збудника (Waddell et al., 2016).

Відповідно з даними *ВОАН*, паратуберкульоз широко поширений у всьому світі. Лише Швеція та деякі штати Австралії наразі підтвердили відсутність випадків паратуберкульозу на своїх територіях (Aiello S.E., Moses M.A., 2016; Alonso B., Martínez P., 2021). Щодо Європи, то станом на 2022 рік було проведено масштабний аналіз офіційної звітності з діагностичної та профілактичної роботи за останні 24 роки та встановлено, що здебільшого *МАР* реєструвалися у країнах південної і західної Європи. У 65 % країн РТВ оголошено захворюванням, яке

підлягає реєстрації, проте лише у 19 % з них регулярно впроваджується активний моніторинг за захворюванням (Fanelli A. et al., 2022). В цьому разі, до 2017 року 57,44 % країн Європи, де реєструвався паратуберкульоз, класифікувалися як ензоотичні щодо нього (Fanelli A. et al., 2020). На території України також реєструються спорадичні випадки паратуберкульозу серед свійських жуйних тварин.

Патогенез. Сприйнятлива тварина / людина проковтує *MAR*, звідки він проникає в стінку кишківника через епітелій. Далі мікобактерії індукують захворювання шляхом стимулювання нерегульованої запальної реакції, яка підтримується неадаптивною імунною відповіддю. Там *MAR* захоплюються кишковими макрофагами і існує у формі сферопласту (без клітинної стінки) в латентному або непатогенному стані роками. Потрапляючи всередину макрофага, мікобактерія спричинює утворення ряду медіаторів запалення, в тому числі цитокінів (*TNF-α*, інтерлейкін (*IL*)-1 тощо). Вони разом із *T*-лімфоцитами спричиняють пошкодження тканин кишківника, що і спричиняє прогресуючу діарею (Rosenfeld G., Bressler B., 2010; Stevenson K., 2015).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період паратуберкульозу у тварин триває від місяців до років. Зокрема, у ВРХ він може тривати впродовж 2–5 років (описані випадки навіть до 15 років). Раніше клінічні ознаки можуть проявлятися у дрібних жуйних і верблюдових (Aiello S.E., Moses M.A., 2016). У людей тривалість інкубаційного періоду залишається невивченою, оскільки прояви захворювання неспецифічні і характеризуються лише кишковими розладами.

У тварин паратуберкульоз зазвичай проявляється спорадичними клінічними випадками у більшості видів, включаючи ВРХ та ДРХ часто вражаючи навіть молодняк.

У ВРХ основними клінічними проявами є діарея (часто із домішкою крові, слизу чи епітелію) і виснаження. Початкові симптоми можуть бути мало помітними та обмежуватися втратою маси тіла і зменшенням молочної продуктивності (McAloon C.G. et al., 2016). Спочатку діарея може бути періодичною, але протягом тижнів або місяців вона стає постійною і прогресуючою. Тенезми не виявляються. У деяких випадках може розвиватися підшкірний набряк, особливо піднижньощелепний та/або вентральний набряк, внаслідок зниження концентрації білка в плазмі. Температура тіла та апетит зазвичай в межах норми. Із прогресуванням хвороби тварини стають все більш виснаженими і зазвичай гинуть із термінальною кахексією та зневодненням (Fecteau M.E., 2018).

Хоча клінічні ознаки загалом схожі у всіх жуйних, у ДРХ можуть бути деякі відмінності, що головним чином пов'язані зі ступенем прояву діареї. Вона зустрічається рідше і є періодичною. Втрата маси тіла та непереносимість фізичних навантажень є характерними ознаками у овець і кіз. Уражені тварини, як правило, йдуть в кінці отари. У деяких дрібних жуйних спостерігається нижньощелепний набряк, а шерстяний покрив часто пошкоджений і спостерігається линька. Повідомляється, що анемія також є поширеною (Windsor P.A., 2015; Gilardoni L.R. et al., 2012; Alonso B., Martínez P., 2021). У інших видів тварин та людини клінічні ознаки потребують подальшого вивчення.

Патолого-анатомічні зміни. Трупні хронічно хворих тварин зазвичай виснажені та можуть мати залежний набряк і/або рідину в порожнинах тіла.

Характерною ознакою у ВРХ є потовщена, часто гофрована стінка кишківника (найбільш виражена в дистальному відділі тонкої кишки). У деяких випадках ураження можуть поширюватися до товстої кишки. Слизова оболонка кишківника зазвичай без виразок. Мезентеріальні та регіонарні лімфатичні вузли часто збільшені та набряклі, а субсерозні лімфатичні вузли, як правило, помітні. Ураження зазвичай відсутні або незначні у субклінічних носіїв, а іноді вони відсутні або мінімальні у клінічних випадках.

У овець уражені ділянки кишківника часто лише злегка потовщені і можуть виглядати незміненими навіть у хворих тварин. Деякі штами типу I (S) *M. avium subsp. paratuberculosis*, які переважно зустрічаються у овець, ніж у ВРХ, продукують пігмент, який забарвлює кишкові ураження у жовтий або коричнево-жовтий колір. Казеозоподібні або кальцифіковані вогнища іноді виявляють у кишківнику та пов'язаних з ними лімфатичних вузлах овець та кіз. Кози можуть мати ураження, подібні до овець, з незначним потовщенням кишкової стінки. Однак є також повідомлення про природно інфікованих кіз із серйозними дифузними кишковими ураженнями, які особливо виражені в проксимальному відділі тонкої кишки. У деяких із цих тварин відмічалось потовщення стінки кишківника з гіперемією, виразками та фібринозним ексудатом, а також фіброзні перитонеальні спайки та структури кишечника в деяких випадках (Stevenson K., 2015; Windsor P.A., 2015; Fecteau M.E., 2018).

Діагностика. Для діагностики паратуберкульозу застосовують зажиттєвий та посмертний методи. До зажиттєвих методів належать алергічний, мікроскопічний, серологічний та молекулярно-генетичний (дослідження змивів зі слизових оболонок та біологічних рідин і секретів). До посмертного – гістологічний, бактеріологічний та молекулярно-генетичний (дослідження патологічного матеріалу) методи. Ефективність застосування цих методів залежить від стадії захворювання.

Фарбування за Цилем-Нільсеном можна застосовувати для діагностики в клінічних випадках (рис. 13). Скупчення дрібних сильно кислотостійких мікроорганізмів у фекаліях вказують, що симптоми можуть бути спричинені *MAR*. Мікроорганізми також можуть бути виявлені в мазках зі слизової оболонки кишечника або поверхонь розрізів лімфатичних вузлів. У зразках від деяких інфікованих тварин мікобактерії можуть бути рідкісними або взагалі відсутніми. Бактерії фарбуються у темно-червоний колір, розміщуються по одній або невеличкими скупченнями, зернисті (нерівномірно забарвлені). Збудник не утворює спор і капсул, нерухомий, за Грамом фарбується позитивно. Серед кислотостійких бактерій паратуберкульозні мікобактерії найдрібніші, що враховують за мікроскопії препаратів. Звертають також увагу на помітний поліморфізм збудника: поряд з типовими короткими паличками знаходяться палички з розширеним кінцем, розгалужені та кокоподібні форми. Виявлення в мазках дрібних кислотостійких паличок темно-червоного кольору, розміщених характерними скупченнями на синьому фоні, є підставою для попереднього позитивного висновку (Alonso B., Martínez P., 2021).

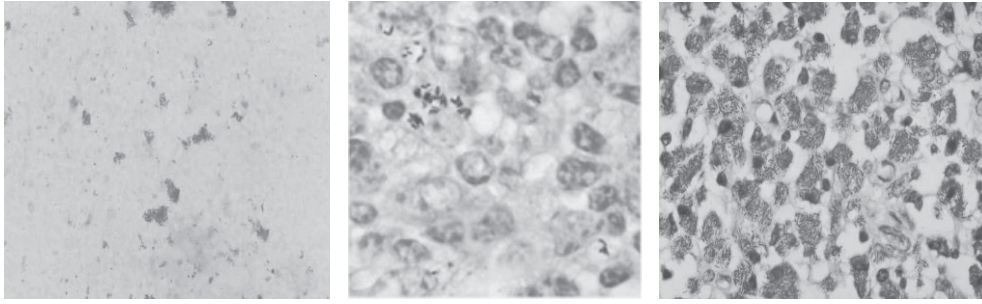


Рис. 13 – Забарвлення *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* за Циль-Нільсеном.

MAP або його нуклеїнові кислоти можна виявити в фекаліях, кишковому тракті та асоційованих лімфатичних вузлах під час розтину трупів. Зазвичай рекомендовані зразки для посіву включають клубову кишку, мезентеріальні та ілеоцекальні лімфатичні вузли та печінку, хоча мікроорганізм також може бути виявлений і в інших тканинах. Також для виявлення неблагополучних стад можна досліджувати молоко та проби із навколишнього середовища.

M. avium subsp. *paratuberculosis* може рости на ряді спеціалізованих поживних середовищ, але деякі штами, зокрема ті, що належать до типу I (S), важче виділити. Встановлено, що ряд штамів типу I і типу II ростуть на середовищах *Middlebrook 7H10* і *7H11* з мікобактином J, хоча деякі з них не ростуть на інших широко використовуваних середовищах. Тому, пропонується культивувати ці мікроорганізми на кількох середовищах. *M. avium* subsp. *paratuberculosis* розвивається повільно, і залежно від штаму та культурального середовища результати можуть бути одержані впродовж кількох тижнів або місяців.

Для культивування на живильних середовищах біологічний або патологічний матеріал подрібнюють, гомогенізують до утворення суспензії і висівають у 5–6 пробірок з одним із селективних поживних середовищ (Дюбо-Сміта, *Herrold* із яєчного жовтка з мікобактином, Модифіковане середовище *Dubos*, Левенштейна-Йенсена, Петраньяні). Основа середовища – гідролізат казеїну, інактивована нормальна сироватка крові великої рогатої худоби, аспарагін й суміш мінеральних солей. Середовище ущільнюють агаром і додають ростовий стимулюючий фактор – екстракт із сапрофітних мікобактерій. Для контролю висівають на середовище Левенштейна-Йенсена. Засіяні пробірки витримують у термостаті за $37 \pm 1^\circ\text{C}$ продовж 3–4 міс. За високої концентрації збудника у матеріалі ознаки росту з'являються через 18–20 днів, слабкій – протягом 3–4 міс. Колонії сірувато-білі, пласкі з нерівними краями, які згодом набувають горбкуватого вигляду. На середовищах без стимулятора росту паратуберкульозні мікобактерії не ростуть (Alonso B., Martínez P., 2021) (рис. 14).

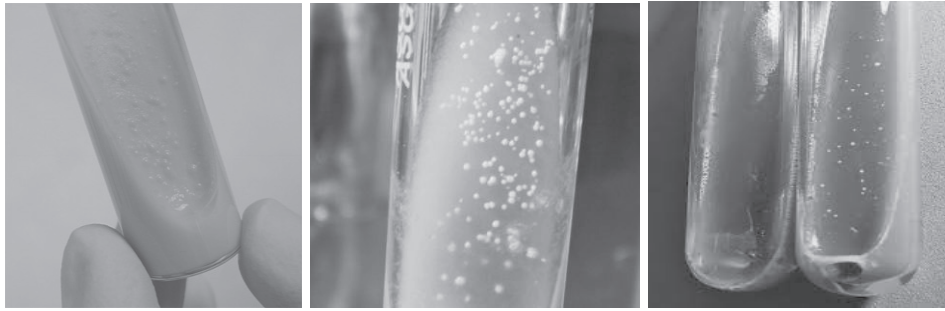


Рис. 14 – *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* на середовищі Левенштейна-Йенсена.

На поверхні рідких середовищ (Дюбо, Міддлбрука 7H9 тощо) за культивування за температури $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ з'являється тонка плівка, яка поступово потовщується та через 3–4 місяці опускається на дно пробірки, утворюючи осад у вигляді великого сірувато-білого розпушеного скупчення.

Бульйон *Middlebrook 7H9* підтримує ріст багатьох видів мікобактерій за доповнення поживними речовинами, такими як гліцерин, олеїнова кислота, альбумін і декстроза, за винятком *Mycobacterium bovis*, який інгібується гліцерином. Культури слід перевіряти впродовж 5–7 днів після інокуляції, а потім раз на тиждень впродовж 8 тижнів (Alonso B., Martínez P., 2021) (рис. 15).



Рис. 15 – Ріст мікобактерій на бульйонах Дюбо та Міддлбрука.

Виділення культури *M. avium* (підвид *paratuberculosis*) із об'єктів навколишнього середовища (грунт, підстилка, зіскрібки з годівниць та стін, вода, корми), фекалій, патологічного або біологічного матеріалу, молока, проводять шляхом посіву в 5–6 пробірок з одним із селективних поживних середовищ (Дюбо-Сміта, *Herrold* із яєчного жовтка з мікобактином, модифіковане середовище *Dubos*, Левенштейна-Йенсена, Петраньяні) в об'ємі $0,5\text{ см}^3$ відібраного матеріалу на верхню частину косяка. Нещільно закривають пробірку і розміщують її вертикально, щоб посівний матеріал рівномірно розподілився по всій довжині косяка. Засіяні пробірки інкубують у вертикальному положенні за температури $37\pm 1^{\circ}\text{C}$ продовж 2 год, після чого поміщають косяк у горизонтальне положення та інкубують 72 год за температури $37\pm 1^{\circ}\text{C}$. Після цього, пробірки повертають у вертикальне положення та культивують продовж 3–4 міс.

Для ідентифікації виділену культуру висівають на середовище із мікобактином і без нього. Збудник паратуберкульозу в перших генераціях

розмножується на живильному середовищі лише за присутності мікобактину (Alonso B. & Martínez P., 2021).

Досить ефективно зарекомендували себе методи молекулярно-генетичних досліджень, особливо ПЛР та петлева ізотермічна ампліфікація (*Loop mediated isothermal amplification, LAMP*). Спеціалізовані генетичні методи, такі як електрофорез в імпульсному полі, корисні для епідеміологічних досліджень і дозволяють розрізняти штами типів I та II (Beinhauerova M. et al., 2021).

Наразі розроблено ряд ДНК-зондів, які дозволяють виявляти *MAP* у діагностичних зразках і швидко ідентифікувати бактеріальні ізоляти. Вони використовуються для диференціації *MAP* від інших мікобактерій (Vary P.H. et al., 1990).

McFadden зі співавторами ще у 1987 році ідентифікували послідовність, названу *IS900*, яка є специфічною для *MAP*. З часом були секвовані нові послідовності ДНК, які вважаються унікальними для цього патогену (*ISMav2*, *f57* та *ISMap02*), що дозволяє ідентифікувати його методом ПЛР (Arteche-Villasol N. et al., 2021). Наразі комерційно доступні ПЛР набори у реальному часі для виявлення *MAP* у різних зразках (кров, молоко, фекалії, тканини та зразки із навколишнього середовища). Цей метод є швидким, однак на його ефективність сильно впливає якість проведення пробопідготовки. Таким чином, метод екстракції, який забезпечує високоякісний зразок ДНК, є критичним для використання ПЛР у реальному часі (Alonso B., Martínez P., 2021).

Внутрішньошкірна проба із туберкуліном на основі очищених білків *M. avium subsp. paratuberculosis* або *M. avium* дозволяє виявляти реакції гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), однак цей тест є недостатньо чутливим і часто виникають неспецифічні реакції.

Розроблено метод Гама-інтерферон тесту, що базується на вивільненні гама-інтерферону (*IFN-γ*) із сенсibilізованих лімфоцитів впродовж 18–36-год інкубаційного періоду зі специфічним антигеном (пташиний або бичачий туберкулін *PPD*). Кількісне визначення бовісного *IFN-γ* здійснюється за допомогою сендвіч-систем ІФА, у яких застосовуються два моноклональних антитіла до бовісного *IFN-γ*. Проте, оскільки комерційні набори ІФА були розроблені для визначення бовісного *IFN-γ* за діагностики туберкульозу ВРХ, одержані результати тяжко інтерпретувати щодо паратуберкульозу. Так, у ВРХ специфічність такого тесту коливається від 67% до 94%, а чутливість – від 13% до 85%, залежно від критеріїв інтерпретації (Alonso B., Martínez P., 2021). Наразі комерційно доступні тест-системи ІФА для кількісного виявлення *IFN-γ* у плазмі великої рогатої худоби, овець і кіз.

Серологічні методи досліджень можуть бути корисними для скринінгової діагностики та для підтвердження діагнозу у тварин із клінічними ознаками. Так, доступні імуноферментні тест-системи (ІФА, *ELISA*), що є більш чутливими і дозволяють ефективніше виявляти субклінічно інфікованих тварин. У той же час, реакція зв'язування комплементу (РЗК, *CFT*) та реакція імунодифузії в агаровому гелі (РІД, *AGID*) є досить ефективними для ідентифікації клінічних випадків захворювання (Gilardoni L. R. et al., 2012; Jain M. et al., 2021; Jurado-Martos F. et al., 2023).

Однак, не дивлячись на значну кількість доступних методів серологічної діагностики, вона ускладнена через те, що титри антитіл у інфікованих тварин розвиваються досить повільно: зазвичай вони з'являються у сироватці через 10–17 місяців після зараження, але може знадобитися і більше часу (Gilardoni L. R. et al., 2012; Aiello S.E., Moses M. A., 2016).

Диференційна діагностика. В першу чергу за постановки діагнозу на паратуберкульоз слід виключити *туберкульоз, аліментарні ентерити, гельмінтози, кокцидіоз і недостатність міді*. Туберкульоз виключають алергічним дослідженням і біопробою. Крім того, туберкульоз кишечника характеризується здебільшого виразковими ураженнями кишкової стінки й утворенням у брижових лімфатичних вузлах вогнищ із сирнистим або обвапнованим вмістом, оточених грануляційною тканиною з епітеліоїдних, лімфоїдних і гігантських клітин. Мікроскопією мазків за методом Циля-Нільсена у вмісті вогнища виявляють поодинокі червоні палички. Гельмінтози (стронгілоїдоз і кокцидіоз) диференціюють копрологічним дослідженням. Крім того, враховують, що стронгілоїдозом хворіють здебільшого молоді тварини і можливе одночасне перехворювання паратуберкульозом і стронгілоїдозом; для кокцидіозу притаманний кривавий пронос, хвороба триває від двох до семи діб, сприйнятливі телята у віці до двох років. Для виключення аліментарних ентеритів враховують результати даних анамнезу і симптоматичного лікування, також відсутність проліфератів з епітеліоїдних клітин у стінці кишки і лімфатичних вузлах. За недостатності міді відмічають випадіння волосу навколо очей і некоординованість рухів унаслідок атаксії. Симптоми недостатності міді зникають після введення в раціон солей цього мікроелементу (Carvalho I. A. et al., 2012).

Лікування. Як для людей, так і тварин не розроблено специфічних препаратів та універсальних схем лікування. Хворих тварин вилучають зі стада, а для людей терапія здебільшого є симптоматичною. Пацієнтам призначають відповідну дієту; протизапальні засоби (преднізолон п/о 40–60 мг/добу або в/в гідрокортизон 300 мг/добу, або сульфасалазин п/о 4 г/добу); антибіотики (у випадку наявності перианальних змін – метронідазол, ципрофлоксацин; за ХК помірної активності – можливе застосування рифаксиміну); анальгетики (метамізол або опіоїди з низьким впливом на моторику ШКТ); антидіарейні ЛЗ (діфеноксилат з атропіном 2,5–5 мг 2–3 рази на добу або лоперамід 2–6 мг за потреби).

Специфічна профілактика. Розроблено ряд вакцин для жуйних тварин, однак вони використовуються лише у дуже чітко визначених ситуаціях і під суворим регуляторним контролем лише у деяких країнах, оскільки вакцинація може перешкоджати програмам ліквідації, які базуються на виявленні та подальшому вилученні інфікованих тварин (тяжко диференціювати інфікованих тварин від вакцинованих) (de Silva K., 2021). Враховуючи вищезазначене, в Україні вакцинація від паратуберкульозу тварин не проводиться. Для людей вакцини для профілактики хвороби Крона не застосовуються.

Профілактика. Заходи боротьби включають дотримання санітарних норм та адміністративний контроль, що полягає у постійних моніторингових дослідженнях та усунення зі стада інфікованих тварин.

У стадах, уражених паратуберкульозом, телята, козенята або ягнята повинні народжуватися у спеціально підготовлених прибраних приміщеннях та утримуватися окремо від дорослих принаймні до однорічного віку. Перед згодовуванням молодняку молозива його необхідно пастеризувати впродовж однієї год за температури 56–59°C. Такий підхід значно зменшує ймовірність передачі збудника цій найбільш вразливій групі тварин. Крім того, необхідно проводити постійні прибирання у місцях утримання тварин для запобігання потрапляння фекалій у ємності із водою та їжею.

Згідно з даними спеціальної літератури здебільшого для дезінфекції й знищення представників комплексу *MAR* є гідроксид натрію, діоксид хлору, етиленоксид, 0,35 % розчин надोцтової кислоти та ортофталевий альдегід (Juste R. A. & Perez V., 2011; Alonso B. & Martínez P., 2021).

Інфекції пов'язані з *M. genavense*

Mycobacterium genavense є умовно-патогенною нетуберкульозною мікобактерією (*NTM*), вперше описана Böttger E.C. et al. у 1992 році у пацієнта, інфікованого вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Цю повільно зростаючу мікобактерію було виділено у водопровідній воді, а також у диких і домашніх тварин (птахів, кролів, котів, тхорів, змій тощо) (Ludwig E. et al., 2009; Ullmann L.S. et al., 2016; De Lorenzi G. et al., 2018; Schmitz A. et al., 2018). Було також показано, що остання колонізує шлунково-кишковий тракт здорових людей (Dumonceau J.M. et al., 1995).

Патогенез інфекції *M. genavense* до цього часу невідомий, ймовірно, через відсутність тваринної моделі інфекції та інфікованих пацієнтів. На думку більшості авторів, передача збудника людині відбувається після перорального прийому всередину із зараженою водою або близького контакту з інфікованими тваринами. Збудник було виділено з нестерильних ділянок, таких як виділення легень або шлункова рідина, і важко оцінити, особливо у імунокомпетентних пацієнтів, коли *M. genavense* слід вважати колонізаційним а коли інфекційним.

Ця мікобактерія здебільшого інфікує пацієнтів з ослабленим імунітетом, особливо з ВІЛ-інфекцією, і може бути причиною 3,9%–12,8% нетуберкульозних мікобактеріальних (*NTM*) інфекцій у деяких когортах людей, які живуть з ВІЛ (*PLWH*), з поганим прогнозом (Pechère M. et al., 1995; Tortoli E. et al., 1998). Починаючи з часу запровадження антиретровірусної терапії (АРТ), інфекцію *M. genavense* рідше виявляють у *PLWH*.

Збудник також був описаний у пацієнтів з ослабленим імунітетом без ВІЛ, особливо у реципієнтів після трансплантації органів (*SOT*), пацієнтів, які отримували імуносупресивну терапію за аутоімунних захворювань, пацієнтів, які отримали аlogenну трансплантацію стовбурових клітин, пацієнтів із лімфопроліферативними злоякісними новоутвореннями та пацієнтів із первинними імунодефіцитами (Charles P. et al., 2011; Coelho R. et al., 2017; Mahmood M. et al., 2018; Gonzalez-Granado L.I. et al., 2019).

Незалежно від імунодефіциту, симптоми інфекцій, спричинених *M. genavense*, схожі на ті, що спричинені комплексом *Mycobacterium avium* (більш у животі, ураження легень, діарея, лімфаденопатія, гарячка, панцитопенія та гепатоспленомегалія) (Pechère M. et al., 1995; Tortoli E. et al., 1998; Lange C. et al.,

2022). Цей організм важко культивувати через його повільний ріст у рідкому середовищі та неспроможність рости в твердому середовищі. Остаточна ідентифікація вимагає переважно молекулярних методів або, у рідкісних випадках, матричної лазерної десорбції/іонізації – часпролітної мас-спектрометрії (Böttger E.C., 1994; Leclerc M.C. et al., 2000; Charles P. et al., 2011; Girard V. et al., 2016).

Тяжкі дисеміновані інфекції у пацієнтів зі СНІДом, саркоїдозом, трансплантацією та тимектомією, з ослабленим імунітетом спостерігалися переважно в Європі, Північній Америці, Австралії та на Тайвані. Вони почастишали у ВІЛ-інфікованих пацієнтів до впровадження *НААРТ*.

Цей вид може бути збудником захворювання частіше, ніж передбачається. Для росту культури йому потрібен мікобактин, постійна *pH* 6,0 та інкубація до 8 тижнів, умови, які зазвичай не виконуються в звичайній лабораторії. Існують підозри, що домашні птахи (які часто заражаються *M. genavense*) і, іноді, домашні тварини та тварини зоопарків (собаки, тхори, кролі, коти, мавпи) можуть бути джерелом інфікування для людини, але останнє не є доведеним фактом (Bauerfeind R. et al., 2015; Baldolli A. et al., 2022).

МЕЛІОЇДОЗ

(BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI ІНФЕКЦІЇ)

Меліоїдоз – це інфекційне захворювання тварин і людини, яке реєструється в тропічних і субтропічних зонах, найбільш поширене в Південно-Східній Азії (В'єтнам, Камбоджа, Лаос, Таїланд, Малайзія) і північній Австралії. Це сапроноз (можливо, сапрозооноз), а не типовий зооноз і включає широкий спектр гострих і хронічних місцевих і системних проявів, наприклад, абсцеси в різних органах, пневмонію, некротичні ураження шлунково-кишкового тракту, менінгоенцефаліт і септицемію.

Історична довідка. У 1911–1912 роках патологоанатом Whitmore разом з колегою Krishnaswami вперше описав меліоїдоз у Рангуні (сучасна М'янма), тому захворювання також відоме як хвороба Вітмора (Whitmore A., Krishnaswami C. S., 1912). Меліоїдоз (також відомий як “в'єтнамська бомба уповільненої дії”) отримав широку увагу після війни у В'єтнамі. Під час війни, коли американські гелікоптери висаджували війська по всьому В'єтнаму, їх лопаті піднімали бруд, наражаючи солдатів і пілотів на вдихання прихованих патогенів з ґрунту. Незвичайна здатність збудника формувати латентну інфекцію після зараження та спричиняти смертельну хворобу через багато років породила прізвисько “в'єтнамська бомба уповільненої дії” (Pearson T. et al., 2009; Baker A. et al., 2013).

В ендемічних районах меліоїдоз є важливою причиною захворювань і смерті людей і тварин. За межами цих регіонів хворобу виявляли у мандрівників, іммігрантів та імпортованих тварин. Вважається, що в 1975 році з завезеною пандою занесли збудника меліоїдозу до Паризького зоопарку, де він спричинив важкий перебіг хвороби. Епідемія поширилася на інші зоопарки в Парижі та Мюлузі, а також на кінні клуби в усій Франції. Меліоїдоз знищив деякі популяції тварин у зоопарках і спричинив щонайменше дві людські смерті. Повідомлялося про меліоїдоз у трьох домашніх ігуан у США та Чеській Республіці, які проживали в неендемічному регіоні більше року. Додаткове занепокоєння щодо *B. pseudomallei* пов'язане з тим, що збудник може бути використаний як потенційна біологічна зброя (CFSPH, 2016).

Схоже, що *B. pseudomallei* походить з Австралії, і розповсюдження в Південно-Східній Азії, ймовірно, відбулося протягом нещодавнього льодовикового періоду на території, яка зараз є Малайським архіпелагом (Pearson T. et al., 2009). Нові дані підтверджують гіпотезу антропогенного розповсюдження, яка передбачає, що на поширення збудника вплинула міграція людини. Статистичний аналіз мультилокусного типування послідовностей (MLST) ізолятів з окремих островів у Торресовій протоці демонструє не випадкову локалізацію типів послідовностей (ST). Ця інформація свідчить про специфічну локалізацію ST *B. pseudomallei* за біогеографічними нішами, а не за випадковим розповсюдженням (Baker A. et al., 2013).

Етіологія. Збудником захворювання є *Burkholderia pseudomallei*. Це рухлива, неферментативна, факультативно внутрішньоклітинна грамнегативна паличка, яка здатна проникати в епітеліальні та фагоцитарні клітини та

розмножуватися в них. До найважливіших факторів вірулентності належать системи виділення білка III (генний кластер *Bsa*, апарат секреції *Burkholderia*) і VI типу, а також полісахаридна капсула (глікокалікс) (Cheng A.C., Currie B.J., 2005). Збудник класифікується як патоген 3 групи небезпеки (CDC, 2017).

B. pseudomallei належить до флори ґрунту та поверхневих вод між 20° південної та 20° північної широти (Південно-Східна Азія, Бразилія, Центральна та Південна Америка, Західна та Східна Африка), здатна виживати місяцями в цих регіонах і може бути ізольованою зі ставків, боліт, річок, рисових полів і продуктів. Оптимальними є низинні рівнини в умовах підвищеної вологості клімату. Інфекції спостерігаються у свиней (В'єтнам), коней, овець (Австралія), кіз, великої рогатої худоби, гризунів, кішок та приблизно ще 200 видів інших тварин. Нечасто інфекції також реєструються серед птахів і рептилій. Нещодавно у Франції та Іспанії повідомлялося про зараження коней, мавп та інших видів тварин, імпортованих із неблагополучних територій.

Меліоїдоз здебільшого зустрічається як спорадичне, і нечасто, як групове захворювання. Відзначається чисельне зростання випадків після сильних дощів. До групи ризику входять мандрівники в ендемічних районах і ті люди, які зазнали впливу цунамі. Кілька сотень випадків явного меліоїдозу були зареєстровані у французьких і американських солдатів під час воєн у В'єтнамі. Більше того, здається, що кілька ветеранів війни США з латентними інфекціями захворіли явним меліоїдозом як опортуністичною інфекцією через роки після повернення з неблагополучних територій. Як вже зазначалось, *B. pseudomallei* може бути використана як потенційна біологічна зброя (Bauerfeind R. et al., 2015).

B. pseudomallei може виживати місяцями або роками в забрудненому ґрунті та воді. Цей збудник залишався життєздатним у тричі дистильованій воді за 25°C протягом 16 років. В лабораторних умовах він може вижити у воді кімнатної температури протягом 8 тижнів, у каламутній воді – до 7 місяців, у ґрунті – до 30 місяців, а в ґрунті з вмістом води менше 10% – до 70 днів. *B. pseudomallei* є кислотостійким і був виділений з водних джерел з *pH* від 2 до 9 (з задовільним виживанням в лабораторії за $pH \geq 4$). Також повідомлялося, що останній залишається життєздатним до місяця у воді з концентрацією солі до 0,4%, з незначними втратами кількості культивованих клітин, а також зберігати життєздатність протягом щонайменше 4 тижнів у 4% розчині солі, хоча кількість життєздатних організмів значно зменшується за такої концентрації. *B. pseudomallei* здатний існувати в навколишньому середовищі в життєздатному, але некультивованому стані. Хоча ці організми не можна культивувати, такі варіанти збудника все одно можуть спричинити захворювання. *B. pseudomallei* також можуть проникати в клітини деяких найпростіших або мікоризного гриба *Gigaspora decipiens*, що допомагає збуднику пережити екологічні стреси (CFSPH, 2016).

B. pseudomallei чутливий до багатьох дезінфікуючих засобів, включаючи 1% гіпохлорит натрію, 70% етанол, глутаровий альдегід, формальдегід, надоцтові кислоти, Віркон®. Збудник може залишатись життєздатним протягом деякого

часу у 0,3% хлоргексидині, і навіть один із спалахів був пов'язаний із забрудненням контейнеру з комерційним миючим засобом для рук. Дезінфікуючі засоби не можуть повністю усунути цей збудник з питної води, особливо якщо він знаходиться всередині найпростіших або в біоплівках. Хлорування води зменшує кількість *B. pseudomallei* у ній, але незначна кількість бактерій навіть була виділена з води що містила до 1000 ppm вільного хлору. *B. pseudomallei* інактивується під дією сонячного світла. Збудник можна вбити вологим теплом за температури 121°C (249°F) протягом 15 хвилин або сухого тепла 160–170°C (320–338°F) протягом щонайменше однієї години (CFSPH, 2016).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. *Burkholderia pseudomallei* переважно зустрічається в забрудненій воді та ґрунті. Це хвороба переважно тропічного клімату. Меліоїдоз переважно реєструється в деяких частинах Азії (наприклад, Південно-Східна Азія, Південна Азія, Китай, Сінгапур, Тайвань) та на півночі Австралії. Однак, локальні випадки захворювання у тварин або людей, або організмів у навколишньому середовищі, були задокументовані в багатьох інших регіонах, включаючи Близький Схід, Південну та Центральну Америку, Африку, на островах, таких як Філіппіни, Пуерто-Ріко, Карибський басейн, Нова Каледонія, Мадагаскар і Маврикій. Меліоїдоз є ендемічним приблизно в 46 країнах і є потенційно ендемічним ще в 33 країнах, але не повідомляють про автохтонні випадки (Limmathurotsakul D. et al., 2016; Almog Y. et al., 2016). Хоча Таїланд і Австралія мають найвищі зареєстровані показники меліоїдозу в усьому світі, справжня захворюваність в масштабах континентів невідома, оскільки більшість випадків інфікування, ймовірно, відбувається в тропічній сільській місцевості, без ресурсів для адекватної діагностики випадків (Smith S. et al., 2018). Поточні оцінки, засновані на моделюванні, показують, що 165 000 випадків меліоїдозу призводять до 89 000 смертей у всьому світі на рік (Limmathurotsakul D. et al., 2016).

Рідкісні випадки меліоїдозу були зареєстровані в США і Мексиці у людей, які не виїжджали за межі цього регіону. Нині дослідження проб навколишнього середовища не виявили *B. pseudomallei* в Північній Америці, і не виключено, що ці особи зазнали впливу невідомого, імпортованого джерела збудника. Випадки захворювання трьох ігуан у США та Чеській Республіці були пов'язані з хронічними інфекціями у тварин, найімовірніше імпортованими з Латинської Америки. Відбір проб ґрунту у Франції дозволив виявити *B. pseudomallei* в декількох місцях після спалаху в 1970-х роках, але чи існує він там досі неясно (Cheng A.C., Currie B.J., 2005; CFSPH, 2016).

Захворювання значно недодіагностується в усьому світі, головним чином через відсутність діагностичних лабораторій що обслуговують малозабезпечене сільське населення, яке піддається найбільшому ризику інфікування. Крім того, у багатьох ендемічних регіонах спостерігається недостатня поінформованість лікарів і лабораторного персоналу про хворобу в ендемічних регіонах (Cheng A.C., Currie B.J., 2005; CDC, 2017).

Меліоїдоз може виникати в людей у вигляді спорадичних випадків або спалахів у ендемічних регіонах. Кількість випадків зазвичай збільшується після

сильних дощів або повеней. Хоча ця хвороба найбільш поширена в тропічних і субтропічних регіонах, повідомлялося і про випадки захворювання в посушливих регіонах після повеней. Деякі спалахи були пов'язані із забрудненими джерелами питної води, а іноді з незвичними джерелами, такими як контейнер із забрудненим миючим засобом для рук. Поодинокі випадки трапляються за межами ендемічних районів серед іммігрантів та мандрівників. Більшість захворювань у людей проявляються незабаром після зараження; однак *B. pseudomallei* може персистувати в організмі безсимптомно й спричинити захворювання пізніше, як правило, коли якийсь інший стан призводить до виснаження організму або імунодепресії. В спеціальній літературі описане одне дослідження, проведене в Австралії, яке показало, що <4% розпізнаних випадків потенційно є наслідком реактивації латентних уражень. Повідомлялося, що захворюваність на меліоїдоз досягає піку у віці від 40 до 60 років серед дорослих у Таїланді. Хоча здорові люди можуть захворіти на меліоїдоз, основними факторами ризику є діабет, захворювання печінки, нирок, таласемія, рак або інші хвороби, що пригнічують імунітет. Випадки захворювання трапляються і в раніше здорових людей. На дітей припадає 5–15% випадків меліоїдозу в Австралії, і в більшості випадків вони не мали жодних факторів ризику. Показники серопозитивності широко варіюють в ендемічних регіонах, в той час як > 50% населення в деяких частинах Таїланду мали антитіла до збудника. В одному дослідженні повідомлялося, що антитіла до *B. pseudomallei* були виявлені у <10% людей з високим ризиком інфікування в Австралії. Наразі незрозуміло, який відсоток серопозитивних людей без прояву клінічних ознак можуть бути носіями цього мікроорганізму. Колонізація без захворювання наразі вважається малоімовірною, хоча є повідомлення про те, що вона може мати місце.

На тяжкість перебігу меліоїдозу впливають такі фактори, як імунітет господаря, форма захворювання, доза збудника і, можливо, стан організму. Наприклад, гострий гнійний паротит або локалізоване шкірне захворювання у дітей зазвичай має хороший прогноз. І навпаки, септичний шок швидко призводить до летальних наслідків без лікування і має високий ризик смерті навіть за умов належного догляду. Рівень смертності від меліоїдозу знизився в останні роки в деяких регіонах, найімовірніше, завдяки покращенню розпізнавання та лікування. Останні оцінки загальної смертності для всіх пацієнтів коливаються від приблизно 10% в Австралії до 40% в Таїланді, і можуть бути вищими в інших регіонах, де доступна лише обмежена медична допомога. Австралія повідомляє, що нині смертельні випадки у пацієнтів без відомих факторів ризику меліоїдозу, за умов своєчасного розпізнавання стану захворювання, успішно лікуються. За результатами одного великого дослідження, проведеного в Австралії, рівень летальності коливався від 4% у пацієнтів без септичного шоку до 50% у пацієнтів з септичним шоком. Випадки перебігу у немовлят також можуть бути важкими. В одному з оглядів повідомлялося, що рівень смертності за неонатального меліоїдозу становив 73% (Limmathurotsakul D. et al., 2010; CFSPH, 2016; Hinjoy S. et al., 2018; Dance D.A.,

Limmathurotsakul D., 2018; Gassiep I. et al., 2020).

Крім людей, здебільшого хворіють кози, вівці та свині. Крім того, можуть інфікуватись велика рогата худоба, коні, собаки, коти, гризуни та інші тварини.

Тварини і люди зазвичай заражаються збудником меліюдозу після контакту з навколишнім середовищем. *B. pseudomallei* – це сапрофіт, який зустрічається в ґрунті та воді в ендемічних районах. Його екологічні ніші все ще не до кінця вивчені. Хоча цей організм особливо поширений у вологих ґрунтах, він також може тривалий час виживати в періодично зрошуваних ґрунтах. Повідомлялося, що він поширений у садовому ґрунті в деяких регіонах. Іноді з'являються повідомлення про його виділення в посушливих місцевостях після повеней, де до цього не було жодних доказів його присутності до цієї події.

Сприйнятливість до меліюдозу може відрізнятися між видами та окремими тваринами. Навіть за незначного імунодефіциту виникає захворювання у собак і котів. Свині, як правило, більш стійкіші до прояву клінічних ознак, ніж вівці та кози, а випадки зараження великої рогатої худоби реєструються нечасто. В спеціальній літературі повідомлялося, що серед тварин зоопарку орангутанги (*Pongo pygmaeus*) виявилися надзвичайно сприйнятливими, причому випадки зазвичай переростали в септицемію і закінчувалися смертю протягом тижня. Хоча меліюдоз не є проблемою для морських ссавців у дикій природі, спалах захворювання стався серед морських ссавців в океанаріумі Гонконгу після того, як сильні літні дощі змили ґрунт у воду для тварин. Рівень смертності залежить від місця ураження, серед тварин він найбільш високий у овець. Обширні абсцеси та ураження життєво важливих органів можуть призвести до летальних наслідків. За виникнення септицемії тварини здебільшого гинуть, проте у тварин вона зустрічається не так часто як серед людей. Переважно випадки септицемії спостерігаються у молодих тварин.

B. pseudomallei може потрапляти в організм під час ковтання, через вдихання контамінованого ним повітря або через рани та садна. Тварини і люди можуть стати хронічно інфікованими, з проявом клінічних ознак або без їх прояву. Інфіковані тварини можуть виділяти цей збудник з рановим ексудатом, носовими виділеннями, молоком, калом та сечею. Трансплацентарна передача передача була задокументована у кількох видів тварин (кішки, кози, свині та павукоподібні мавпи). Нозокоміальна передача була зареєстрована у котів у ветеринарних лікарнях, можливо, через забруднення багатодозового розчину для ін'єкцій. Комахи не відіграють значної ролі в передачі інфекції, хоча *B. pseudomallei* може передаватися комарами (*Aedes aegypti*) та щурячими блохами (*Xenopsylla cheopsis*) у лабораторних експериментах. В спеціальній літературі є повідомлення про зоонозну передачу, часто після механічного ураження шкіри інфікованими тваринами. Збудник може передаватись через м'ясо і молоко. Однак більшість людей заражаються безпосередньо з навколишнього середовища. Це відбувається у багатьох випадках через рани на шкірі, але люди також можуть заразитися *B. pseudomallei* під час ковтання (наприклад, забрудненої, нехлорованої води) або вдихання. Вдихання збудника може бути особливо поширеним під час періодів сильних дощів і сильного вітру, або під

час контакту з ґрунтом від штучної турбулентності (наприклад, вітру, що створюється лопатями гелікоптерів). Передача від людини до людини описується нечасто, і, як правило, відбувається між членами сім'ї, які перебували в тісному контакті через, наприклад, догляд за пацієнтом. Можлива передача статевим шляхом, але вона рідкісна. Немовлята, можуть бути інфіковані через людське молоко, і передача збудника може також відбуватися внутрішньоутробно (трансплацентарно) (CFSPH, 2016; Dance D.A., Limmathurotsakul D., 2018).

Природні інфекції у людей і тварин виникають внаслідок контакту зі збудником через пошкоджену шкіру, вдихання або проковтування *B. pseudomallei*. Деякі умови навколишнього середовища, такі як тропічні шторми, та специфічні професії (наприклад, вирощування рису), підвищують ризик контакту з патогеном. Інфіковані тварини можуть виділяти збудник через ранові екsudати та інші шляхи, зокрема збудник виділяється з носовими виділеннями, молоком, фекаліями та сечею. Нечасто повідомляється про передачу інфекції від людини до людини. Можливе зараження під час контакту з тваринами, після споживання м'яса чи молока. Зареєстровані випадки зараження лабораторних працівників під час роботи із збудником. Отже, люди заражаються збудником цієї хвороби через забруднення потертостей, ран і подряпин шкіри ґрунтом, забрудненою питною або поверхневою водою, а також через розпилення цих фомітів. Вхідними воротами для збудника є пошкоджена шкіра, слизові рота і дихальні шляхи (Bauerfeind R. et al., 2015; Dance D.A., Limmathurotsakul D., 2018; Bedi J.S. et al., 2022).

Багато наземних і водних ссавців, а також сумчасті, птахи, рептилії та риба, можуть хворіти на меліоїдоз. Кози, вівці та свині є найбільш часто зараженими видами тварин в Австралії; тяжкий перебіг захворювання спостерігали у овець та кіз. Випадки меліоїдозу також були зареєстровані у інших видів тварин, включаючи собак, котів, велику рогату худобу, буйволів, верблюдів, альпак, коней, мулів, бізонів (*Bison bison*), зебр, (*Equus burchelli*), оленів, кенгуру, валлабі, коал, борсуків (*Arctonyx collaris*), великих котячих (наприклад, гепардів, *Acinonyx jubatus*, і суматранських котів, *Prionailurus planiceps*), різних нелюдиноподібних приматів, морських ссавців, які утримуються в неволі, крокодилів, змій, ігуан та тропічної риби. Цю хворобу спостерігали у деяких видів птахів, в тому числі птахів-пситтацинів, пінгвінів, курей. Захворювання реєстрували також у пацюків (CFSPH, 2016; Dance D.A., Limmathurotsakul D., 2018).

Патогенез. Щоб успішно вторгнутися в організм людини, *B. pseudomallei* у своєму резервуарі навколишнього середовища повинен прикріпитися до епітеліальних клітин і макрофагів і проникнути в них. Пілі типу 4, ймовірно, також відіграють певну роль у тропності та вірулентності *B. pseudomallei*. Прикріплення до епітеліальних клітин глотки людини здійснюється через тонкий полісахаридний шар навколо бактерій, який зв'язується з рецепторним комплексом асіалогангліозиду *aGM1-aGM2*. Це прикріплення вважається одним із початкових кроків у патогенезі колонізації епітеліальних клітин глотки та

подальшої інфекції дихальних шляхів. Було описано три білки-транслокатори: білки інвазії *Burkholderia (Bip) BipB*, *-C* і *-D*. Зокрема, мутації *bipB* і *bipD* можуть призвести до порушення перенесення ефекторних білків, зниження внутрішньоклітинної реплікації, зниження утворення багатоядерних гігантських клітин (*MNGC*) і індукції апоптозу інфікованих макрофагів. Схоже, що *BipC* впливає на адгезію, інвазію, утворення актину, пов'язане з рухливістю і, отже, на міжклітинне та внутрішньоклітинне поширення, лізис ендосомальної мембрани і, таким чином, вихід з ендосоми, і, нарешті, пряму цитотоксичність макрофагів. Потрапляючи у внутрішньоклітинне середовище, *B. pseudomallei* здатний виживати всередині ендосоми завдяки виробленню інгібітора протеази, екотину. Потім збудник виходить з первинної ендосоми через *T3SS*, реплікується в цитозолі та локалізується в ядрах інфікованих клітин, що свідчить про місце потенційного внутрішньоклітинного персистування. *B. pseudomallei* розмножується у фагоцитах часто без активації бактерицидної відповіді. Коли відбувається злиття лізосом, проліферовані бактерії, що вижили, переповнюють фагоцит. Для реплікації в цитозолі *B. pseudomallei* активізує шляхи біосинтезу пурину, гістидину, жирних кислот і амінокислот. Активні кисневі проміжні продукти відіграють важливу роль у контролі внутрішньоклітинної реплікації. *B. pseudomallei* пригнічує експресію індукцибельної синтази оксиду азоту (*iNOS*), активуючи експресію двох негативних регуляторів, супресора передачі сигналів цитокінів 3 (*SOCS3*) і білка, що містить гомологію 2 цитокінів *Src (CIS)*. У цитоплазмі клітини-господаря *B. pseudomallei* індукує полімеризацію актину останнього, і мікроорганізм поширюється на сусідні клітини за допомогою рухливості, опосередкованої актином або джгутиком (*fla2*). Особливістю *B. pseudomallei* та споріднених видів є здатність стимулювати злиття клітин-господарів, що, як вважають, частково пов'язане з їхнім фенотипом полімеризації актину. Результатом злиття клітин є утворення *MNGC*. Теоретичним обґрунтуванням цієї особливості є сприяння локалізованому поширенню та виходу з імунної системи. Ці гігантські клітини були виявлені в інфікованих тканинах. Інактивація *T6SS* запобігає утворенню *MNGC* і призводить до порушення вірулентності та міжклітинного поширення. Декілька інших факторів вірулентності виявляються важливими для успішного утворення *MNGC*, включаючи експресію гена *lfpA* та функціонального *T3SS-3*, в цьому разі мутанти *T3SS-3* демонструють уповільнене утворення *MNGC*. Подальші дослідження показали, що ефекторний білок *T3SS-3 BipB* і сигма-фактор *RpoS* беруть участь у формуванні *MNGC*. Вторинне поширення збудника відбувається переважно з первинного вогнища інфекції. Респіраторний меліоїдоз є поширеною початковою формою інфекції, яка часто передуює бактеріємічному поширенню на різні ділянки, такі як передміхурова залоза, печінка та іноді центральна нервова система (ЦНС). *B. pseudomallei* виробляє капсульний полісахарид (*CPS*). Гени, задіяні у виробництві *CPS*, демонструють значну гомологію послідовності з тими генами, які продукують капсулу у *Haemophilus influenzae* та *Neisseria meningitidis*. *B. pseudomallei CPS* порушує опсонізацію,

знижує ефективність комплементу, і тому є антифагоцитарним і забезпечує персистування збудника в крові, що призводить до збільшення здатності інфікувати кінцеві органи. *B. pseudomallei* має складний геном із високою швидкістю горизонтального перенесення генів. Істотні варіації між геномами, ймовірно, сприяють диференційній вірулентності, яка часто визначається географічно (Gassier I. et al., 2020).

Клінічні прояви. Інкубаційний період за цієї хвороби коливається від кількох днів до кількох місяців, або навіть років. Хвороба може бути гострою, хронічною або латентною за перебігом. Зазвичай, у більшості імунокомпетентних людей інфекція призводить до субклінічного перебігу захворювання. Інфекція часто виявляється лише за допомогою серологічних досліджень або аномальних рутинних рентгенограм грудної клітки. Основними факторами ризику є цукровий діабет, ниркова недостатність, алкоголізм.

Клінічний перебіг має декілька форм (переважно підгостра та хронічна). Інкубаційний період за гострої форми, ймовірно, становить від 2 до 14 днів, але може розтягнутися на кілька місяців і навіть років. Гострий шкірний меліоїдоз проявляється у вигляді поодиноких або численних болючих вузликів або абсцесів з лімфангітом і лімфаденопатією, гарячкою і нездужанням, яке може швидко прогресувати до септицемії. Гостра легенева форма варіює за ступенем тяжкості прояву від легкого бронхіту до блискавичної часткової некротичної бронхопневмонії з різкою гарячкою, головним болем, анорексією та міалгією, задишкою, тахіпноє, продуктивним кашлем та плевральним випотом. Реєструється кавітація, яка нагадує туберкульоз. Може знадобитися механічна вентиляція. Легеневий меліоїдоз варіює за ступенем тяжкості від легкої гострої або підгострої пневмонії до респіраторного дистресу з переважним септичним шоком. Загальні симптоми включають гарячку, кашель, плевритичний біль у грудях і, в деяких випадках, кровохаркання. Однак пацієнти з пневмонією як компонентом септицемії часто мають незначний кашель або плевральний біль, хоча в них проявляється гарячка й вони важко хворіють. Гостра септицемія внаслідок гематогенного поширення може швидко перейти в шкірну або легеневу форми. На додаток до згаданих симптомів може проявлятися гепатоспленомегалія, діарея або менінгоенцефаліт. Шкіра може виглядати ціанотичною з гнійничковими ураженнями на руках, тулубі та кінцівках. Через кілька днів настає шок і смерть.

Хронічний легеневий меліоїдоз може загострюватися і нагадувати туберкульоз, з втратою маси тіла, гарячкою, нічним потовиділенням, продуктивним кашлем з кров'ю, нічною пітливістю та продуктивним кашлем, іноді з кров'янистим мокротинням. Виникають виразкові ураження та вузлики (іноді в носі), а носова перегородка може перфоровувати. Ускладнення можуть включати пневмоторакс, емпієму та перикардит. Неліковані випадки можуть прогресувати до септицемії.

Септицемія – найсерйозніша форма меліоїдозу. Вона здебільшого реєструється у людей з уже існуючими захворюваннями, такими як діабет, рак та ниркова недостатність. Початок цього симптому зазвичай супроводжується

гарячкою, заляканням та іншими типовими ознаками сепсису. Однак у деяких пацієнтів сепсис може розвиватися більш поступово, з коливаннями температури, часто пов'язаними з різкою втратою маси тіла. Загальні симптоми септичного меліоїдозу характеризуються гарячкою, сильним головним болем, дезорієнтацією, фарингітом, болями у верхній частині живота, діареєю, жовтяницею і помітною м'язовою болючістю м'язів. Часто спостерігаються легеневі симптоми, які включають задишку, а також можуть спостерігатися артрит або менінгіт. У деяких пацієнтів спостерігаються дисеміновані пустульозні висипання з регіонарною лімфаденопатією, целюлітом або лімфангітом. Септичний шок поширений і небезпечний для життя.

У хронічних випадках абсцеси та гнійні ураження можуть виникати в різних органах. Хоча печінка, селезінка, скелетні м'язи та передміхурова залоза уражаються першочергово, ураження можуть бути виявлені і в інших органах, включаючи шкіру, легені, нирки, міокард, кістки, суглоби, лімфатичні вузли та сім'яники. Також спостерігаються мікотичні аневризми. Нечасто за меліоїдозу виникають абсцеси головного мозку, енцефаломієліт (з різними синдромами, включаючи мляві паралічі) або менінгіт. Можуть бути важкі залишкові дефекти у випадках енцефаліту.

Таким чином, більшість пацієнтів хворіють на сепсис з пневмонією або без неї, або з локалізованими абсцесами, але специфічні клінічні прояви та їх тяжкість варіюють залежно від шляху проникнення бактерій (проникнення через шкіру, інгаляція, вдихання, проковтування), імунної функції організму, а також бактеріального штаму та навантаження. До тяжких наслідків належать пневмонія, менінгоенцефаліт, сепсис або хронічна гнійна інфекція. Гарячка чергується з періодами афебрильності та утворенням абсцесів у різних органах (мозку, легенях, плеврі, очеревині, печінці, селезінці, нирках, простаті, кістках, м'язах, шкірі). Загальний рівень летальності становить 15–20% (летальність за локалізованої інфекції становить 9–17%; за мультифокальної інфекції з септицемією – 87%).

У молодих тварин здебільшого спостерігається гострий меліоїдоз, який часто проявляється як септицемія. Виявляють локалізовані респіраторні ознаки, шлунково-кишкові розлади, септичний артрит, остеомієліт, мастит, орхіт, неврологічні ознаки, мікотичні аневризми та інші синдроми. Септицемія або значне ураження життєво важливих органів може призводити до летальних наслідків (CFSPH, 2016).

Багато тварин залишаються безсимптомними носіями збудника інфекції. У них клінічний прояв меліоїдозу нагадує захворювання людини з утворенням абсцесів у багатьох органах, особливо в легенях, селезінці, печінці та регіонарних лімфатичних вузлах. У деяких тварин спостерігаються аневризми аорти (у кіз) і ураження ЦНС. Здебільшого хворіють вівці, кози та свині. Найбільш типові клінічні ознаки у тварин це невпевнена хода, кривошия, ністагм, слинотеча, виділення з носа, кашель і бронхіт (часто у овець), поліартрит, парез задніх кінцівок, мастит (нечасто у кіз). У той час як у овець і кіз захворювання протікає здебільшого важко зі смертельними наслідками, у

свиней утворюються абсцеси у внутрішніх органах, які часто виявляють лише під час забою. У коней гострий меліоїдоз проявляється гарячкою, пітливістю, анорексією, набряком слизових оболонок і легенів, смерть настає протягом декількох годин або днів.

Симптомами хронічного меліоїдозу є виділення з носа, легеневі абсцеси, некрози шлунково-кишкового тракту (Bauerfeind R. et al., 2015; *CFSPH*, 2016; Bedi J.S. et al., 2022).

Загалом меліоїдоз легенів поширений у овець, клінічні ознаки в цьому разі включають гарячку, сильний кашель, респіраторний дистрес і слизово-гнійні витоки з носа і виділення з очей. Деякі вівці хворіють на артрит і кульгають. В інших випадках єдиними ознаками можуть бути гарячка та генералізована слабкість. Також повідомлялося про неврологічні ознаки. У баранів може виникати орхіт з вузликами на сім'яниках. Повідомлялося, що респіраторний перебіг захворювання у кіз є менш важким, ніж у овець, і кашель може не бути помітною ознакою. Прогресує виснаження, кульгавість або парези задньої частини тіла, аневризми аорти. Мастит є найбільш поширеним синдромом у кіз. Свині є відносно стійкими до меліоїдозу, коли утримання та раціон тварин задовільні. В дорослих свиней часто розвиваються хронічні інфекції з незначними клінічними ознаками; помітною ознакою є збільшення лімфатичних вузлів (особливо підщелепних). Згодом у цього виду тварин прогресує виснаження, неврологічні симптоми, порушується координація рухів, спостерігаються численні виразки на шкірі та діарея. У молодих свиней може розвинути гостра септицемія, гарячка, анорексія, кашель і виділення з носа та очей. В окремих свиноматок виникають аборти або мертвонародження, орхіт може виникнути у кнурів. В ендемічних регіонах, у безсимптомно уражених тварин виявляють абсцеси селезінки під час забою. Повідомлялося про різні форми перебігу меліоїдозу в коней. Як правило, хвороба триває від кількох тижнів до кількох місяців із клінічними ознаками, які характеризуються слабкістю, виснаженням, набряками і лімфангітом кінцівок, легкими коліками, діареєю та ознаками пневмонії, кашлем і виділеннями з носа. Шкірні інфекції спочатку нагадують грибову екзему, але згодом стають папульозними. Надгостра септицемія з високою температурою (гарячка), набряком кінцівок, діареєю часто закінчується швидкою смертю. За гострого перебігу нечасто реєстрували менінгоенцефаліт.

Меліоїдоз нечасто описується у великої рогатої худоби. Більшість випадків у дорослої великої рогатої худоби були хронічними. Проявляється гарячка, задишка, безперервне рясне слиновиділення і неврологічні ознаки. Виявляють абсцеси та гострі локалізовані артрити. У телят виявляють переважно гострий перебіг меліоїдозу.

У верблюдів часто виникають хронічні респіраторні ураження, що супроводжуються жорстким кашлем, гнійними виділеннями з носа та задишкою. В окремих тварин виявляють атаксії задніх кінцівок і виснажливу хворобу з сильним виснаженням. Гостра септицемія спостерігалася як у верблюдів так і у альпак.

Гострий, підгострий або хронічний меліоїдоз може виникати у собак. Гострі випадки у цього виду часто характеризуються септицемією. Ознаки можуть включати гарячку, сильну діарею та гостру пневмонію. Підгострий перебіг хвороби може починатися з ураження шкіри, характеризується лімфангітом і лімфаденітом; неліковані випадки можуть прогресувати до септицемії протягом тижня або декількох місяців. Початковим синдромом також може бути респіраторне захворювання. Крім того, хронічне ураження може виникнути в будь-якому органі; такі ураження також можуть супроводжуватися анорексією, міалгією, набряками кінцівок та абсцесами шкіри.

Також у спеціальній літературі повідомлялося про абсцеси в різних органах у котів. У котів реєструють жовтяницю та анемію, смерть. В окремих котів реєструють смертельні неврологічні ураження. В анамнезі захворілих котів часто реєструють рани й глибокі подряпини.

У ссавців і сумчастих у зоопарках Таїланду спостерігали неспецифічні ознаки цієї хвороби (гарячка, генералізована лімфаденопатія та респіраторні ураження). Більшість випадків захворювання у морських ссавців, які перебували в неволі, характеризувалися гострою септицемією з гарячкою, відсутністю апетиту, анорексією та млявістю, після чого наставала смерть. На відміну від інших видів, про респіраторні розлади не повідомлялося. Кишкова форма з діареєю та абсцесами печінки спостерігалася у деяких дельфінів.

Декілька випадків у ігуан характеризувалися утворенням абсцесів у внутрішніх органах або на шкірі. В окремих тварин виявляли рецидивне або повторне утворення абсцесів.

Хоча птахи можуть бути відносно стійкими до меліоїдозу, в спеціальній літературі описані летальні випадки з млявістю, анорексією та діареєю у різних видів птахів в Австралії. Експериментально інфіковані кури залишалися безсимптомними носіями; однак повідомлялося про утворення абсцесів в ділянці голови у природно інфікованих курей. (CFSPH, 2016).

Патолого-анатомічні ознаки. Під час розтину загиблих тварин основними ураженнями є численні абсцеси, що містять густий, казеозний, зеленувато-жовтий або білуватий гній. Ці абсцеси, як правило, не кальциновані. Абсцеси виявляють в регіонарних лімфатичних вузлах, легенях, селезінці, печінці (іноді інших органах) та підшкірній клітковині. Повідомлялося, що абсцеси селезінки часто зустрічаються у безсимптомно інфікованих свиней під час забою. Після забою тварин з респіраторними ураженнями, ексудативною бронхопневмонією абсцеси можуть бути виявлені в легенях. Гнійні ураження, включаючи вузлики та виразки, також виявляють на слизовій оболонці та перегородці носа, а також на решітчастих кістках. Ці вузлики можуть зливатися, утворюючи неправильної форми бляшки. Менінгоенцефаліт, тяжкий ентерит, гнійний поліартрит, мікотичні аневризми, мастит та інші синдроми й відповідні їм патолого-анатомічні ураження також були задокументовані у тварин. Повідомлялося про виявлення дифузних точкових вузликів в печінці та селезінці в уражених птахів (CFSPH, 2016).

Діагностика. Меліоїдоз слід підозрювати у пацієнтів, які походять з ендемічних регіонів, з проявом гарячки, блискавичною респіраторною інфекцією з тахіпноє, легеновими інфільтратами, схожими на туберкульозні, шкірними або підшкірними пустулами чи некротичними ураженнями.

B. pseudomallei є збудником, з яким працюють в лабораторіях 3-го рівня біобезпеки, і не всі лабораторії обладнані для безпечного культивування та ідентифікації цього організму.

Культивування *B. pseudomallei* нині вважається золотим стандартом тесту на меліоїдоз як у тварин, так і у людей. За бактеріологічного дослідження виявляють невеликі грамнегативні палички з нерегулярним біполярним фарбуванням, які ростуть на звичайних поживних середовищах (наприклад, на агарі МакКонкі) протягом 24–48 годин із змінною колоніальною морфологією. Для бактеріологічного дослідження використовують біологічні матеріали, які можуть бути змішані (мокротиння, стул, бронхіальний секрет, гній з виразок тощо). Збудник краще культивувати на селективних середовищах, таких як середовище Ешдауна, яке містить кристалічний фіолетовий і гентаміцин, й є кращим за агар МакКонкі з колістином. *B. pseudomallei* утворює характерні фіолетові, сухі та зморшкуваті колонії на цьому середовищі. Використовуючи збагачувальний бульйон із інгредієнтами середовища Ешдауна та колістину, швидкість відновлення можна збільшити.

Серед серологічних тестів затримка гемаглютинації є найбільш широко використовуваним тестом, хоча він не є комерційним. Позитивний результат у цій реакції виявляється на другому-третьому тижні захворювання і дозволяє поставити діагноз на меліоїдоз. Якщо спостерігається підвищення титру антитіл в 4 і більше разів діагноз також вважається позитивним. Серологічні тести в осіб з ендемічних районів мають обмежену цінність, оскільки клінічно здорові люди можуть бути серопозитивними.

Тести на виявлення антигенів (наприклад, аглютинація латексу, імунофлуоресценція) також використовуються для ідентифікації.

Нині розроблені імуноферментний аналіз (ІФА) та імунохроматографічний аналіз (ІХА).

Для видової діагностики використовуються біохімічні дослідження. Розроблено ПЛР. Мас-спектрометрія з використанням бактеріологічного аналізатора (*MALDI-TOF MS*) також стала важливою методикою для швидкої і точної ідентифікації збудника (Bauerfeind R. et al., 2015; Lau S.K. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Меліоїдоз має тенденцію викликати широкий спектр симптомів, подібних до інших захворювань, через що він отримав назву “великий імітатор”. Останнє ускладнює диференційну діагностику, і хворобу можна сплутати з іншими захворюваннями, такими як туберкульоз або поширені форми пневмонії (CDC, 2017).

Існують численні повідомлення про помилкову ідентифікацію *B. pseudomallei* автоматизованими системами ідентифікації, хоча деякі джерела вказують на те, що ці системи можуть ідентифікувати більшість ізолятів. Також

можна помилково прийняти цей організм за *Pseudomonas* або контамінант під час культивування та ідентифікації. Виключають також *Burkholderia cepacia complex* (BCC) (CFSPH, 2016).

У гострих і підгострих випадках слід виключати холеру, шигельоз, амебіаз, черевний тиф, чуму, туляремію, туберкульоз, малярію, сифіліс, сепсис, легіонельоз, системні мікози. Ураження шкіри можуть нагадувати актиномікоз (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. *B. pseudomallei* чутливий до деяких антибіотиків; однак, цей організм має внутрішню стійкість до багатьох препаратів, включаючи ті, що зазвичай використовуються для лікування бактеріальних інфекцій.

Лікування зазвичай починається з внутрішньовенної антимікробної терапії протягом 10–14 днів, після чого 3–6 місяців пероральної антимікробної терапії. Таким чином, для запобігання рецидиву захворювання необхідний тривалий курс антибіотикотерапії (CDC, 2017). У нелікованих випадках смертність становить $\geq 40\%$ (Currie B.J., 2015).

З лікувальною метою людям застосовують цефтазидим $3 \times 30\text{--}50$ мг/кг/добу (максимально 6 г/добу) в/в, або імipенем 3×20 мг/кг/добу в/в. принаймні від 2 до 4 тижнів або до настання клінічного покращення. Після цього застосовують триметоприм-сульфаметоксазол 2×5 мг (компонент TMP)/день у поєднанні з доксицикліном 2×100 мг/день протягом 3–5 місяців. Частота рецидивів за такого лікування становить 10%. Деякі пацієнти також потребують додаткового лікування, наприклад, підтримувальної терапії за септичного шоку, резекції уражених часток легень або дренивання абсцесів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Оскільки лікування може бути дорогим і тривалим, а також воно може не знищити збудник, деякі тварини натомість піддаються евтаназії. Лікування інфікованих тварин може бути заборонено в деяких регіонах (CFSPH, 2016).

Специфічна профілактика. Наразі не існує вакцини, доступної для застосування людям.

Профілактика. У регіонах, де хвороба широко поширена, контакт із забрудненим ґрунтом або водою вважається важливим фактором ризику меліоїдозу. Групи високого ризику та особи з відкритими ранами на шкірі повинні уникати прямого контакту з ґрунтом та стоячою водою, потрібно уникати повторного контакту з ґрунтом або поверхневими водами, особливо після дощових періодів, а також вживання сирого овечого або козячого молока. Воду з підозрілих джерел необхідно знезаражувати хлором, а також носити захисний одяг (наприклад, черевики та рукавички). В ендемічних регіонах завжди потрібно пити бутильовану або кип'ячену воду та уникати перебування на відкритому повітрі під дощем або у хмарах пилу. Рани на шкірі (в тому числі садна або опіки) слід захищати від потенційного забруднення, а також швидко і ретельно очищати, якщо вони стають відкритими. Рекомендується носити рукавички та гумові чоботи всім, хто виконує сільськогосподарські роботи. Оскільки *B. pseudomallei* може міститися в молоці від заражених жуйних тварин, слід вживати лише пастеризовані молочні продукти. Туші з ознаками

меліоїдозу не допускаються в їжу людям.

Люди, які обробляють м'ясо, повинні носити рукавички і регулярно дезінфікувати ножі. Ветеринари також повинні вживати запобіжних заходів, щоб уникнути зараження, включаючи використання рукавичок та захисного одягу під час роботи з інфікованими тваринами або під час збирання діагностичних зразків. Люди, хворі на цукровий діабет або з імунодефіцитами повинні бути особливо пильними й уникати контакту зі збудником, в тому числі потенційного вдихання під час суворих погодних умов. Скринінг на меліоїдоз також рекомендований пацієнтам, які розпочинають імуносупресивну терапію в ендемічній зоні (*CFSPH*, 2016).

Медичні працівники можуть використовувати стандартні запобіжні заходи під час лікуванні пацієнтів з меліоїдозом, щоб запобігти передачі інфекції. Для постекспозиційної профілактики рекомендується триметоприм-сульфаметоксазол 2×960 мг/добу протягом 3 тижнів.

У тварин профілактичні заходи є більш практичними та економічно вигідними в умовах інтенсивного господарства і передбачають вирощування тварин без ґрунтової підстилки, особливо потрібно уникати випасання тварин біля брудних або затоплених водойм, а також забезпечення їх чистою питною водою.

Часто рекомендується евтаназія заражених тварин навіть в ендемічних районах, оскільки меліоїдоз важко піддається лікуванню і проявляє зоонозний потенціал. Після знищення інфікованих тварин, приміщення слід ретельно дезінфікувати (Bauerfeind R. et al., 2015; *CFSPH*, 2016; Bedi J.S. et al., 2022).

ПАСТЕРЕЛЬОЗ

Пастерельоз – захворювання тварин, що спричинюється бактеріями роду *Pasteurella*, які передаються людині переважно через укуси та подряпини. Ураження за цього захворювання можуть мати місцевий або системний характер.

Етіологія. *Pasteurellae* – дрібні, прямі, нерухомі, факультативно анаеробні грамнегативні палички. Існує чотири види та чотири споріднених види з невизначеним таксономічним статусом. Захворювання у людей здебільшого спричинює *P. multocida* підвидів *multocida* та *septica*. Існує 16 *O*-серотипів (за Хеддлстоном) і декілька капсульних типів (*A*, *B*, *D*, *E* і *F*) (за Картером), але багато штамів неможливо типізувати (Heddleston K.L. et al., 1972; Harper M. et al., 2006)

Певні капсульні та *O*-типи є високовірулентними для деяких господарів, спричинюючи первинні інфекції, тоді як інші є менш вірулентними та зумовлюють лише опортуністичні або вторинні інфекції. Чи всі штами можуть викликати захворювання людини, невідомо.

Іншими зоонозними видами є *P. dagmatis*, *P. canis* і *P. stomatis*, а серед “споріднених” видів – *P. aerogenes*, *P. caballi* і *P. pneumotropica*. Останні три можуть бути більш тісно пов’язані з родом *Actinobacillus*.

Представники *Pasteurellae* є облигатними паразитами, поширені в усьому світі, колонізують слизові оболонки верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту і, нечасто, сечостатевої системи багатьох диких і домашніх тварин. Зокрема, *P. multocida* є нормальним мешканцем носоглотки у ссавців і носоглотки та клоаки у птахів. Приблизно від 75 до 90% кішок і до 55% собак є носіями *P. multocida* у верхніх дихальних шляхах. Джерелом зараження людини є не лише домашні тварини (кішки, собаки, птахи, кролі, морські свинки), а й сільськогосподарські тварини (велика рогата худоба, телята, свині, вівці, домашня птиця), а також дикі та зоопаркові тварини (буйволи, косулі, пантери, леви). *P. caballi* колонізує дихальні шляхи коней, а *P. pneumotropica* – дихальні, шлунково-кишкові та статеві шляхи самок гризунів. До групи особливого ризику зараження входять люди, які інтенсивно контактують з тваринами, наприклад, тваринники, ветеринари, фермери, працівники боєнь та м’ясники (Bauerfeind R. et al., 2015).

Пастерели є факультативними аеробами, добре ростуть на звичайних живильних середовищах. На МПБ у перші дні росту спостерігається інтенсивне помутніння, а на 3–4-ту добу – просвітлення середовища з утворенням слизового осаду. В бульйонних культурах та в організмі тварин пастерели утворюють сильні токсини. На МПА розвиваються дрібні прозорі колонії трьох форм – гладенькі (*S*), шерехаті (*R*) та мукоїдні (*M*).

Pasteurella multocida є умовно-патогенним представником родини, який може стати патогенним, коли імунна компетентність господаря змінюється або коли бактерії можуть вторгнутися в тканину через подряпини, укуси чи інші пошкодження. Уражені види включають, але не обмежуються котами, собаками, великою рогатою худобою, свинями, козами, оленями, свійською птицею та кролями (Wilkie I.W. et al., 2012). У людей інфекції *P. multocida* зустрічаються рідко і часто пов’язані з домашніми тваринами або робочим середовищем (у фермерів). Потенційні захворювання включають септичні рани від укусів і

запалення на місці травми (Talan D.A. et al., 1999) або пневмонію, якщо бактерії потрапляли через легені (Klein N.C., Cunha B.A., 1997).

Завдяки капсулі, збудник захищений від впливу клітин вродженого імунітету, такі штами є більш вірулентними, ніж штами без капсули, й таким чином ухиляються від імунного розпізнавання господаря та демонструють знижений фагоцитоз (Boyce J.D., Adler B., 2000). У той час як штами *B* і *E* спричинюють геморагічну септицемію у великої рогатої худоби і буйволів, пташину холеру в домашньої птиці спричинюють штами *A* і *F*. Штами *A* і *D* пов'язані з ураженням верхніх дихальних шляхів у кролів і пневмонією у великої рогатої худоби, овець і свиней. Атрофічний риніт зустрічається лише у свиней і, меншою мірою, у кролів і включає токсигенні штами, які експресують токсин *P. multocida* (DiGiacomo R.F. et al., 1993; Horiguchi Y., 2012). Повідомлялося, що *ToxA*, ген для *PMT*, походить від лізогенного фага, оскільки вміст *GC* у цій послідовності нижчий, ніж у навколишній ДНК (Pullinger G.D. et al., 2004). Зараження свиней токсигенними *P. multocida* призводить до виникнення свинячого атрофічного риніту, хвороби, що характеризується утворенням дефекту кісток (скручування) рила у свиней. На щурячій моделі підшкірна ін'єкція *PMT* спричинює важке запалення, втрату маси тіла та некроз печінки (Ackermann M.R. et al., 1992). Вплив системних інфекцій *P. multocida*, спричинених токсигенними штамми досліджували на свинях і показали підвищену проліферацію епітелію сечового міхура та тканин сечоводу (Hoskins I.C. et al., 1997).

Захист від токсигенних штамів досягається шляхом ранньої вакцинації свиней. Незважаючи на ефективні програми вакцинації, хвороба може швидко поширюватися в умовах сучасного тваринництва та спричиняє значні економічні втрати через уповільнення приростів маси тіла. Що стосується інших захворювань, які спричинені переважно дією екзотоксину, *PMT* має бути хорошим антигеном для ефективного виробництва антитіл, що дозволить нейтралізувати токсин перед проникненням у клітину. Однак дослідження показали, що повнорозмірний токсин не призводить до розвитку імунітету і що потрібно використовувати або анатоксин, або каталітично неактивну форму токсину. Однак той факт, що єдина точкова мутація *C1165S*, яка робить токсин каталітично неактивним, збільшує здатність виробляти антитіла, радше свідчить про імуномодулюючу дію токсину, ніж про низьку антигенність (To H. et al., 2005). Цікаво, що цільноклітинні бактерини здатні знижувати рівень колонізації бактеріями *Pasteurella*, але тільки анатоксинові вакцини здатні ефективно захистити тварин від атрофічного риніту. Оскільки виробляти велику кількість токсину важко і дорого, пошуки оптимізованої та дешевшої вакцини все ще тривають (Hsuan S.L. et al., 2009; Lee J. et al., 2012; Wu M.C. et al., 2021; Kubatzky K. F., 2022).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Зараження людини відбувається переважно через рани, спричинені укусами або подряпинами котів і собак. У разі тісних контактів із зараженими тваринами, також можливе пряме потрапляння збудника в рану. Нечасто може відбуватись аерогенна передача; аліментарна передача через споживання зараженої їжі (м'яса) є винятковою. У кількох задокументованих випадках передачу не вдалося пояснити. У США 1 мільйон людей на рік зазнають укусів тварин: від 70 до 90% припадає на укуси

собак і від 3 до 15% – укуси котів. Ризик зараження становить від 2 до 19% під час укусів собак і від 20 до 50% під час укусів котів. Частота звернень до лікарні з приводу укусів в Англії та Уельсі становить 200 000, у Франції – 500 000 на рік. У Німеччині щороку 35 000 людей зазнають укусів, і із них лише 1–2% лікуються амбулаторно (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні ознаки. Тривалість інкубаційного періоду в людини залежить від місця впровадження збудника і зазвичай становить від 2 до 14 днів. Інфекції ран після поверхневих або глибоких укусів або подряпин виявляють почервоніння, набряк і біль протягом кількох годин. Нерідко спостерігається розбіжність між об'єктивними симптомами та суб'єктивними скаргами. Може розвинутися флегмонозне або абсцедоподібне запалення шкіри та підшкірної клітковини, місцевий лімфаденіт. Якщо інфекція прогресує, можуть бути вражені сухожильні оболонки, сухожилки, навколосуглобові тканини та кістки, що призводить навіть до некротичного фасціїту, періоститу та остеомієліту. Менінгіт, енцефаліт, синусит (наприклад, після травм черепа) не мають симптомів, характерних для інфекцій *Pasteurella*. Хоча менінгіти пастерельозного походження (особливо у людей похилого віку) описані в спеціальній літературі (Armstrong G.R. et al., 2000). Гострі та підгострі інфекції нижніх дихальних шляхів можуть проявлятися хронічним бронхітом, бронхоектазами, пневмонією або астмою (Aida Y. et al., 2018). Септичні форми можуть виникати в осіб з ослабленим імунітетом, хворих на СНІД, діабетичну нефропатію, цироз печінки або алкоголізм. Повідомлялося про окремі випадки ендoftальміту, кон'юнктивіту, епіглотиту, перитоніту, внутрішньочеревних абсцесів, уrogenітальних інфекцій, міозиту та артриту (Kopita J.M. et al., 1993; Myers E.M. et al., 2012; Wilson B.A., Ho M., 2013; Seki M. et al., 2016).

У тварин пастерельоз часто проявляється в інапарантній формі. Залежно від ворот інфекції, виду та вірулентності ізоляту та тварини, а також попередніх станів (інфекційні або неінфекційні первинні захворювання, стрес) може виникати різна клінічна картина. Проте, здебільшого реєструють хронічні захворювання дихальних шляхів.

Атрофічний риніт і ензоотична пневмонія свиней, ензоотична бронхопневмонія великої рогатої худоби, контагіозний катар кролів є частими інфекційними хворобами, за яких виявляються особливі капсульні та соматичні серотипи *P. multocida subsp. multocida*, які можуть відігравати важливу роль як збудники секундарних інфекцій. Навпаки, холера птиці та геморагічна септицемія великої рогатої худоби є первинними пастерельозами, спричиненими високовірулентними *subsp. multocida* штамами капсульних типів A, B і E.

Холера птиці – це захворювання, яке перебігає від гострого до хронічного генералізованого захворювання з респіраторними та шлунково-кишковими симптомами, запальними вогнищами на голові, артритом, кон'юнктивітом, менінгітом і раптовою смертю. Геморагічна септицемія зустрічається в Африці, Азії, південно-східній Європі та на Близькому Сході, вражаючи різних жуйних тварин і свиней і спричиняючи тяжкі захворювання (Bauerfeind R. et al., 2015; Kubatzky K. F., 2022).

Діагностика. Залежно від локалізації захворювання, наявність пастерел можна підтвердити у зразках біоматеріалів від людей і тварин за допомогою

мікроскопії та посіву з мазків із ран, бронхіального секрету, мокротиння, мазків з носа, змивів із пазух, спинномозкової рідини, крові або з тканин під час розтину (легені). Наявність дрібних грамнегативних паличок, часто з біполярним фарбуванням, використовується як первинний скринінг. Більшість видових діагнозів можна поставити на основі виділення культури за допомогою біохімічних тестів. Пастерели ростуть на чашках з кров'яним агаром протягом 24, максимум 72 годин у вологому середовищі. Розроблено методики ПЛР для прямої діагностики з клінічних зразків, капсульного типування, а також секвенування гена 16S рРНК для видоутворення. Визначення антитіл у зразках сироватки неможливо в звичайній лабораторії, оскільки антигени комерційно недоступні. Ці тести також не мають великої цінності (Bauerfeind R. et al., 2015; Kubatzky K. F., 2022).

Диференційна діагностика. Залежно від клінічної картини *стафілококова* та *стрептококова* інфекції можуть нагадувати інфекції, спричинені *Pasteurella*, а після укусів тварин – інфекції *Capnocytophaga canimorsus*, *C. cynodegmi*, неферментуючими бактеріями, такими як CDC групи NO-1, *Neisseria canis*, *N. weaveri*, *Bergeyella zoohelcum* і *Staphylococcus intermedius*, які є комменсалами в ротовій порожнині собак і котів. Також виключають *гарячку після укусів щурів*, *хворобу котятчих подряпин*, *псевдотуберкульоз*, *туляремію*, *лімфоцитарний хориомеїнізм* і *сальмонельоз* (як за локалізованих уражень, так і за генералізованих інфекцій) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. За наявності моноінфекції *Pasteurella* застосовують пеніцилін V $4 \times 500\,000$ МО/добу перорально. або доксициклін 2×100 мг/добу п.о. протягом 10–14 днів (антибіотики вибору). У разі змішаних інфекцій анаеробами або іншими аеробами (після укусів) рекомендується амоксицилін-клавуланова кислота 2×1 г/добу. Також може бути показано консервативне та/або хірургічне лікування. Слід пам'ятати про профілактичні щеплення від правця та сказу (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Потрібно дотримуватись апобіжних заходів під час догляду за тваринами. Щоб не допустити виникнення такої досить небезпечної патології, необхідно дотримуватися кількох нескладних правил. Профілактичні рекомендації включають в себе: – раннє виявлення і лікування хворих тварин; – уникання споживання непастеризованого молока; – дотримання заходів безпеки під час контакту і догляду за тваринами; – утилізація туш тварин, що володіють ознаками дегенеративного руйнування тканин або внутрішніх органів; – обробку укусу або подряпини антисептичними засобами; – застосування засобів індивідуального захисту, що показано працівникам ветеринарних служб, які є основною групою ризику. В переважній більшості ситуацій за пастерельозу прогноз сприятливий, адже специфічна і яскраво виражена симптоматика змушує людей звертатися за кваліфікованою допомогою на ранніх стадіях перебігу хвороби. Не слід виключати ймовірність розвитку ускладнень, адже деякі з них можуть стати причиною летальних наслідків.

РІДКІСНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ ЗБУДНИКИ БАКТЕРІАЛЬНИХ ЗООНОЗІВ

БАКТЕРІАЛЬНІ ПАТОГЕНИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ ЧЕРЕЗ УКУС СОБАКИ
(*Capnocytophaga canimorsus* та *Pasteurellas spp.*)

У 1976 році Bobo R.A. і Newton E.J. опублікували звіт про випадок, в якому описали виділення нової грамнегативної палички в зразку спинномозкової рідини чоловіка, у якого розвинувся менінгіт і сепсис після укусів собак. Подальший звіт про 17 випадків підтвердив причинну роль цієї грамнегативної палички в захворюваннях людини (Butler T. et al., 1977). Через її повільний ріст Центр з контролю і профілактики захворювань США (CDC) відніс збудник до групи *DF-2* як “дисгонічний ферментер”. У 1989 році Brenner D.J. et al. (1989) запропонували перекласифікувати групу *DF-2* як новий вид під назвою *Capnocytophaga canimorsus*. Ця промовиста назва вказує на специфічну вимогу до середовища, збагаченого вуглекислим газом, для росту, а також на основний шлях передачі захворювання у людини, тобто через укус собаки. Після цих повідомлень про випадки захворювань, спричинені *Capnocytophaga canimorsus*, бактерія була визнана рідкісним, але все більш значущим патогеном, пов’язаним з важким сепсисом і септичним шоком (Sardo S. et al., 2022).

Укуси домашніх собак або котів можуть призвести до інфекцій, спричинених низкою бактерій, що мешкають на слизовій оболонці рота тварини та на шкірі жертви укусу. Найпоширеніші бактерії, що передаються під час укусів собак є *Pasteurella spp.* (*P. multocida* та *P. canis*) та *Capnocytophaga canimorsus*. Важливо відзначити, що ці збудники не спричиняють у собак і котів захворювання, тому домашні тварини залишаються безсимптомними носіями цих бактерій. Зазвичай це опортуністичні патогени з низькою вірулентністю, але вони пов’язані з високим рівнем смертності серед населення з ослабленим імунітетом (Damborg P. et al., 2016).

Capnocytophaga canimorsus – це бактерія, яка часто зустрічається в ротовій порожнині здорових собак і котів і може передаватися людям через укуси. В уражених осіб може розвинути локалізована бактеріальна інфекція або небезпечні для життя системні прояви, такі як сепсис та менінгіт. Бактерії можуть потрапляти в кров і спричинювати інфекцію в різних системах організму, проявляючись сепсисом, ендокардитом, абсцесами в різних частинах тіла, запаленням очей, шкіри і м’язів обличчя, лімфатичних вузлів або менінгіту. Захворювання переважно виникає в осіб з ослабленим імунітетом. Важливими факторами ризику є попередні захворювання печінки, алкоголізм та імунологічні розлади, такі як рак, діабет та інфекція вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). *C. canimorsus* може спричинювати серйозні захворювання у вагітних жінок та їхніх ще ненароджених дітей. Інфікування протягом останніх кількох тижнів вагітності може призвести до хоріоамніоніту (запалення оболонок, які оточують дитину в утробі матері). У новонароджених інфекція може призводити до низької маси тіла під час народження, й наслідком інфікування може бути розвиток сепсису (CDC, 2018).

Pasteurella multocida є основним і важливим збудником цієї групи захворювань, проте *P. canis* також часто виділяється. Більшість випадків інфікування людини пов’язані з контактом із тваринами. Переважно зараження

відбувається від котів та собак, і, як правило, уражаються ділянки м'яких тканин у людини після укусів або подряпин тварин. Первинне інфікування відбувається в м'яких тканинах, тоді як вторинна інфекція може вражати кістки, суглоби, мозок та дихальні шляхи (Damborg P. et al., 2016).

Профілактичні заходи включають освітянські заходи та підвищення обізнаності власників домашніх тварин про те, як безпечно взаємодіяти з домашніми тваринами. Якщо людину вкусила собака або кішка, потерпілому негайно потрібно промити місце укусу водою з милом та викликати лікаря, навіть якщо людина не відчуває себе хворою. Це пов'язано з тим, що укуси собак і котів можуть становити небезпеку зараження смертельними патогенами, такими як сказ (CDC, 2018). Пацієнти з ослабленим імунітетом, незалежно від розміру рани, повинні проконсультуватися зі своїм лікарем щодо відповідної антимікробної профілактики (Bedi J.S. et al., 2022).

АКТИНОБАЦИЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

Зоонозні інфекції *Actinobacillus spp.* виникають у людей лише спорадично, переважно внаслідок укусів тварин.

Етіологія. *Actinobacillus lignieresii*, *A. equuli* та *A. suis* це грамнегативні палички. Зазначені бактерії є частиною нормальної орофарингеальної флори коней, великої рогатої худоби, овець і свиней (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Хоча рід *Actinobacillus* включає види, пов'язані з захворюваннями людини, такими як *Actinobacillus actinomycetemcomitans* та *A. ureae*, більшість видів є коменсалами або патогенами тварин, особливо великої рогатої худоби, коней та свиней (Weyant R.S. et al., 1996). Як компоненти ротоглоткової флори цих тварин, *A. lignieresii*, *A. equuli* та *A. suis* можуть спричиняти інфекції ран від укусів у людей (Dibb W.L. et al., 1981; 6, Peel M.M. et al., 1991; Weyant R.S. et al., 1996; Holmes B. et al., 1996). Аерогенна *A. equuli*-подібна бактерія також була виділена з інфікованої рани після укусу коня (Peel M.M. et al., 1991). Повідомлялося про системне захворювання людини, спричинене *A. equuli*. У м'ясника виникло септичне захворювання після того як він порізав великий палець руки під час обробки м'яса (Ashhurst-Smith C. et al., 1998).

У тваринництві актинобактеріоз, захворювання з глобальним поширенням, яке спричинюється *Actinobacillus lignieresii*, природним мешканцем верхніх дихальних і травних шляхів жуйних тварин. Бактерія, вперше визнана патогеном у Південній Америці на початку XX століття, внаслідок ураження утворюються піогранульоми в різних м'яких тканинах, включаючи язик, рот, глотку, передшлунки, лімфатичні вузли, легені, шкіру і підшкірну клітковину. Актинобактеріоз у великої рогатої худоби зазвичай вражає язик, спричиняючи індуративний піогранулематозний глосит, відомий як "дерев'яний язик". Залучення інших органів, як правило, шкіри або лімфатичних вузлів, розглядається як атипичний або шкірний актинобактеріоз. У м'ясної та молочної великої рогатої худоби повідомлялося про поширену форму захворювання, що призводить до утворення зливних вузлових піогранульом в ділянці нижньої щелепи та шиї (Caffarena R.D. et al., 2018).

Таким чином, збудники передаються людині здебільшого через укуси тварин. Доторкання до тварин, тісний контакт з м'ясними продуктами призводить до інфікування через кон'юнктиву або через пошкодження шкіри. В зоні особливого ризику знаходяться люди, які інтенсивно контактують з цими тваринами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. У людей здебільшого реєструють ранові інфекції, особливо на руках (переважно дистальні ділянки) з утворенням абсцесів, а в окремих випадках інфекція може проявлятися септицемією (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Проводиться виділення чистої культури бактеріологічними методами та біохімічні тести для визначення виду (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Виключають інфекції, які також можуть виникати після укусів тварин. Збудниками таких інфекцій можуть бути *стафілококи*, *стрептококи*, *пастерели*, *S. moniliformis* і *Capnocytophaga spp.* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Рекомендується лікування бета-лактамами антибіотиками або фторхінолонами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика ґрунтується на проведенні санітарних та гігієнічних заходів, потрібно уникати укусів тваринами, очищати та дезінфікувати рани після укусів (Bauerfeind R. et al., 2015).

АЕРОМОНОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

Етіологія. Види *Aeromonas* – це факультативні анаеробні грамнегативні бактерії, що належать до родини *Aeromonadaceae* (Dias C. et al., 2012). Хоча ці бактерії є галотолерантними водними патогенами і можуть переносити солоність води до 3,0% *NaCl*, їх присутність у морській воді є рідкісною порівняно з річковою (Khan R. et al., 2008; Dias M.K. et al., 2016). Види *Aeromonas*, такі як *Aeromonas caviae*, *Aeromonas veronii*, *Aeromonas hydrophila* та *A. salmonicida*, спричиняють більшість бактеріальних захворювань риб (Fernández-Bravo A., Figueras M.J., 2020). Рухома аеромонадна септицемія (MAC) є однією з найпоширеніших бактеріальних інфекцій риб у всьому світі. Вона вражає різні види риб і молюсків як у прісній, так і в морській воді, створюючи серйозну проблему для рибної промисловості Єгипту та інших країн (Noga E.J., 2010). Серед видів *Aeromonas* *A. hydrophila* є основним збудником MAC у риби, що спричиняє масову загибель та значні економічні збитки (Abd-El-Malek A.M., 2017; Abdel-Latif H.M.R. et al., 2020). Ці бактерії, відомі як опортуністичні патогени, можуть уражати особин лише тоді, коли імунітет риби ослаблений змінними стресовими факторами, такими як перенаселеність та супутні захворювання (Hu M. et al., 2012).

Загалом, рід *Aeromonas* нині налічує понад 20 видів бактерій, з яких *A. hydrophila*, *A. caviae* і *A. veronii* (2 біовари) переважно зустрічаються у людей і теплокровних тварин; однак у холоднокровних тварин здебільшого виявляють *A. salmonicida*.

Aeromonas spp. широко поширені в поверхневих водах, стічних водах, неочищених і хлорованих, питній воді, а також у м'ясі, рибі, молюсках, птиці та продуктах їх переробки.

Захворювання, спричинене *Aeromonas spp.* має назву аеромоніаз. Воно може вражати різних водних тварин, ссавців і птахів у різних географічних регіонах. Крім того, шлунково-кишкові та позакишкові захворювання можуть бути спровоковані у людей в результаті отруєння харчовими продуктами з *Aeromonas spp.* Деякі види *Aeromonas spp.* були ідентифіковані як патогени, а збудники *Aeromonas hydrophila* (*A. hydrophila*), *A. caviae* та *A. veronii* bv *sobria* можуть мати важливе значення для громадського здоров'я.

Це грамнегативні паличкоподібні, факультативно анаеробні, оксидазо- і каталазопозитивні бактерії. Патогенність *Aeromonas* для різних господарів опосередкована кількома факторами вірулентності, такими як ендотоксини, цитотоксичний ентеротоксин, цитотоксини, гемолізینی, адгезини та позаклітинні ферменти, такі як протеази, амілази, ліпази, АДФ-рибозилтрансферази та ДНКазы. Більшість видів птахів сприйнятливі до природних або експериментальних інфекцій *Aeromonas spp.* Зараження зазвичай відбувається фекально-оральним шляхом. Діарея мандрівників, а також інші системні та місцеві інфекції є клінічною картиною харчового отруєння, пов'язаного з аеромоніазом у людей. Незважаючи на те, що *Aeromonas spp.* чутливі до різних антимікробних препаратів, у всьому світі часто повідомляють про численну лікарську стійкість (Mulia D. S. et al., 2023).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Аеромонади широко поширені як у людини, так і у тварин (риб, рептилій, земноводних, свиней, великої рогатої худоби, собак, кішок, коней, лисиць, мишей, мавп, кролів, птахів та ін.), переважно у кишковій флорі. Зазвичай вони знаходяться в багатьох джерелах води, а також у продуктах харчування, ймовірно, через контакт з водою (Bauerfeind R. et al., 2015; Abd El-Ghany W. A., 2023).

Морська вода була визнана фактором передачі різних видів цих збудників у всьому світі. У 2003 році були зафіксовані випадки гастроентериту та гострої респіраторної інфекції в осіб, які плавали або занурювалися в морську воду (Shuval H., 2003). Рухливі аеромонади є збудниками харчових інфекцій, які викликають занепокоєння з точки зору мікробіологічної безпеки харчових продуктів через їхню здатність рости в широкому діапазоні температур, включаючи температуру охолодження, з утворенням різних факторів вірулентності (Janda J.M., Abbott S.L., 2010).

Крім того, інфікування збудником може відбуватися позакишковим шляхом, наприклад, через рани (Janda J.M., 2002). Нещодавнє дослідження показало, що мультирезистентна (*MDR*) *A. hydrophila* спричинила двосторонній некротичний фасциїт у пацієнта з ослабленим імунітетом (Ugarte-Torres A. et al., 2018). Загалом, *Aeromonas spp.*, *Vibrio spp.* та *Shewanella spp.* були ідентифіковані як збудники некротичного фасциїту у пацієнтів після вживання сирих або недостатньо оброблених теплом морепродуктів або після прямого контакту з морською водою (Park K.H. et al., 2009).

Здатність *Aeromonas* спричинювати захворювання пов'язана з кількома складними і численними факторами вірулентності (Lee H.J. et al., 2021), а вірулентність *Aeromonas* залежить головним чином від секреції екзотоксинів (Gonçalves Pessoa R.B. et al., 2019). До них належать цитотоксичний термолабільний ентеротоксин (*act*) (відомий як аеролізін/гемолізін),

цитотонічний термолабільний ентеротоксин (*alt*) (відомий як ліпаза, позаклітинна ліпаза і фосфоліпаза) і цитотонічний термостабільний ентеротоксин (*ast*) (Kingombe C.I. et al., 2010).

Резистентність до антимікробних препаратів у морській воді та її мешканців завжди викликає занепокоєння, оскільки вони не мають історії впливу антимікробних препаратів (Alduina R. et al., 2020). Хоча численні дослідження прояснили поширеність *Aeromonas spp.* у *Mugil cephalus* в Єгипті, дані щодо кефалі з дикого середовища були мінімальними (El-Son M.A. et al., 2021). Порт-Саїд – місто в північно-східному регіоні Єгипту, що простягається приблизно на 30 км (19 миль) уздовж узбережжя Середземного моря, на північ від Суецького каналу. У 2003 році були зафіксовані випадки гастроентериту та гострої респіраторної інфекції в осіб, які плавали або занурювалися в морську воду. Рухливі аеромонади є збудниками харчових інфекцій, які викликають занепокоєння з точки зору мікробіологічної безпеки харчових продуктів через їхню здатність рости в широкому діапазоні температур, включаючи температуру охолодження, з утворенням різних факторів вірулентності. Інфікування може відбуватися через вживання забрудненої води, сирови або неправильно приготовленої зараженої їжі, а також за тісного контакту з інфікованими тваринами (Eid H.M. et al., 2022).

Отже, факторами передачі аеромонад людині здебільшого є вода або вологий ґрунт. Передача від тварин або через їжу вважаються основними. В спеціальній літературі описані інфекції, спричинені клінічним використанням п'явок (*Hirudo medicinalis*). Останні часто є носіями аеромонад у своєму кишечнику і спричиняють різноманітні інфекції з клінічним проявом від целюліту до міонекрозу та септицемії (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. *Aeromonas spp.* може спричинювати інфекції у тварин і людей. У людей, зокрема, виникає септицемія в осіб з ослабленим імунітетом та ранові інфекції внаслідок контакту із забрудненими джерелами води. Чи є аеромонади збудниками діареї, все ще дискутується; хоча присутність певних ентеротоксинів (*Act*, *Alt*, *Ast*) необхідна для розвитку діареї, доводить можливість такого розвитку (Bauerfeind R. et al., 2015; Eid H.M. et al., 2022).

Діагностика. Виділяють культуру збудника (селективні середовища) та застосовують біохімічні тести на видоутворення; однак для точної ідентифікації деяких видів необхідно використовувати молекулярні методи (Bauerfeind R. et al., 2015; Eid H.M. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Бактеріологічні й молекулярні дослідження дозволяють проводити надійну диференціацію збудників (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Хоча аміноглікозиди, ципрофлюксацин, карбапенеми та триметоприм-сульфаметоксазол виявилися активними проти більшості штамів, тестування на чутливість є обов'язковим з огляду на повідомлення про стійкість *Aeromonas* до цих сполук. Тетрацикліни та аміноглікозиди є альтернативними методами лікування цієї інфекції у ветеринарії та медицині для подолання резистентності (Rolain J.M., 2013; Kore P.U. et al., 2014; Gonçalves Pessoa R.B. et al., 2019).

Профілактика ґрунтується на проведенні санітарних та гігієнічних заходів (Bauerfeind R. et al., 2015; Eid H.M. et al., 2022).

АРКОБАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ

Етіологія. Бактерії роду *Arcobacter* є новими зоонозними патогенами, що передаються через харчові продукти. Нещодавно Міжнародна комісія з мікробіологічних специфікацій для харчових продуктів (ICMSF) класифікувала *Arcobacter butzleri* та *Arcobacter cryaerophilus* як мікроби, що становлять небезпеку для здоров'я людини (Vandenberg O. et al., 2004; Collado L., Figueras M.J., 2011; Ramees T.P. et al., 2017).

Arcobacter spp. – це грамнегативні бактерії злегка зігнутої форми, що мають один полярний джгутик або біполярні джгутики. Вони здатні розмножуватися в мікроаеробних умовах за температури від 15 до 30°C, можуть рости в аеробних умовах за 30°C і не потребують підвищеної концентрації водню для росту. Рід *Arcobacter* був вперше ідентифікований Vandamme P. et al. (1991) і наразі включає 27 видів (Diéguez A.L. et al., 2017). З цих 27 видів *A. butzleri*, *A. skirrowii* та *A. cryaerophilus* пов'язані з харчовими захворюваннями людини і були виділені з клінічних зразків випорожнень і крові людини (Tee W. et al., 1988; Kiehlbauch J.A. et al., 1991; Vandamme P. et al., 1991; Hsueh P.R. et al., 1997; Vandenberg O. et al., 2004; Prouzet-Mauléon V. et al., 2006; Kietsiri P. et al., 2021).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. З 12 *Arcobacter spp.* таксономічно охарактеризованих нині, *A. butzleri* та *A. cryaerophilus* пов'язані з інфекціями людини. Роль *A. skirrowii* у захворюваннях людини залишається неясною. Усі три види можуть інфікувати тварин, але передача від тварини до людини безсумнівно не доведена.

Три згадані види поширені в усьому світі та були виділені з фекалій або кишкового вмісту домашніх і диких тварин. Деякі з них були виділені з препуціальних і вагінальних зразків здорової великої рогатої худоби і свиней, а також із ротової порожнини собак і котів. Ці бактерії з високою частотою зустрічаються в шлунково-кишковому тракті птахів, які є потенційно важливими резервуарами. До цього часу остаточно не з'ясовано, чи є відкриті джерела води (природне середовище існування), провідними факторами передачі *Arcobacter spp.* чи факторами передачі збудників є екскременти інфікованих тварин або людей. Ґрунтові води можуть бути забруднені *Arcobacter spp.*, й часто є факторами передачі збудника.

Основними джерелами інфекції були визначені забруднене недоварене або сире м'ясо, тобто курятина, свинина, яловичина, молюски та вода (González I. et al., 2000; Villarruel-López A. et al., 2003; Rivas L. et al., 2004; Van Driessche E., Houf K., 2007; Collado L. et al., 2009; De Smet S. et al., 2011). В Таїланді було проведено дослідження, яке показало, що 13% (9/70) страв, поданих у деяких ресторанах Бангкока, були заражені *A. butzleri* (Teague N.S. et al., 2010). Крім того, *A. butzleri* було виявлено у 74% (54/73) зразків сирого м'яса та птиці на місцевому ринку в провінції Канчанабурі, розташованій у західному регіоні Таїланду (Bodhidatta L. et al., 2013).

Зараженню людини, ймовірно, передуює пероральне вживання заражених харчових продуктів (м'ясо, молоко, устриці, креветки) або питної води.

Повідомлялося про один випадок внутрішньоутробного зараження плода, але остаточно підтвердити цей шлях зараження не вдалося (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. *A. butzleri* і *A. cryaerophilus* спричинюють бактеріємію, ендокардит, перитоніт, шлунково-кишкові інфекції у людини. Останні проявляються нудотою, блюваннями та водянистою діареєю, іноді спазмами в животі без прояву діареї. Підтверджені випадки виділення *A. skirrowii* за хронічної діареї (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин виявляють аборти й діарею. Такі клінічні ознаки пов'язані з *Arcobacter spp.* *A. cryophilus* часто виявляють в біоматеріалі після абортів у великої рогатої худоби, овець і свиней. В окремих випадках виявляли збудників *A. butzleri* і *A. skirrowii*. Останній вважається збудником діареї та геморагічного коліту великої рогатої худоби, овець і кіз. *A. butzleri* переважно виявляється в фекаліях хворих на діарею свиней, великої рогатої худоби, коней, мавп, страусів і черепах. За експериментального зараження великої рогатої худоби *A. cryaerophilus* вдалося спричинити мастит, у райдужної форелі – смертельне генералізоване захворювання.

Діагностика. Проводять посів калу, крові або суспензію органів на спеціальні поживні середовища. Додавання антибіотиків до середовищ, іноді в поєднанні з фільтрацією, підвищує ймовірність виділення. Характеристику видів проводять за результатами біохімічних тестів. Нині також розроблені молекулярні методи досліджень (ПЛР) (проводять ампліфікацію 16S або 23S рДНК) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Потрібно виключити інфекційні гастроентерити, спричинені *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* та *C. difficile* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Антибіотикотерапія фторхінолонами або тетрациклінами рекомендована лише за тяжких, тривалих або бактеріємічних інфекцій, спричинених *A. skirrowii* (Bauerfeind R. et al., 2015). Повідомлялося про тести чутливості *Arcobacter* до антимікробних препаратів з використанням *Etest*, розведення в агарі та дискової дифузії (Houf K. et al., 2004; Son I. et al., 2007; Teague N.S. et al., 2010; Rathlavath S. et al., 2017). Макроліди (еритроміцин та азитроміцин) або фторхінолони (ципрофлоксацин) є рекомендованими препаратами вибору для лікування інфекцій, спричинених *Arcobacter* (Teague N.S. et al., 2010; Vandenberg O. et al., 2006; Son I. et al., 2007). Тетрацикліни та аміноглікозиди є альтернативними методами лікування цієї інфекції у ветеринарії та медицині для подолання резистентності (Son I. et al., 2007; Rathlavath S. et al., 2017; Rahimi E., 2014; Teague N.S. et al., 2010; Bodhidatta L. et al., 2013).

БОРДЕТЕЛІОЗНІ ІНФЕКЦІЇ

Спорадичні інфекції людей, спричиняються *Bordetella bronchiseptica*, джерелами збудника якої є сільськогосподарські тварини.

Етіологія. *B. bronchiseptica*, кокоподібна, суто аеробна грамнегативна паличка, яка є одним із збудників респіраторних інфекцій домашніх тварин. *Bordetella avium* є збудником аналогічних інфекцій у індиків. *Bordetella hinzii*, був виявлений у дихальних шляхах птахів, але також, хоча й нечасто, виділявся від людей. Останній вважається опортуністичним й є причиною зоонозних інфекцій у

людей. У тварин прояви варіюються від безсимптомного носійства до пневмонії з подальшою смертю.

B. bronchiseptica відомий як збудник респіраторних інфекцій у коней, свиней (атрофічний риніт), собак (розплідниковий кашель), кішок, кролів і морських свинок. За звичайних умов він є коменсалом, мешкає на слизових оболонках верхніх дихальних шляхів і спричинює запальні процеси лише за наявності супутньої секундарної флори бактеріального або вірусного походження (Goodnow R.A., 1980; Woolfrey B.F., Moody J.A. 1991; Mattoo S., Cherry J.D., 2005; Egberink H. et al., 2009).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Спровокувати захворювання у тварин можуть різні негативні фактори (порушення зоогігієнічних умов утримання, мікроклімату й надзвичайно щільне утримання у приміщеннях).

B. bronchiseptica виділяється з носових та респіраторних виділень інфікованих тварин (Goodnow R.A., 1980; Mattoo S., Cherry J.D., 2005). Таким чином, інфікування людини відбувається через прямий контакт з інфікованими респіраторними виділеннями, а також, ймовірно, аерозольним шляхом, як це показано для *Bordetella pertussis* (Woolfrey B.F., Moody J.A., 1991; Warfel J.M. et al., 2012). Інфікування людини *B. bronchiseptica* є рідкісним явищем: в огляді 1980 року було описано лише 5 випадків, у 1991 році – 25, а в 2009 році – близько 90 випадків ураження цим збудником людини (Goodnow R.A., 1980; Woolfrey B.F., Moody J.A., 1991; Patel A.K. et al., 2011). Дані свідчать про те, що більшість людей, інфікованих *B. bronchiseptica*, мають ослаблений імунітет, а перші повідомлення про інфікування пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини/синдромом набутого імунодефіциту (ВІЛ/СНІД) з'явилися в 1991 р. (Woolfrey B.F., Moody J.A., 1991; Amador C. et al., 1991). *B. bronchiseptica* до цього часу не включена до переліку хвороб, які можуть передаватися від людини до тварини, на веб-сайті Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC). Тим не менш, пандемія *SARS-2-CoV* розширила знання щодо значної кількості домашніх тварин можливих носіїв бордетел, що також свідчить про те, що значна кількість вразливих людей може контактувати з цією бактерією (Ho J. et al., 2021; Gujju V.R. et al., 2021).

Отже, *B. bronchiseptica* спричинює інфекції у хворих на СНІД людей, та наявністю інших імунних дефектів, пов'язаних з гемодіалізом, хворобою Крона, ендотрахеальної інтубації та після операцій з трансплантації органів (Bauerfeind R. et al., 2015; Gujju V.R. et al., 2021).

Клінічні прояви. У людей спостерігалось захворювання, подібне до кашлюку. Хвороба реєструється переважно в осіб з ослабленим імунітетом (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Бактеріологічне дослідження з обов'язковим посівом на спеціальні живильні середовища і, якщо є підозра на зоонозне походження, збудник типують (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Обов'язково виключають респіраторні хвороби, спричинені *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* та *Chlamydia pneumoniae* (Bauerfeind R. et al., 2015). В умовах лабораторії потрібно виключати *B. pertussis* (коклюш) та *B. parapertussis*, адже *B. bronchiseptica* спочатку ідентифікуються як група *Bordetella* за допомогою

додаткових тестів, таких як біохімічні та характеристика росту, й вони також використовуються для визначення *B. bronchiseptica*. Існує також ризик його ідентифікації як *B. pertussis* під час проведення мультиплексного молекулярного аналізу (McNulty M.C. et al., 2018).

Лікування. Враховують, що *B. bronchiseptica* резистентні до еритроміцину. Ефективні для лікування бордетеліозів аміноглікозиди, пеніциліни, цефалоспорины (Bauerfeind R. et al., 2015). Непогані результати під час лікування показують амікацин, гентаміцин, імipенем, офлоксацин, ципрофлоксацин, амоксицилін, колістин, триметоприм/сульфаметоксозал тощо. Лікування триває не менше 2 тижнів (Gujju V.R. et al., 2021).

Профілактика. Пацієнти з ослабленим імунітетом повинні уникати контакту із тваринами-носіями збудника (Bauerfeind R. et al., 2015; Gujju V.R. et al., 2021).

КАПНОЦИТОФАГНІ ІНФЕКЦІЇ

Capnocytophaga canimorsus і *Capnocytophaga cynodegmi* здатні спричиняти широкий спектр захворювань після локальних укусів до фульмінантних, часто смертельних захворювань із сепсисом, менінгітом і проявом синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові.

Етіологія. Збудники належать до роду *Capnocytophaga* (раніше *DF-1* і *DF-2*), родини *Flavobacteriaceae*. В цьому роді нараховується дев'ять видів факультативно анаеробних, грамнегативних, переважно веретеноподібних паличок. Вони є членами нормальної ротової флори. Всі вони були виділені з зубного нальоту та пов'язані з пародонтитом (Leadbetter E.R. et al., 1979; Brenner D.J. et al., 1989). З ротової порожнини собак було виділено чотири види капноцитофагів; серед них *C. canimorsus* і *C. cynodegmi*, які переважають кількісно над *C. canis* і *C. stomatis* (Suzuki M. et al., 2010; Dilegge S.K. et al., 2011; Renzi F. et al., 2015; Zangenah S. et al., 2016).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Збудники здебільшого передаються людині через укуси собак, потім через подряпини або тісний контакт (Lion C. et al., 1996). Хоча у інфікованих пацієнтів симптоми варіюють від легких до фульмінантних, у пацієнтів з ослабленим імунітетом клінічні ознаки, як правило, більш виражені (Lion C. et al., 1996; Pers C. et al., 1996). Порівняно з іншими видами, *C. canimorsus* зазвичай спричинює системні інфекції, включаючи целюліт, менінгіт і сепсис (Mader N. et al., 2020). *C. cynodegmi* вважається менш патогенною, ніж *C. canimorsus*, оскільки в більшості випадків, в інфікованих *C. cynodegmi*, розвивається місцева ранова інфекція (целюліт), яка рідко переходить у системну інфекцію (Sarma P.S., Mohanty S., 2001; Khawari A.A. et al., 2005).

У пацієнтів з імуносупресією, а також у імунокомпетентних пацієнтів *C. canimorsus* здатний спричинювати септицемію та інші важкі захворювання, такі як ендокардит, остеомієліт і перитоніт. Особливого ризику піддаються люди, які знаходяться в тісному контакті з собаками і котами.

Передача відбувається переважно через укуси (через які також можуть передаватись інші аеробні й анаеробні бактерії). Нечасто збудники передаються через зализування ран (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні ознаки. Середній інкубаційний період від укусу до клінічних симптомів у людей становить 5 днів (від 1 до 8, нечасто до 30 днів). Пацієнти, які звернулися до лікаря протягом 8–12 годин після укусу, виявляють лише обмежені ураження без ознак місцевого запалення. Згодом у осіб, які перенесли спленектомію, алкоголіків або осіб, які приймають стероїди, спостерігаються локалізований целюліт, біль, гнійні витоки та лімфангіт із набряком регіонарних лімфатичних вузлів. Захворювання може мати важкий і блискавичний перебіг із септицемією, менінгітом, ендокардитом, пневмонією, артритом, блискавичною пурпурою, дисемінованим внутрішньосудинним згортанням крові, периферійною гангrenoю та шоком. Ознаками септицемії є гарячка, остуда, головний біль, міалгія, блювання, діарея, біль у животі, сильне нездужання, задишка та сплутаність свідомості. Рівень смертності може досягати 30% (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Культивування на збагаченому середовищі з 5–10% CO_2 і диференціація у біохімічному дослідженні. Розроблено методики постановки ПЛР (Bauerfeind R. et al., 2015). Методи, які ґрунтуються на ПЛР, зазвичай виявляють більшу поширеність *Carpnocytophaga*, ніж бактеріологічні методи, через вибагливість цього роду до умов культивування та високу чутливість ПЛР. Однак без процесу культивування неможливо визначити фенотипні та інші важливі генотипні характеристики *Carpnocytophaga* (Lai C.H. et al., 2023).

Диференційна діагностика. Диференціюють ці збудники від інфекцій, спричинених *стрептококами* (наприклад, групи *S. milleri*), *стафілококами* та неферментаторами, наприклад групи NO-1 та іншими бактеріями, пов'язаними з укусами собак і котів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. *Carpnocytophaga spp.* чутливі до бета-лактамних антибіотиків (хоча деякі штами виявились бета-лактамазо не чутливими), макролідів, кліндаміцину, тетрацикліну, фторхінолонів, але резистентні до аміноглікозидів. Терапія амоксициліном-клавулановою кислотою $2-3 \times 1$ г/добу п.о. або від 2 до $3 \times 1,2$ г/добу в/в. повинна починатися негайно за підозри на інфекцію *C. canimorsus*, особливо у пацієнтів із ослабленим імунітетом або спленектомією (Bauerfeind R. et al., 2015).

***PSEUDOTUBERCULOSIS CORYNEBACTERIUM* ІНФЕКЦІЇ**

Природними господарями цього збудника є вівці, коні та велика рогата худоба. У овець *Corynebacterium pseudotuberculosis* (син. *C. ovis*) є збудником псевдотуберкульозу (овечого казеозного лімфангіту), який у цей час є найбільш поширеним в Австралії.

Corynebacterium pseudotuberculosis – це грампозитивна факультативна внутрішньоклітинна бактерія та етіологічний агент псевдотуберкульозу. Це захворювання є хронічним інфекційним зоонозом, який уражає дрібних жуйних тварин. У тварин, заражених цією бактерією, розвиваються гранулематозні ураження у зовнішніх та/або внутрішніх лімфатичних вузлах та в деяких органах, таких як селезінка, печінка та легені. Захворювання спричиняє економічні втрати через зменшення якості шкірсировини, зачищення туш від уражень, схуднення та зменшення виробництва молока (Baird G.J., Fontaine M.C., 2007; Beham A.W. et al., 2011; Barral T.D. et al., 2022).

Випадки інфекції у великої рогатої худоби були описані в Данії, Ізраїлі та Каліфорнії, а також у буйволів в Єгипті. З Німеччини також надходили повідомлення про випадки зараження тварин у зоопарках, особливо в домашніх зоопарках.

Поодинокі випадки інфікування людини (гранулематозний некротичний лімфаденіт в області шиї, пахвових западин і паху) були зареєстровані в Австралії та Новій Зеландії. Деякі випадки, ймовірно, були пов'язані з професійним зараженням у пастухів, стригалів, персоналу боєнь та м'ясників, тому контактна передача є найбільш ймовірною; однак реєструвались також випадки, пов'язані зі споживанням сирого молока (аліментарний шлях передачі).

Рекомендується хірургічне втручання та лікування еритроміцином або тетрацикліном (Bauerfeind R. et al., 2015).

Комерційно доступні вакцини проти зоонозного збудника *C. pseudotuberculosis* є неефективними у забезпеченні повного захисту, мають сумнівний рівень безпеки та серйозні побічні ефекти, а також відсутні ефективні препарати, незважаючи на те, що бактерія спричиняє значні економічні збитки (Burkovski A., 2023).

***CORYNEBACTERIUM ULCERANS* ІНФЕКЦІЇ**

Дифтерія – це захворювання верхніх дихальних шляхів, спричинене бактеріями *Corynebacterium diphtheriae*, що виробляють токсин, і характеризується болем у горлі, гарячкою та утворенням псевдомембрани на мигдаликах, глотці або на обох цих органах, а також характеризується виділеннями з носа. *C. diphtheriae* також може інфікувати шкіру, спричинюючи виразки. Однак, дифтерійна шкірна інфекція рідко призводить до будь-якого іншого тяжкого захворювання (CDC, 2025). *C. ulcerans* є близько спорідненою бактерією до *C. diphtheriae*, а деякі штами виробляють токсини, які дуже схожі на дифтерійний токсин (Wong T.P., Groman N. 1984; Sing A. et al, 2005). *C. ulcerans* широко розповсюджена в навколишньому середовищі і вважається одним з найшкідливіших патогенів для худоби та диких тварин. Ця бактерія може спричинювати шкірні запалення, включаючи мастит, у молочних корів (Higgs T.M. et al., 1967; Hart R.J., 1984; Hommez J. et al., 1999). *C. ulcerans* нині визнається як новий зоонозний збудник дифтерієподібного захворювання у світі (Stănică E. et al., 1968; Fox J.G., Frost W.W., 1974; Panaitescu M. et al., 1977; Olson M.E. et al., 1988; Bergin I.L. et al., 2000; Tejedor M.T. et al., 2000; Foster G. et al., 2002; Taylor D.J. et al., 2002; Morris W.E. et al., 2005; Lartigue M.F. et al., 2005; Aaron L. et al., 2006).

Інфекції, спричинені цими двома бактеріями, важко відрізнити клінічно, і Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) розглядає інфекції, спричинені *C. ulcerans*, що продукує токсин, як частину визначення випадку дифтерії (cdn.who, 2025). Вважається, що *C. diphtheriae* передається тільки між людьми, але *C. ulcerans* може передаватися людині від ссавців, і тому його слід розглядати як зооноз (Stănică E. et al., 1968; Fox J.G., Frost W.W., 1974; Panaitescu M. et al., 1977; Olson M.E. et al., 1988; Bergin I.L. et al., 2000; Tejedor M.T. et al., 2000; Foster G. et al., 2002; Taylor D.J. et al., 2002; Morris W.E. et al., 2005; Lartigue M.F. et al., 2005; Aaron L. et al., 2006). Собаки та коти як тварини-компаньйони вважаються

основними джерелами інфекції для людини. Тим не менш, існує недостатнє розуміння молекулярних механізмів, пов'язаних з його патогенністю (Yamamoto A. et al., 2023).

Ця грампозитивна паличка в першу чергу відома як збудник захворювань у тварин. Останній спричинює спорадичні випадки маститу у великої рогатої худоби, але бактерію також виявляють у домашніх і диких свиней, собак і котів. У людей штами, здатні продукувати дифтерійний токсин (існують також атоксикогенні штами) були описані як інфекційні агенти. Ці інфекції були рідкісними до 1990-х років. Проте між 1975 і 1993 роками у Великій Британії було зареєстровано 81 випадок, переважно у дітей віком від 5 до 14 років. Відтоді стали реєструвати більше повідомлень про захворювання, зокрема з країн Північної півкулі (США, Нідерланди, Швейцарія, Італія, Німеччина та Японія).

Токсигенні штами спричинюють респіраторні захворювання, схожі на дифтерію, рідше виникають пневмонії, синусити або виразкові ураження кистей і рук. Важкі випадки зазвичай спостерігалися у пацієнтів, які не були щеплені або була порушена схема щеплень проти дифтерії. Повідомлялося також, що ця бактерія є збудником перитоніту. Передача, швидше за все, відбувається через сире молоко або за тісного контакту з тваринами.

Рекомендовано лікування еритроміцином; за важких респіраторних інфекцій застосовують дифтерійний антитоксин (Bauerfeind R. et al., 2015).

DERMATOPHILUS CONGOLENSIS ІНФЕКЦІЇ

Етіологія. *Dermatophilus congolensis* належить до роду *Actinomycetales*. Це факультативна анаеробна грампозитивна паличка, яка утворює розгалужені міцеліоподібні нитки товщиною від 1 до 5 мкм, які діляться поздовжньо та поперечно, у результаті чого утворюються паралельні ряди кокоїдних клітин. Вони розвиваються в рухливі зооспори, які виростають до ниток і повторюють цикл.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Актиноміцета *Dermatophilus congolensis* (*D. congolensis*) спричинює дерматофілію – хворобу, яка здебільшого зустрічається у великої рогатої худоби, кіз, овець та зрідка у коней. Вважається, що це зоонозне захворювання недостатньо діагностується в людській популяції (Amor A. et al., 2011). У тваринництві це економічно важливе захворювання, яке перешкоджає досягненню оптимальної продуктивності тварин. Дерматофітія є ензоотичною в тропічному та субтропічному кліматі, де кліщ *Amblyomma variegatum* є основним переносником збудника. Тварини різного віку можуть бути інфіковані, а тяжкість захворювання варіює від легкого до важкого, й аж до летального результату (Ojong B.W. et al., 2016).

Отже, *D. congolensis* є облігатною патогенною шкірною бактерією, яка спричинює гострі й хронічні гнійно-ексудативні захворювання шкіри (дерматофіліоз) у багатьох видів диких і свійських тварин, зокрема великої рогатої худоби, овець, коней, верблюдів, морських крокодилів.

Хвороба широко поширена в тропічних і субтропічних районах Африки, Австралії, Нової Зеландії та Індії і вплинула на економіку цих країн. У країнах з помірним кліматом (США, Аргентина, Великобританія, Франція, Німеччина)

захворювання зустрічається спорадично. Інфікування людини трапляється нечасто.

Бактерія передається під час контакту з інфікованими тваринами або продуктами їх передачі. Блохи та ектопаразити є переносниками. До групи ризику належать люди, які тісно контактують із зараженими тваринами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Клінічно дерматофіляріози проявляються як хронічний дерматит, а також і як системні інфекції.

Дерматофіліоз людини локалізується переважно на кистях та передпліччі. Спостерігаються або екзематозні ураження, або численні пустули чи фурункули розміром з горошину, або кратерові ділянки розміром з шпильку голки з кератолізом (розривний кератоліз) і лейкоплакією (у пацієнтів з імунодепресією). Ураження зазвичай загоюються протягом 2–3 тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Проводиться мікроскопія (за Гімза) ексудату, струпів, кірок, зіскрібків шкіри або вирізаних пустул. Більшість штамів добре ростуть у мікроаерофільних умовах. Колонії утворюють короткі надземні гіфи й оточені зоною бета-гемолізу (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Цілеспрямованої терапії дерматофіляріозу у великої рогатої худоби не існує, проте місцеве або парентеральне застосування антибіотиків було успішним (Ambrose N.C., 1996). У людини ураження шкіри обробляють дезінфікуючим милом або антибактеріальними кремами. Застосовують парентеральні протимікробні засоби (пеніцилін V, тетрацикліни, стрептоміцин, еритроміцин) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Заходи боротьби. Боротьба з кліщами покращує епідемічну ситуацію (Ojong B.W. et al., 2016), але наразі не існує вакцини проти дерматофіляріозу (Awa D.N., Achukwi M.D., 2010). Враховуючи, що відмінності у сприйнятливості великої рогатої худоби пов'язані з генетичними маркерами, в деяких країнах селекція більш стійкої худоби була корисною (Maillard J.C. et al., 2003).

D. congolensis не вважався важливим, тому він поступово став занедбаним патогеном тварин, який зараз асоціюється із загибеллю важко інфікованих тварин. Тим не менш, існує недостатнє розуміння молекулярних механізмів, пов'язаних з його патогенністю. Крім того, геномні характеристики бактерії залишаються незрозумілими, оскільки лише кілька бактерій були секвеновані. Мало відомо про важливі фактори вірулентності (Ambrose N.C., 1996) або потенційну антимікробну резистентність цього виду, хоча ряд публікацій вказує на потенційну стійкість до антибіотиків у цього збудника (Hermoso de Mendoza J. et al., 1994; Mannan M. et al., 2009; Amor A. et al., 2011; Domingues P.F. et al., 2017).

HELICOBACTER ІНФЕКЦІЇ

Helicobacter pylori, грамнегативний вид із ряду *Campylobacteriales*, є організмом, адаптованим до шлунка людини, який здатний спричинювати хронічний гастрит типу B або виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, які, у свою чергу, можуть сприяти розвитку раку шлунка та лімфоми асоційованої зі слизовою оболонкою лімфатичної тканини (*MALT*). До організму людини збудник переважно потрапляє аліментарним шляхом. *H. pylori* є одним із найпоширеніших бактеріальних агентів у людей із світовим поширенням біля 50%.

Перше виділення *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у 1982 році Marshall та Warren (Marshall B.J., Warren J.R., 1984) стало поворотним моментом у розумінні мікробної екології шлунково-кишкового тракту та захворювань шлунка (Dunn B.E. et al., 1997). Після початкового скептицизму щодо етіологічної важливості цього мікроорганізму, нині визнано, що інфекції, спричинені *H. pylori*, пов'язані з деякими з найпоширеніших хронічних клінічних розладів верхніх відділів шлунково-кишкового тракту у людей (Као С.У. et al., 2016). Фактично, *H. pylori* визнана основною причиною хронічного активного гастриту і пов'язана з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки та шлунка, низькодиференційованою В-клітинною слизово-асоційованою лімфомою шлунка (*MALToma*)(Leja M. et al., 2016) та аденокарциномою шлунка, яка є провідною причиною смертності (третя причина від усіх ракових уражень у світі) від раку (Kusters J.G. et al., 2006; Hatakeyama M., Brzozowski T., 2006; Као С.У. et al., 2016). Крім того, *H. pylori* пов'язана з різноманітними позашлунковими захворюваннями, включаючи ішемічну хворобу серця, дерматологічні розлади, такі як розацеа та ідіопатична кропив'янка, аутоімунні захворювання щитовидної залози, тромбоцитопенічна пурпура та залізодефіцитна анемія (Куо С.Н. et al., 2014).

Інфікування людини *H. pylori* становить велику загрозу для здоров'я населення, оскільки збудник колонізує слизову оболонку шлунка приблизно половини населення світу (Torres J. et al., 2000; Frenck R.W., Jr, Clemens J., 2003; Olivares D., Gisbert J.P., 2006; Axon A., 2007). Інфікування зазвичай відбувається в дитинстві та ранньому дитинстві і є довготривалим, часто залишаючись на все життя (Singh M. et al., 2006). Поширеність *H. pylori* має значні географічні відмінності, причому рівень інфікування набагато вищий у країнах, що розвиваються (у деяких районах > 85%), ніж у Європі та Північній Америці (приблизно 30–40%)(Ozaydin N. et al., 2013; Khedmat H. et al., 2013). У різних країнах, що розвиваються, понад 80% населення є позитивними щодо носійства *H. pylori*, навіть у молодому віці (Perez-Perez G.I. et al., 2004). Поширеність *H. pylori* в індустріально розвинених країнах загалом не перевищує 40% і є значно нижчою у дітей та підлітків, ніж у дорослих та людей похилого віку. Порівняння показників поширеності за віком свідчить про те, що частота інфікування *H. pylori* знижується в останніх когортах, причому ця тенденція найбільш помітна в розвинених країнах і може бути пов'язана з поліпшенням гігієнічних практик. Крім того, за відповідними оцінками в 2–20% людей, інфікованих *H. pylori*, розвивається виразкова хвороба шлунка (Breckan R.K. et al., 2016).

Хоча *H. pylori* може спричинювати тяжкі захворювання з високим рівнем захворюваності та смертності, складна взаємодія між цим мікробом і людиною, зокрема шляхи його передачі людині та резервуари-носії, здебільшого невідомі, хоча декілька шляхів передачі можуть мати місце (Dunn B.E. et al., 1997; Goodman K.J., Correa P., 1995; Brown L.M., 2000; Allaker R.P. et al., 2002). Передача *H. pylori* відбувається від людини до людини фекально-оральним (як різновиди орально-оральним та шлунково-оральним) шляхом й інфікуюча доза для людини є доволі незначною (Kusters J.G. et al., 2006; Mitchell H., Katelaris P., 2016). *H. pylori* може бути збудником інфекцій, що передаються статевим шляхом (Singh V. et al., 1999; Schütze K. et al., 1995), і може призводити до фіброзно-кістозних змін молочних

залоз (Kast R.E., 2007). Ротова порожнина може бути первинно колонізована *H. pylori*, і це може бути пов'язано з подальшим розвитком шлункової інфекції (Yee J.K.C., 2017). Фекально-оральна передача має більш важливі наслідки, ніж орально-оральна, оскільки *H. pylori* може потрапляти в харчові продукти та воду після забруднення фекаліями (Poms R.E., Tatini S.R., 2001). Крім того, *H. pylori* вважають харчовим патогеном через його мікробіологічні та епідеміологічні характеристики (Kusters J.G. et al., 2006; Frenck R.W., Jr, Clemens J., 2003; Meng J., Doyle M.P., 1997; Velázquez M., Feirtag J.M., 1999; van Duynhoven Y.T., de Jonge R., 2001). Інформація про контамінацію *H. pylori* води, овочів та продуктів тваринного походження має вирішальне значення для визначення його потенційних ризиків передачі через харчові продукти (Quaglia N.C., Dambrosio A., 2018).

Спорадичні виявлення *H. pylori* у кішок і собак з гастритом, вказує на те, що збудник може “подолати” видовий бар'єр щодо деяких видів тварин і спричинювати у них захворювання. І навпаки, певні види сільськогосподарських (свині, велика рогата худоба) і домашніх тварин (собаки, коти) є підозрюваними джерелами бактерій, пов'язаних з *H. pylori*, які з різною частотою виявляються на слизовій оболонці шлунка тварин. Ці види представлені *H. canis*, *H. felis*, *H. fennelliae*, *H. bizzozeronii*, *H. salomonis*, *Candidatus H. heilmannii*, *H. cinaedi* та *H. suis*. У деяких випадках ці бактерії були пов'язані з бактеріємією, целюлітом, гастроентеритом, виразкою шлунка та септичним шоком у людей.

Для лікування інфекцій *H. pylori* використовували комбінації двох або трьох протимікробних засобів (амоксацилін з клавулановою кислотою або без неї, кларитроміцин, метронідазол) та інгібітор протонної помпи (ІПП). Неефективність цієї терапії та рецидиви вимагають вищих дозувань, продовження лікування, додавання вісмуту субцитрату калію плюс метронідазолу плюс тетрацикліну плюс ІПП (пантопразол або рабепразол) або коригування терапії після перевірки антимікробної резистентності (Bauerfeind R. et al., 2015).

***RHODOCOCCLUS EQUI* ІНФЕКЦІЇ**

Rhodococcus equi, грампозитивна, факультативна внутрішньоклітинна паличка, яка спричинює пневмонію у лошат. Збудник було виділено від інших видів тварин (велика рогата худоба, вівці, свині).

Інфікування людини *R. equi* закінчується розвитком гранулематозних або казеозних пневмоній у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Позалегенові інфекції (наприклад, абсцеси) зустрічаються спорадично. Більшість пацієнтів контактували з тваринами, але передача збудника ніколи не була безперечно доведена (Bauerfeind R. et al., 2015).

Rhodococcus equi – це ґрунтова факультативна внутрішньоклітинна актинобактерія (збудник є сапрофітом), яка спричинює піогранулематозні інфекції у багатьох видів тварин, включаючи людину. Родококова інфекція особливо важко перебігає у молодих лошат та тварин з ослабленим імунітетом, у яких вона зазвичай проявляється у вигляді небезпечної для життя гнійної бронхопневмонії (Prescott J.F., 1991; Yamshchikov A.V. et al., 2010; Vázquez-Boland J.A. et al., 2013). *R. equi* здатний колонізувати коней, свиней та жуйних тварин за допомогою 3 різних типів плазмід вірулентності, специфічних для

господаря (позначених як *pVAPA*, *pVAPB* та *pVAPN*) (MacArthur I. et al., 2017). Аналіз плазмід вірулентності ізолятів та порівняння геномних профілів вказують на те, що інфекції *R. equi* у людини походять від тварин (Ocampo-Sosa A.A. et al., 2007; MacArthur I. et al., 2017; Vázquez-Boland J.A., Meijer W.G., 2019).

R. equi дуже поширений у конярських господарствах в усьому світі (Muscatello G. et al., 2007). Протягом десятиліть стандартним лікуванням пневмонії у лошат, спричиненої *R. equi*, була комбінована терапія макролідами/рифампіцином (Giguère S., 2017). За відсутності ефективних методів профілактики багато конярських господарств покладаються на раннє ультразвукове виявлення інфікованих лошат та початок профілактики макролідом/рифампіцином ще до появи клінічних проявів захворювання (Giguère S. et al., 2011). У США, де родококоз лошат часто є ендемічним, впровадження цієї практики було пов'язано з появою подвійної макролід/рифампіцинорезистентності (*MRR*) *R. equi* (Burton A.J. et al., 2013; Giguère S. et al., 2010; Huber L. et al., 2018). Вперше виявлені наприкінці 1990-х років, ізоляти *R. equi* з подвійною резистентністю до макролідів та рифампіцину набувають все більшого поширення (Giguère S. et al., 2010; Huber L. et al., 2018; Anastasi E. et al., 2015; Erol E. et al., 2020), створюючи значну проблему, оскільки наразі не існує клінічно доведеної терапевтичної альтернативи для лікування уражених лошат (Giguère S., 2017). Ізоляти *MRR* також становлять потенційну небезпеку для здоров'я людини через ризик зоонозної передачі.

TRUEPERELLA PYOGENES ІНФЕКЦІЇ

Грампозитивна паличка *Trueperella pyogenes* (раніше *Arcanobacterium pyogenes*) є коменсальним мешканцем слизових оболонок великої рогатої худоби, овець і свиней і може спричинювати аборт, мастит і абсцеси шкіри та різних органів у цих тварин.

T. pyogenes було виявлено як збудник септицемії, ендокардиту, менінгіту, емпієми, артрити, пневмонії та абсцесів на руках, нижній частині рук і ногах у людини. Пацієнти часто страждають від основних захворювань, таких як рак або дивертикуліт. Ланцюг тварина-людина не доведений, але здається ймовірним. Механічно збудника можуть передавати мухи.

Вид *Trueperella pyogenes* (Yassin A.F. et al., 2011), раніше класифікований як *Arcanobacterium pyogenes* (Ramos C.P. et al., 1997), *Actinomyces pyogenes* (Collins M.D. et al., 1982), а також як *Corynebacterium pyogenes* (Rzewuska M. et al., 2019), належить до родини *Actinomycetaceae*, порядку *Actinomycetales* класу *Actinobacteria*, так звані актиноміцети (Zhao K. et al., 2014).

Збудник грампозитивний, плеоморфний, неспоротвірний, нерухомий, безкапсульний. Це факультативно анаеробна паличка, яка характеризується бродильним метаболізмом і сильною протеолітичною активністю (Rzewuska M. et al., 2019). Вимоги до поживних середовищ не є надмірними, але для культивування необхідно використовувати середовища, збагачені кров'ю або сироваткою.

Попереднє розпізнавання ізолятів *T. pyogenes* ґрунтується на морфології клітин, особливостях колоній, які оточені зоною бета-гемолізу на кров'яному

агарі, та негативному тесті на каталазу. Потім біохімічні властивості можуть бути протестовані для визначення виду (Ding, H., & Lämmle, C., 1992). Іноді для диференціації та належної ідентифікації ізолятів необхідні додаткові бактеріологічні методи, відмінні від традиційних. Для діагностики інфекцій, спричинених *T. pyogenes*, можуть бути корисними нові методи, такі як петльова ізотермічна ампліфікація (*LAMP*), мас-спектрометрія з матричною лазерною десорбцією/іонізацією за часом прольоту (*MALDI-TOF*), інфрачервона спектроскопія з перетворенням Фур'є (*FT-IR*) або секвенування гена 16S рРНК (Ding, H., & Lämmle, C., 1992; Zhang W. et al., 2013; Nagib S. et al., 2014; Randall L.P. et al., 2015; Abdulmawjood A. et al., 2016; Moreno L.Z. et al., 2017). Ці методи дозволяють розпізнати близькоспоріднені таксони порядку *Actinomycetales*, а іноді і перекласифікувати деякі з них (Rowlinson M.C. et al., 2006).

T. pyogenes вважається частиною біоти шкіри та слизових оболонок верхніх дихальних і сечостатевого шляхів тварин (Queen C. et al., 1994; Silva E. et al., 2008). Крім того, цю бактерію також виділяли зі стінок рубця та шлунку свиней як мікробіоту шлунково-кишкового тракту (Narayanan S. et al., 1998; Jost V.H. et al., 2002), а також з вимені клінічно здорових корів (Spittel S., & Hoedemaker M., 2012).

Однак *T. pyogenes* також є важливим опортуністичним патогеном. Цей вид, як і інші відомі актиноміцети, такі як *Corynebacterium pseudotuberculosis* або *Rhodococcus equi*, є етіологічним агентом поширених гнійних інфекцій у тварин. У випадку *C. pseudotuberculosis* найвища сприйнятливість до інфекції спостерігається у дрібних жуйних, а абсцеси локалізуються переважно в лімфатичних вузлах (Williamson L.H., 2001; Stefańska I. et al., 2010). *R. equi* спричинює піогенні інфекції, переважно у коней, а ураження виявляються переважно в дихальних шляхах (Muscatello G., 2012; Witkowski L. et al., 2017). Тоді як *T. pyogenes* є патогенним для різних видів тварин, а гнійні або некротичні ураження можуть виникати в різних тканинах господаря. Не було виявлено взаємозв'язку між профілями генів вірулентності штамів *T. pyogenes* та їх походженням, типом інфекції та господарем (Riseti R.M. et al., 2017; Rogovsky A.S. et al., 2018). Однак Ashrafi Tamai I. et al. (2018) повідомили про значний зв'язок між генотипами вірулентності та клональними типами ізолятів *T. pyogenes* і тяжкістю клінічних симптомів у післяродових корів з метритом.

Для лікування використовують пеніцилін G, V або ампіцилін/амоксацилін (Bauerfeind R. et al., 2015). Людям, під час лікування інфекцій, спричинених *T. pyogenes* також застосовують бета-лактами, тетрацикліни та макроліди. Питання ефективності терапії є особливо важливим, оскільки антимікробна резистентність у *T. pyogenes* стає все більшою проблемою через загальне вживання цих препаратів у сільському господарстві (Rzewuska M. et al., 2019).

***BACILLUS CEREUS* ІНФЕКЦІЇ**

Етіологія. *Bacillus cereus* (також відома як *Bacillus cereus sensu lato*) – грампозитивна, споротвірна, факультативно анаеробна паличкоподібна бактерія, яка повсюдно зустрічається в навколишньому середовищі. *B. cereus* часто

асоціюється зі спалахами харчових отруєнь, а також відіграє важливу роль у псуванні харчових продуктів завдяки своїм протеолітичним та ліполітичним властивостям (наприклад, солодке згортання або в'язкість молока та молочних продуктів) (Jessberger N. et al., 2020).

Характеристика збудника. *Bacillus cereus* росте за температури від 4 до 48°C (з оптимальною температурою росту 28–35°C) і діапазоні *pH* 4,9–9,3 (FDA, 2012). Штами *B. cereus* можуть відрізнятися за своїми характеристиками росту та виживання і поділяються на психротрофні та мезофільні групи. Психротрофні штами штами добре ростуть за температури нижче 10°C (але погано ростуть за 37°C) і зазвичай зустрічаються в охолоджених продуктах, а іноді і в свіжих, тоді як мезофільні штами добре ростуть за температури 37°C (але можуть виживати за температури нижче 10°C) (Wijnands L.M. et al., 2006).

Збудник може зберігатися і виживати в суворих умовах навколишнього середовища завдяки виробленню ендоспор та утворенню біоплівки. Спори бактерій не мають метаболічної активності і є стійкими до нагрівання, заморожування, висушування, γ - та ультрафіолетового випромінювання. Більше того, здатність цього збудника утворювати біоплівки ускладнює заходи з очищення та дезінфекції поверхонь закладів харчування (Enosi Tuipulotu D. et al., 2021).

Епідеміологія та шляхи передачі. Спалахи харчових захворювань, спричинених *B. cereus*, були задокументовані в усьому світі. Однак, як і стосовно інших поширених харчових патогенів, через самообмежувальну природу інфекції в поєднанні з нестачею лабораторних засобів тестування, у всьому світі про інфекцію *B. cereus* повідомляється вкрай мало (Enosi Tuipulotu D. et al., 2021).

Клінічні ознаки і перебіг. *Bacillus cereus* може спричинювати два різних типи шлунково-кишкових захворювань: блювальний та діарейний синдроми (Messelh     U., Ehling-Schulz M., 2018). *Блювальний синдром.* Штами *B. cereus*, які спричинюють блювання здебільшого пов'язані з крохмалистими продуктами харчування, такими як рис, макаронні вироби та випічка. *Діарейна форма* нагадує інтоксикацію золотистим стафілококом і спричинюється блювотним токсином цереулідом. Цереулід – це невеликий, термостійкий, кільцеподібний додекадепсипептид, який залишається стабільним навіть після нагрівання за температури 121°C протягом 30 хвилин, охолодження за 4°C протягом 60 днів та в діапазоні *pH* 2–11 (FDA, 2012). Блювальний синдром характеризується нудотою та блюваннями протягом від 30 хвилин до 6 годин після вживання забрудненої збудником їжі. Як правило, симптоми є самообмежувальними і короточасними (тривалістю не більше 1 дня), але іноді важкі випадки інтоксикації можуть потребувати госпіталізації, адже також може виникнути гостра печінкова недостатність та енцефалопатія (Ichikawa K. et al., 2010). Ентеропатогенні (діарейні) штами *B. cereus* виявляються в усіх видах харчових продуктів, включно з молочними продуктами, овочами, м'ясними продуктами, пудингами, спеціями, м'ясом птиці та пророслими паростками.

Загалом, симптоми діарейної форми харчового отруєння *B. cereus* зазвичай починаються приблизно через 6–15 годин і характеризуються болем у животі та водянистою діареєю, які нагадують симптоми інфекції *Clostridium perfringens*. На відміну від блювального токсину, ентеротоксини, пов'язані з діареєю,

виробляються не в самому харчовому матриксі, а в кишечнику внаслідок вживання забрудненої їжі, що містить штами *B. cereus*, які продукують токсини. Діарейні симптоми здебільшого спричинюються ентеротоксинами (термочутливими), які утворюють пори в мембранах епітеліальних клітин тонкого кишечника. Два трикомпонентних білково-токсичних комплекси, негемолітичний ентеротоксиновий комплекс (*Nhe*) і комплекс гемолітичного ентеротоксину (*Hbl*), а також один білок цитотоксин *K* (*CytK*) пов'язані з діарейним синдромом.

Діагностика. Традиційний метод виявлення *B. cereus* у харчових продуктах включає посів на “манітол-жовтково-поліміксинівий агар” як стандартне середовище.

Молекулярні методи діагностики, такі як ПЛР, вже давно використовуються для швидкого виявлення *B. cereus*. Імунологічні методи з використанням сендвіч-антитіл, імуноферментного аналізу (ІФА) або домену зв'язування клітинної стінки ендолізіну з бактеріофагом.

Профілактика та заходи боротьби. Вегетативну форму *B. cereus* можна знищувати шляхом термічної обробки. Однак спори можуть виживати за високих температур, наприклад, за пастеризації. Продукти, які часто є ураженими *B. cereus* (наприклад, м'ясо тварин та птиці, крохмалисті продукти, такі як рис і картопля, варені овочі тощо) не слід тримати в небезпечній температурній зоні 4,4–60°C. Адже в цьому діапазоні патогенні бактерії можуть швидко розмножуватися в харчових продуктах (FDA, 2012). Під час тривалого зберігання харчових продуктів за температури навколишнього середовища спори можуть перетворитися на вегетативні форми бактерій *B. cereus*, а отже, чим більше бактерій, тим більше токсину виробляється, й останнє збільшує ризик харчових отруєнь. Повторне нагрівання їжі може вбити вегетативні форми бактерій, але не може знищити токсин, який спричиняє блювальний тип захворювання (Enosi Tuipulotu D. et al., 2021). Тому рекомендується, щоб їжа належним чином зберігалася за температури плюсового холодильника. Слід зазначити, що багато психротрофних штамів *B. cereus* можуть виживати і рости за низьких температур. Тому інші заходи безпеки харчових продуктів такі як зберігання сирих і приготованих продуктів окремо, та дотримання належних гігієнічних практик, є важливим елементом для запобігання спалахам харчових отруєнь, спричинених *B. cereus*. (Bedi J.S. et al., 2022).

РИКЕТСІОЗИ

Загальні характеристики

Рикетсіози – це бактеріальні інфекції, тваринним резервуаром яких є ссавці, насамперед гризуни. Переносники – членистоногі. Залежно від збудника це можуть бути воші, блохи або кліщі. Всі рикетсіозні інфекції є зоонозами, включаючи епідемічний висипний тиф, для якого відомі спорадичні інфекції у природних вогнищах. Епідемії висипного тифу (антропонозів) нині стали рідкістю і виникають локально.

Rickettsia spp. це маленькі, плеоморфні, круглі (діаметр 0,3 мкм) або овальні (0,3 × 0,5 мкм), нерухомі грамнегативні бактерії з внутрішньою цитоплазматичною мембраною, шаром пептидоглікану та зовнішньою мембраною з ЛПС і двома імунодомінантними мембранними білками, *rOmpA* (190 кДа) і *rOmpB* (135 кДа). Часто рикетсії оточені мікрокапсулою і шаром муцину. Вони є obligatними внутрішньоклітинними паразитами еукаріот (хребетних і членистоногих), розмножуються або в їх цитоплазмі, або, рідше, в їх ядрах.

Аналіз 16S рДНК змінив таксономію цих збудників. *Rickettsia spp.* нині входить до родини *Rickettsiaceae* підгрупи Альфа-1 протеобактерій. Колишній *Rickettsia/Rochalimaea quintana* (збудник траншейної гарячки) тепер належить до родини *Bartonellaceae* тієї ж підгрупи, тоді як колишній *Coxiella burnetii* (збудник Ку-гарячки) належить до *Gamma-Proteobacteria*, порядку *Legionellales*. У родині *Rickettsiaceae* збудник гарячки цуцугамуші (скраб) належить до нового роду *Orientia*, у якого відсутні ЛПС і містять неспоріднені білки. Рід *Rickettsia* поділяється на групу тифозних хвороб, групу плямистої гарячки, філогенетично найдавнішу групу, включаючи *R. bellii* та *R. canadensis*, і перехідну групу, яка включає *R. felis*, *R. australis* та *R. acari*. Починаючи з 1985 року, було виділено понад 12 нових потенційних збудників хвороб людини, так що нині рід нараховує понад 20 видів, причому більше 6 видів також зареєстровано в Центральній Європі (табл. 12–13). Незалежно від нових таксономічних позицій, вищевказаний підрозділ має зберігати своє значення в клінічній практиці та серологічній діагностиці.

Рикетсії інфікують ендотеліальні клітини дрібних судин, спричинюючи васкуліти з гіперперфузією та аноксією, підвищену проникність судин з набряками, гіповолемією, гіпотензією, гіпальбумінемією, гіпонатріємією та підвищеною адгезивністю тромбоцитів.

Прояви рикетсіозів варіюють залежно від вірулентності та тропності виду. Органами-мішенями можуть бути шкіра (з розвитком екзантем, петехій, некрозів внаслідок мікроінфарктів), легені (інтерстиціальна пневмонія та набряк легенів), серце (інтерстиціальний міокардит), головний мозок (менінгоенцефаліт), шлунково-кишковий тракт (діарея), підшлункова залоза (панкреатит), печінка (гепатит) і система згортання крові (тромбоцитопенія, крововиливи, екхімози) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лабораторна діагностика. Ізоляція рикетсій повинна проводитися в лабораторіях 3 рівня біобезпеки.

Більшість рикетсіозів людини діагностуються шляхом ретельного клінічного та епідеміологічного обстеження пацієнтів. Для зниження

захворюваності та смертності важлива рання діагностика. Рання діагностика має важливе значення для полегшення раннього лікування антибіотиками. Клінічні прояви рикетсіозних захворювань варіюють від легких, самообмежуючих до тяжких або смертельних. Клінічно, наявність специфічного висипу та ексудату (переважно для групи плямистих гарячок – ПГ) залишається вирішальним для діагностики рикетсіозів. Однак клінічно може бути важко диференціювати рикетсіозні захворювання від інших гострих гарячкових захворювань. Крім того, ці хвороби здебільшого є ендемічними в країнах з обмеженими ресурсами, які не мають достатнього діагностичного потенціалу (Luce-Fedrow A. et al., 2015).

Фарбування та методи культивування. Методи фарбування залишаються важливими в клінічних умовах; однак, використання барвників у діагностичних і дослідницьких лабораторіях не так поширене. Найпоширеніші методи фарбування рикетсій за Гімзою, Гіменесом, Маккіавелло, Кастанедою, Стампом та/або акридин-помаранчевими барвниками.

Облігатний, внутрішньоклітинний характер рикетсійних організмів обмежує їхнє культивування клітинними лініями, ембріональними курячими яйцями та лабораторними тваринами (наявність живих клітин). Однак, здебільшого, метод виділення не є клінічно доцільним і, як уже зазначалось, вимагає лабораторних умов 3-го рівня біобезпеки, але культивування залишається необхідним для ідентифікації та характеристики нових видів і штамів.

Важливими клінічними зразками для виявлення та виділення (ізоляції) рикетсійних організмів є цільна кров, плазма, некропсійні тканини, біоптати шкіри та/або членистоногі. Важливими клітинними лініями для культивування рикетсій є *Vero* (епітеліальні клітини нирок африканської зеленої мавпи), *L929* (клітини фібробластів миші), *HEL* (ембріональні клітини легень людини), *XTC-2* (клітини *Xenopus laevis*) та *MRC5* (клітини фетальних фібробластів легень людини).

Серологічні тести. Серологічні тести для діагностики рикетсійних захворювань широко використовуються у всьому світі.

Групоспецифічне виявлення рикетсій можна здійснити за допомогою прямого імуофлуоресцентного аналізу (ІА) та/або непрямой імуофлуоресценції (РІФ).

Виявлення антитіл як індикаторів поточного та/або минулого впливу збудника є загальноновживаним методом діагностики рикетсіозів для проведення епідеміологічного нагляду. Під час діагностики рикетсіозів слід досліджувати парні зразки сироваток крові з метою виключити фонові рівні антитіл від попередньої інфекції (інфекцій) та запобігти помилковому діагнозу через відсутність сероконверсії в одному зразку.

Найпоширеніші тести для виявлення антитіл включають наступні. *Тест Вайля-Фелікса.* Цей тест на аглютинацію був вперше описаний Едмундом Вайлем та Артуром Феліксом у 1916. Через низьку чутливість та специфічність, тест більше не рекомендується використовувати в рутинній практиці (Kularatne S.A., Gawarammana I.B., 2009); однак він все ще має велике значення в регіонах з обмеженими ресурсами, де сучасні методи недоступні.

Диференційна діагностика ґрунтується на принципі, що певні серотипи бактерій *Proteus* проявляють антигенну перехресну реактивність з видами

рикетсій. Так, антиген *P. vulgaris* OX19 реагує з антитілами до рикетсій групи висипного тифу (тобто *Rickettsia prowazekii*, *R. typhi*); антиген OXK *P. mirabilis* реагує з антитілами до збудника висипного тифу (саме *Orientia tsutsugamushi*); антигени OX2 і OX19 *P. vulgaris* реагують з антитілами до групи SFG (наприклад, *R. rickettsiae*, *R. conorii*).

В серологічних дослідженнях застосовується РЗК, непряма імуофлуоресценція (РІФ). Остання вважається “золотим стандартом” у тестуванні рикетсійних захворювань. За його допомогою можна виявити групоспецифічні IgM та/або IgG у зразках пацієнта. Використовують також модифікації непрямого методу РІФ.

Імуоферментний аналіз (ІФА) є ще одним широко використовуваним серологічним методом, за допомогою якого виявляють специфічні для групи рикетсій IgM, IgG або одразу обидва.

Нині розроблені імуохроматографічні експрес-тести (ІХА), які дозволяють швидко виявити рикетсії, до того ж вони є відносно недорогими.

Перехресна реактивність, яка може виникати між антигенами рикетсій в межах одного роду та між антигенами різних родів залишається основним обмеженням для серодіагностики. Тому результати серологічних досліджень повинні бути підтверджені належними епідеміологічними дослідженнями, особливо якщо жодні рикетсії ніколи не були виділені або виявлені в досліджуваному регіоні. В разі підозри перехресної реакції можуть бути використані інші методи, такі як різниця в розведенні, а також перехресне поглинання сироваток і вестерн-блоттинг.

Молекулярні методи. Молекулярне виявлення рикетсій є дуже корисним у клінічних умовах, оскільки ці методи є швидкими, чутливими та специфічними. Молекулярне виявлення може бути виконано з різних людських зразків (наприклад, крові, біоптатів шкіри тощо). Кліщі, блохи, воші та інші переносники також можуть бути використані як епідеміологічні інструменти для виявлення активності патогенів у цільових регіонах. Молекулярні аналізи включають звичайну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), гніздову ПЛР, ПЛР в реальному часі та петлеву ізотермічну ампліфікацію (*LAMP*). Крім того, методи для визначення подальшої молекулярної характеристики включають модифікований ПЛР-аналіз, фрагментацію рестрикційних ферментів з виявленням поліморфізму довжини фрагментів рестрикції (*RFLP*), типізацію мультилокусних послідовностей/аналіз мультилокусних послідовностей (*MLST/MLSA*), мультиспейсерне типування (*MST*) та повногеномне секвенування (Bedi J.S. et al., 2022).

Таблиця 12 – Патогенні для людей види рикетсій

Види	Хвороба	Симптоми	Переносники	Поширення
<i>R. rickettsii</i>	Плямиста гарячка Скелястих Гір	Часто важка гарячка, екзантема	<i>Dermacentor variabilis, D. Andersoni</i> , інші	Пн./Пд. Америка
<i>R. conorii</i>	Середземноморська плямиста гарячка	Гарячка середньої тяжкості, висип, екзантема	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> та інші	Середземноморська зона, Близький Схід, Індія
<i>R. africae</i>	Африканська плямиста гарячка	Гарячка середньої тяжкості, висип, місцева екзантема	<i>Amblyomma hebraeum, A. variegatum</i> та інші	Африка на південь від Сахари, Карибський басейн
<i>R. acari</i>	Рикетсійна віспа	Легкий перебіг хвороби, вітряноподібна екзантема	<i>Allodermanyssus sanguineus</i>	Ймовірно, в усьому світі, поодинокі вогнища
<i>R. prowazekii</i>	Епідемічний тиф	Висока температура, екзантема, геморагії, енцефаліт, смертність від 10 до 40%	<i>Pediculus humanus humanus</i>	В усьому світі в помірному кліматі
<i>R. typhi</i>	Епідемічний тиф	Гарячка, екзантема, смертність від 1 до 8%	<i>Xenopsylla cheopis</i> та інші блохи	В усьому світі поодинокі вогнища
<i>Orientia tsutsugamushi</i>	Гарячка Цуцугамуші	Часто важка гарячка, висип, екзантема	<i>Leptotrombidium spp.</i> та інші кліщі	Східна/Південно- Східна Азія

Таблиця 13 – Патогенні для людини рикетсії Центральної Європи.

Види	Хвороба	Симптоми	Переносники	Поширення
<i>R. slovaca</i>	Лімфаденіт від укусу кліща		<i>Dermacentor marginatus</i>	Європа, Азія
<i>R. raoultii</i>	В поодиноких випадках лімфаденіт від укусу кліща		<i>Dermacentor reticulatus</i>	Франція, Німеччина
<i>R. helvetica</i>	Гарячка від укусу кліща	В поодиноких випадках периміокардит, менінгіт	<i>Ixodes ricinus</i>	Європа, Азія
<i>R. monacensis</i>	Гарячка після укусу кліща	В поодиноких випадках гарячка, екзантема	<i>Ixodes ricinus</i>	Баварія, Іспанія
<i>R. massiliae</i>	Гарячка від укусу кліща	В поодиноких випадках гарячка, екзантема	<i>Rhipicephalus sanguineus, Ixodes ricinus</i>	Середземноморська зона, Баварія
<i>R. felis</i>	Котячо- блошиний тиф	Гарячка, екзантема	<i>Ctenocephalides felis</i>	Ймовірно, у всьому світі

Нині культивування рикетсій проводиться в різних клітинних лініях (наприклад, *Vero*) з використанням матрасів і флаконів, які замінили курячі ембріони та біопробу на тваринах (за винятком мишей у разі підозри випадків *O. tsutsugamushi*).

Діагностика трудомістка, дорога і перспективна лише за умови раннього відбору матеріалу (біопсія, струпи, кров). ПЛР використовують для ідентифікації ізолятів рикетсій безпосередньо (наприклад, з лейкоцитів крові) або в клітинних культурах. Чутливість останнього методу досягає 70%. Для деяких видів доступні спеціальні праймери; в іншому випадку необхідно використовувати родоспецифічні праймери з подальшим аналізом послідовності ДНК. Роботу з рикетсіями, як уже зазначалось, необхідно проводити в лабораторіях з рівнем біобезпеки 3. Збудники також є потенційною біологічною зброєю.

Однак здебільшого діагноз ставлять за допомогою ІФА з антигенами рикетсій. Реакція Вейля-Фелікса з перехресно реагуючими антигенами *Proteus* є застарілою, й нині практично не використовуються. Техніка Вестерн-блот з попередньою абсорбцією антитіл призначена для спеціалізованих лабораторій. У групі рикетсії демонструють серологічні перехресні реакції. Під час видової диференціації можна спробувати порівнювати титри з різними антигенами. Антитіла утворюються не раніше, ніж через 7–10 днів після появи симптомів, і вони можуть не з'явитися, якщо лікування антибіотиками розпочато одразу після початку клінічних ознак (Bauerfeind R. et al., 2015).

Впродовж останніх 10 років (2014–2023 рр.) в Україні виявлено 14 випадків рикетсіозних захворювань, спричинених рикетсіями, що діагностувалися в період із 2014 по 2018 роки. Абсолютна більшість пацієнтів (12 осіб) зі встановленим діагнозом реєструвалися в Одеській області, а саме: 7 (0,29 на 100 тис. населення) у 2014 році, 1 (0,04 на 100 тис.) – у 2015; 3 (0,13 на 100 тис.) – у 2016 та 1 (0,04 на 100 тис.) – у 2017 рр. Крім того, по одному випадку було зареєстровано у Закарпатській (2017) та Київській (2018) областях.

Лікування. Всі рикетсіози доволі успішно лікуються в разі раннього застосування антибіотиків. Препаратом вибору є доксициклін. Альтернативними препаратами є ципрофлоксацин або хлорамфенікол, а у дітей віком до 8 років і вагітних – макроліди (кларитроміцин, азитроміцин) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Оскільки вакцини нині практично не застосовуються, більше того, вони ніколи не були офіційно ліцензовані, єдиним профілактичним заходом є уникнення контакту з кліщами. У контамінованих збудником приміщеннях застосовують акарициди. Повинна вестись боротьба з бурим собачим кліщем. Якщо воші або блохи є переносниками, необхідне систематичне видалення або боротьба з ними. Родентициди можна застосовувати, якщо у водоймі є гризуни. Усунення інфікованих або бродячих собак є додатковим заходом боротьби (Bauerfeind R. et al., 2015).

ПЛЯМИСТА ГАРЯЧКА СКЕЛЯСТИХ ГІР

Плямиста гарячка Скелястих гір (англ.: *Rocky mountain spotted fever*; абр. назва: *RMSF*) є найважливішим зоонозним рикетсіозом у Західній півкулі та найважчим серед тих, що передаються кліщами. Це системне гарячкове захворювання з геморагічними висипаннями. Завдяки наявності природних

вогнищ воно не втратило свого значення. Без лікування антибіотиками перебіг часто важкий і смертельний (Chapman A.S. et al., 2006; Childs J.E., Paddock C.D., 2007).

Історична довідка. Плями́ста гарячка Скелястих гір належить до найбільш вірулентних інфекцій, виявлених у людей, і її діагностика часто є проблемною. Наприкінці XIX століття з'явилося перше клінічне описання *RMSF* (так званої плямистої гарячки Айдахо), яке зробив Едвард Е. Максі. Хвороба супроводжувалась безперервною помірно високою гарячкою, профузним проносом, пурпурними висипаннями на шкірі (останні з'являлися спочатку на щиколотках, зап'ястках і лобі, але швидко поширювалися на всі частини тіла (Maxey E.E., 1899).

Етіологія та епідеміологічні відомості. Збудник – *Rickettsia rickettsii*.

Природні вогнища виявляють у майже всіх штатах США, Канаді, Центральній Америці (Мексика, Коста-Ріка, Панама), а також у північних країнах Південної Америки (Колумбія, Бразилія), але не в Європі, Африці та Азії. Резервуарами є тверді кліщі (у східній частині США – *Dermacentor variabilis*; у західних штатах – *D. andersonii*; у Мексиці – *Rhipicephalus sanguineus sensu lato* – бурий собачий кліщ; в цих же країнах, а також у Центральній і Південній Америці – *Amblyomma cayennense*), які разом із кролями, польовими мишами та іншими гризунами утворюють природні вогнища. Кліщі залишаються інфекційними протягом усього життя і трансovarіально передають збудника своїм нащадкам. Серед домашніх тварин можуть хворіти собаки (Chen L.F., Sexton D.J., 2008; Dantas-Torres F., 2010; Bauerfeind R. et al., 2015).

Отже, географічне поширення *RMSF* обмежене країнами Західної півкулі (США, західна Канада, західна і центральна Мексика, Панама, Коста-Ріка, північно-західна Аргентина, Бразилія, Колумбія). Захворювання є найпоширенішим кліщовим рикетсіозним захворюванням у США (Dantas-Torres F., 2007). *Rickettsia rickettsii* передається через укуси інфікованого кліща, який є як резервуаром, так і переносником збудника. Природними резервуарами *R. rickettsii* є іксодові кліщі (родина *Ixodidae*) різних родів і видів.

У кліщах збудник підтримується через транстадійний (між стадіями розвитку) і трансovarіальний (від зараженої самки кліща до її нащадків) шляхи. Під час присмоктування та живлення кліщів на людині спостерігається явище реактивації, коли неактивна форма (авірулентна стадія) *R. rickettsii* перетворюється на патогенну форму. Цей процес реактивації вимагає періоду прикріплення, який зазвичай триває 4–6 годин, хоча може тривати й до 24 годин (Thorner A.R. et al., 1998).

Патоген також був виявлений у домашніх і диких ссавців, але роль цих тварин як резервуарів недостатньо вивчена (Azad A.F., Beard C.B., 1998). Інші можливі шляхи передачі, хоча й рідкісні, включають переливання крові та випадкове інфікування збудником слизових оболонок після контакту із забрудненими руками.

Захворюваність на *RMSF* найвища в осіб віком від 5 до 9 років і в осіб старше 60 років. Факторами ризику є прогулянки на свіжому повітрі та контакти з собаками на яких є кліщі. Майже у всіх пацієнтів в анамнезі можна виявити

наявність кліщів; 60% захворілих людей навіть можуть згадати про укусу кліща. На відміну від інших кліщових гарячок, первинні ураження зустрічаються нечасто.

Дослідники в Мексиці та США помітили, що захворюваність і смертність від *RMSF* непропорційно вищі в громадах з низьким рівнем доходу. Багато факторів можуть впливати на вразливість у спільнотах з низьким рівнем доходу та розуміння ролі соціальних факторів у екології захворювань (Straily A. et al., 2016; Raghavan R.K. et al., 2016; Álvarez-Hernández G. et al., 2017). Мексиканські дослідники зазначали, що після десятиліть із лише спорадичними випадками спалахи *RMSF* почали відбуватися в регіоні Арізона/Сонора на початку 2000-х років. У період з 2003 по 2017 рік лише в прикордонному штаті Сонора (Мексика) було зареєстровано щонайменше 1394 випадки захворювання людей із них 247 виявились смертельними (Reyes-Castro P.A. et al., 2021). Випадки захворювання в Сонора були найбільш поширеними в громадах із низьким рівнем доходу та обмеженим доступом до медичної допомоги, особливо серед корінного населення та сільськогосподарських працівників-мігрантів (Alvarez-Hernandez G. et al., 2020). Діти віком до 10 років виявились особливо вразливими й у них виникали серйозні ускладнення зі здоров'ям. Рівень смертності становив 40% серед корінних пацієнтів у дитячій лікарні Сонора (Alvarez-Hernandez G. et al., 2015).

Зараження людей і собак відбувається через укусу заражених кліщів. Не раніше ніж через 6 годин після зараження кліщ передає мікроорганізм зі слиною. Зараження відбувається здебільшого в період з квітня по жовтень, а в теплих районах також взимку. За передачу збудника часто відповідають собаки (Bauerfeind R. et al., 2015).

Щодо даних з плямистої гарячки серед населення України, то відповідно до даних офіційної звітності її впродовж 2014–2023 рр. реєстрували лише у 1 пацієнта із Київської області в 2018 році.

Патогенез. На відміну від інших внутрішньоклітинних бактерій, що спричинюють захворювання у людей, *R. rickettsii* не оточена мембраною клітини-господаря, і збудник може знаходитися в ядрі або цитоплазмі клітини-господаря (Walker D.H., 1989).

Збудник може спричинювати системне захворювання, в яке можуть бути залучені ендотеліальні клітини капілярів і дрібних та середніх судин усіх тканин і органів (Bedi J.S. et al., 2022).

Клінічні прояви. Середній інкубаційний період за *RMSF* становить 7 днів (діапазон коливається у межах 2–14 днів) (Lacz N.L. et al., 2006). Початкові клінічні ознаки та симптоми подібні до тих, які спостерігаються за інших кліщових рикетсіозних захворювань, тому клінічна діагностика ускладнена на ранній стадії, коли лікування буде найбільш ефективним. На початковому етапі хвороба характеризується раптовим підвищенням температури, нездужанням і сильним головним болем, що зазвичай супроводжується міалгією, анорексією, нудотою, блюваннями, болем у животі та світлобоязню. Через два тижні після укусу кліща класична клінічна триада (гарячка, головний біль, висип) спостерігається у 60–70% пацієнтів (Dantas-Torres F., 2007).

Загалом у пацієнтів з *RMSF* спостерігається різноманітний спектр системних, шкірних, серцевих, легених, шлунково-кишкових, ниркових, неврологічних, очних та скелетних м'язових проявів.

Отже, інфекція може бути безсимптомною, легкою або блискавичною. Хвороба, як правило, починається гарячкою, температура тіла може становити до 40°C, характеризується сильним головним болем (90%), нездужанням та міалгіями (80%), анорексією, нудотою, блюваннями (86%) і болями у животі (50%). Висипання, спочатку рожеві, стають плямисто-папульозними і, нарешті, петехіальними з крововиливами, присутні в перший день лише у кожного шостого пацієнта, а на третій день у кожного другого пацієнта. Іноді буває лише кілька плям, а у 10–15% пацієнтів висипань не спостерігається взагалі, що, однак, не вказує на кращий прогноз. Висипи зазвичай починають реєструватися на суглобах рук і ніг, вони бліді під час пальпації й їх інтенсивність посилюється з підвищенням температури. Протягом кількох днів висипи прогресують центріпетально і вражають пахвову западину, стегно, тулуб, іноді долоні та підшви. Виявляють ускладнення у вигляді шоку, гангрені шкіри, набряку легенів, ГРЗ, гострої ниркової недостатності, гепатоспленомегалії, вогнищового гепатиту, панкреатиту, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, крововиливів в шлунково-кишковому та сечостатевому трактах, а також виявляються симптоми з боку ЦНС, такі як ступор, марення, кома, судоми. Смертність становить від 10 до 60% у нелікованих випадках, в разі раннього й своєчасного лікування антибіотиками – 5–10%. Фультімантний перебіг може призвести до смерті протягом >5 днів.

Клінічними симптомами у собак є висока температура, анорексія, загальна слабкість, біль у животі, крововиливи (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Постановка діагнозу у перші дні захворювання може бути складною. Навіть якщо висипання відсутні, *RSMF* слід підозрювати у пацієнтів, які були в ендемічних районах із активністю кліщів та мають високу температуру, сильний головний біль, міалгії та нездужання. Поява висипань протягом наступних днів дозволяє поставити попередній діагноз. Лабораторія може підтвердити діагноз за допомогою ПЛР. Матеріалом для постановки реакції може бути біоптат шкіри або периферійні лейкоцити. Серологічна діагностика є груповою (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Під час початкової, часто малосимптомної фази, необхідно виключати *грип*, *ентеровірусні інфекції*, *черевний тиф*, *інфекційний мононуклеоз*, *септицемію* та *ерліхіоз*. Залежно від локалізації симптомів також потрібно диференціювати хворобу від *гострого бронхіту*, *бактеріальної або вірусної пневмонії*, *гастроентериту*, *гострого живота* або *менінгоенцефаліта*. Типові висипання можуть нагадувати такі за *менінгококовою септицемією*, *сифілісу* другої стадії, *синдрому токсичного шоку* та *краснухи* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Висока смертність від *RMSF* часто пов'язана із запізнілою або неправильною діагностикою та лікуванням. Тому, рання антимікробна терапія є обов'язковою, навіть якщо діагноз не підтверджений лабораторно, оскільки це допоможе запобігти небезпечним ускладненням. Оптимальними препаратами є доксициклін 2 × 100 мг/добу в/в. або п.о. протягом 7 днів. Вагітні пацієнтки отримують хлорамфенікол 4 × 15 мг/кг/добу внутрішньовенно або п.о. протягом 7 днів. Якщо лікування розпочнеться пізніше, рикетсії все ще можуть бути усунені, але пошкодження органів може призвести до летальних наслідків. У тяжких

випадках необхідна госпіталізація у відділення інтенсивної терапії (Bauerfeind R. et al., 2015). Однак, використання тетрациклінів у лікуванні кліщових рикетсійних захворювань у дітей є суперечливим через ризик зміни кольору постійних зубів (Grossman E.R. et al., Walchek, A., & Freedman, H. (1971).

Профілактика. За відсутності ефективної вакцини запобігання укусам кліщів залишається основним профілактичним заходом (Gottlieb M. et al., 2018). З профілактичною метою потрібно уникати місць проживання кліщів в ендемічних регіонах, таких як трав'янисті поля, лісисті райони, трав'янисті узлісся, берегів струмків та стежок наближених до води. Необхідно застосовувати заходи особистого захисту для запобігання можливого контакту з кліщами. Людям в ендемічних регіонах рекомендується носити світлий одяг, штани (не шорти) та сорочки з довгими рукавами, відповідне взуття.

Оскільки для передачі *R. rickettsii* потрібен мінімальний період прикріплення, раннє видалення кліща має вирішальне значення для зменшення ймовірності інфікування. Наприклад, ідеальний інтервал протягом якого присмоктався кліщ і його видалення до передачі збудника хребетній тварині-господарю для *D. andersoni* становить від 2 до 20 годин (в середньому 10 годин) (Spencer R.R., Parker R.R., 1923). Тому необхідно проводити часті огляди на наявність кліщів, що присмокталися, правильне їх видалення, обережно захопивши кліща тонким пінцетом, якомога ближче до місця присмоктування, і витягувати з постійним тиском. Після видалення кліща завжди необхідно дезінфікувати місце укусу.

Хіміопрофілактика може включати нанесення репеленту (*DEET*: *N*, *N*-діетилметатолуаміду) на відкриті ділянки шкіри й повинна проводитися в зонах високого ризику. Нанесення перметрину (акарицид) на одяг також є корисним. Огляд одягу, знімання кліщів та дезінфекція (одягу) одразу після відвідування небезпечних щодо циркуляції кліщів місць, є необхідними (Bedi J.S. et al., 2022).

Попередні дослідження трансмісивних хвороб, включаючи гарячку денге (Ibrahim N.K. et al., 2009; Haenchen S.D. et al., 2016) та малярію (Haenchen S.D. et al., 2016), показують, що участь людей у профілактичних заходах пов'язана з їхніми знаннями, ставленням і практикою (*КАР*) щодо передачі та симптомів хвороби. Низький рівень *КАР* пов'язаний із низьким рівнем участі в профілактичних заходах (Alobuia W.M. et al., 2015). Побутовий характер передачі *RMSF* у Мексиці та на південному заході Сполучених Штатів вимагає узгоджених зусиль для залучення окремих осіб і громад до зусиль з профілактики та контролю. Ефективність втручань у сфері громадського здоров'я в умовах обмежених ресурсів значною мірою залежить від здатності людини та громади розпізнавати фактори ризику та вживати певних заходів для зменшення ймовірності захворювання (Muleme J. et al., 2017).

СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ПЛЯМИСТА ГАРЯЧКА

Середземноморська плямиста гарячка (англ.: *Mediterranean spotted fever*) належить до найпоширеніших рикетсіозів у Південній Європі і може також вражати туристів із Центральної Європи. Загалом доброякісне захворювання, яке характеризується первинним ураженням, гарячкою до 10 днів і макулопапульозними висипаннями.

Історична довідка. Конор і Брух описали цю хворобу як гарячкову хворобу з плямами на шкірі (*fièvre boutonneuse*), яку вони спостерігали у семи пацієнтів у Тунісі в 1910 році (Conor A., Bruch A., 1910). У наступні роки подібне захворювання було діагностовано в інших регіонах, прилеглих до Середземного моря, в тому числі в Іспанії, Італії, Греції та на південному кордоні Франції. Інтерес до цієї хвороби зріс у 1925 році після того, як Olmer виявив групу подібних випадків у Марселі, Франція (Olmer D., 1925). У 1927 році Boinet і Pieri описали клінічну ознаку хвороби – “*tache noire*” або *eschar* – ураження шкіри, яке розвивається на місці присмоктування інфікованого кліща (Boinet M.M., Pieri J., 1927). Експериментальні роботи Durand, Conseil, Blanc, Caminopetros продемонстрували, що бурий собачий кліщ *Rhipicephalus sanguineus* є як переносником хвороби, так і резервуаром збудника (Durand P., Conseil E., 1930; Blanc G., Caminopetros J., 1932). Етіологічний агент був названий *Rickettsia conorii* у 1932 році. Згідно з найбільш прийнятною номенклатурою видів рикетсій, *R. conorii sensu stricto* називають підвидом *R. conorii* і належить останній до комплексу *R. conorii* разом з трьома іншими підвидами (Zhu Y. et al., 2005).

Етіологія. Збудником захворювання є *Rickettsia conorii subsp. conorii*, який зараз вважається комплексом із різними підвидами. *R. conorii* є ендеміком у всьому Середземномор'ї. Річна захворюваність у Португалії може досягати 10 на 100 000 мешканців. Спорадичні випадки в Африці нижче Сахари та на узбережжі Чорного моря були відомі, але, можливо, їх доведеться переглянути з огляду на нову таксономію. Резервуаром є переважно кліщі (*Rhipicephalus sanguineus*), здатні передавати збудника трансоваріально. Резервуаром для тварин є дрібні гризуни (щури) і, особливо в середземноморських країнах, собаки, які показали рівень серопревалентності до 70%. Масовий імпорту собак із цієї території передбачає небезпеку імпорту *R. conorii*, а також *Rhipicephalus*, який, як теплолюбний вид, міг би тривалий час виживати в закритих приміщеннях. Таким чином, створюватимуться ендемічні осередки *R. conorii* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Інфіковані кліщі заражають людину через слину, саме таким чином збудник передається під час укусу (рис. 16). Найбільша кількість заражень відбувається влітку, в період найбільшої активності кліщів. Хоча від 5 до 12% *R. sanguineus* заражені *R. conorii*, люди відносно рідко вражаються через високу специфічність бурого собачого кліща до основного виду господаря. Зараженню здебільшого передують контакт із собаками або збирання з їх тіла кліщів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Наразі відомо, що хвороба є ендемічною на територіях, що охоплюють країни Середземномор'я, Чорного та Каспійського морів, країн на південь від Сахари, Центральної та Південної Африки, Близького Сходу, Індійського субконтиненту та Китаю (Rovero C. et al., 2008; Parola P. et al., 2013; Xu N. et al., 2021). Залежно від регіону, поширеність і клінічні прояви захворювання, яке зазвичай діагностується як розсіяний склероз, суттєво відрізняються. Останнє значною мірою пов'язано з тим, що місцеві (автохтонні) популяції кліщів відрізняються за своїми екологічними асоціаціями та репертуаром циркулюючих *SFGR* (Gray J. et al., 2013; Dantas-Torres F., Otranto D., 2022), а також співіснуванням інших підвидів комплексу *R. conorii*, включаючи *R. conorii subspecies israelensis*, *R. conorii subspecies caspia* та *R. conorii subspecies indica*, які

можуть передаватися і підтримуватися кліщами *Rhipicephalus spp.* тощо (de Sousa R. et al., 2005; Brouqui P. et al., 2007; Torina A. et al., 2012; Chisu V. et al., 2014; Renvoisé A. et al., 2012). Різноманітні генетичні особливості людей у цих регіонах також можуть впливати на перебіг цих захворювань (Piras M.A. et al., 1983; Raoult D. et al., 1986; Chaumentin G. et al., 1997; Gafarova M.T., Ereemeeva M.E., 2023).

Клінічні прояви. Інкубаційний період триває від 2 до 7 днів. У >50% випадків є первинне ураження розміром з горошину з некрозом у центрі (струп), яке часто перетворюється на виразку і вкривається чорним струпом. Однак не в кожному випадку середземноморської гарячки можна побачити укус кліща. У більшості випадків спостерігаються регіонарний лімфаденіт і гарячка >39 °С, яка триває від 1 до 2 тижнів, супроводжується головним болем, болем суглобів і м'язів, а також генералізованими папульозними висипаннями ("бутонізація"), які розвиваються на третю-п'яту добу, але можуть не виникати взагалі. Ці висипання зникають без десквамації в кінці гарячкового періоду.

Можуть спостерігатися зміни в кількості цитокінів, гіперкоагуляція та тромбози глибоких вен. У тяжких випадках, особливо у літніх пацієнтів, алкоголіків, діабетиків, людей із серцевою недостатністю, може виникнути менінгоенцефаліт з комою та судомами або дисемінований васкуліт у серці, легенях, нирках, печінці та підшлунковій залозі. Рівень смертності 1–5% і вище у тяжких випадках

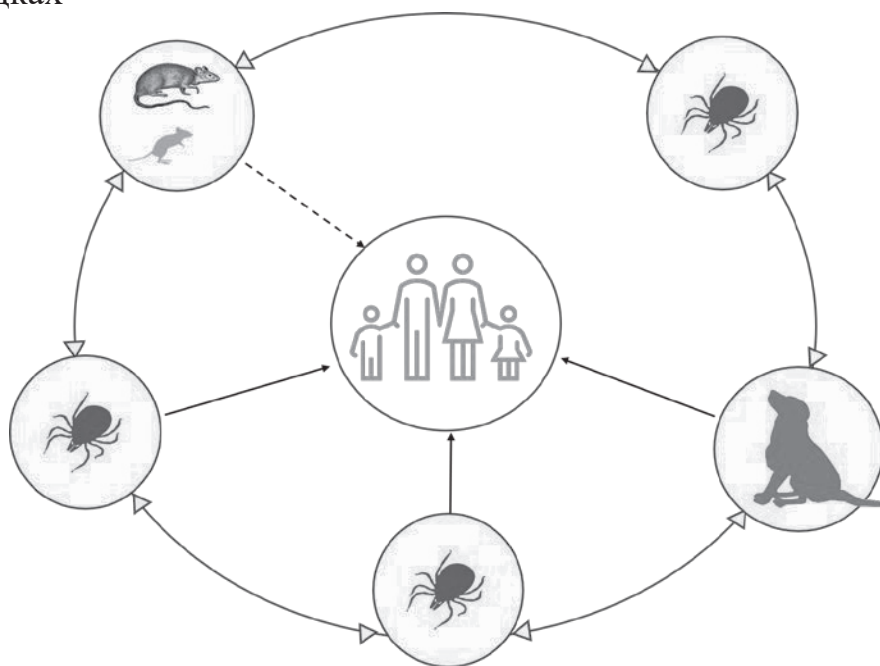


Рис. 16 – Можливі шляхи передачі Середземноморської плямистої гарячки.

Діагностика. Діагноз повинен ґрунтуватися на історії контакту з кліщами та клінічних симптомах (лімфаденіт, гарячка, висипання).

Серологічний тест ІФА з використанням парних сироваток є золотим стандартом для діагностики рикетсіозів *SFG*, і в разі використання в поєднанні з аналізом вестерн-блотингу він може забезпечити однозначну ідентифікацію етіологічного агента (Ereemeeva M.E. et al., 2014; Biggs H.M. et al., 2016); однак, лише обмежений репертуар антигенів зазвичай використовується для рутинної

лабораторної діагностики в більшості країн. Клінічні симптоми та анамнез пацієнта можуть надати додаткові підказки для розрізнення та діагностики інших рикетсіозів *SFGR*; однак, ці підказки можуть бути проігноровані, особливо, коли обізнаність лікарів є низькою (O'Reilly M. et al., 2003).

Для лабораторної діагностики також використовується ПЛР з біоптатів лімфатичних вузлів або висипань. Серологічні тести є груповими, й не є видоспецифічними (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Якщо первинне ураження відсутнє, слід виключити *мишачий* і *класичний висипний тиф* та інші захворювання (*малярію*, у тих регіонах, де вона зустрічається) які супроводжуються висипаннями (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Доксацилін 2×100 мг/добу п.о. протягом 7 днів. Дітям віком до 8 років і вагітним жінкам можна призначати азитроміцин 1×10 мг/кг/добу перорально. Протягом 3 днів, якщо відсутній тяжкий перебіг (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. (Див. загальну частину “Рикетсіози”)(Bauerfeind R. et al., 2015).

АФРИКАНСЬКА КЛІЩОВА ГАРЯЧКА ТА ІНШІ ПЛЯМИСТІ ГАРЯЧКИ

Африканську гарячку після укусів кліщів все частіше діагностують у туристів, які відвідують національні парки Південної Африки. Характерними ознаками африканської кліщової гарячки є численні первинні ураження внаслідок незлічимої укусів кліщів, а також обмежене висипання; захворювання, однак, є доброякісним. Кілька подібних захворювань групи плямистої гарячки спостерігалися на різних континентах, але вони мають лише місцеве значення.

Етіологія. Провідний збудник *Rickettsia africae*, але в 1990 році звилися повідомлення що це два види (*Rickettsia africae* й *R. conorii*). Інші агенти групи плямистої гарячки виявлялися в різних регіонах світу: *R. australis*, *R. marmionii* (Австралія), *R. honei* (острів Фліндерс), *R. sibirica*, *R. mongolotimonae* (Північна та Центральна Азія), *R. japonica* (Японія), *R. aeschlimannii* (Африка) та *R. parkeri* (Північна та Південна Америка). Патогенність цих збудників була доведена лише в останні кілька років. Описання нових випадків цих гарячок завжди підтверджується методами молекулярної діагностики.

R. africae зустрічається переважно в Південній Африці та Зімбабве. Ендемічними територіями є національні парки. Однак він також був виявлений у багатьох інших країнах на південь від Сахари, з серопревалентністю серед населення від 30 до 80%. Передбачається, що кліщі *Amblyomma* та *R. africae* були завезені на Гваделупу через експорт великої рогатої худоби, а звідти поширилися на інші острови Вест-Індії (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Переважним переносником у Південній Африці є кліщ великої рогатої худоби *Amblyomma hebraeum*. У північних районах зустрічаються *A. variegatum* і *A. lepidum*. Амбліомні кліщі агресивні у пошуку господарів, тому численні інфікування людей є частими. У Південній Африці рівень нападу може бути близьким до 100%, що пояснює високі показники серопревалентності (Bauerfeind R. et al., 2015).

В Океанії кліщові рикетсіози (групи плямистих гарячок – *Spotted fever group*, абр.: *SFG*) реєструються переважно в Австралії. Вони включають квінслендський кліщовий висипний тиф (*R. australis*) вздовж східного узбережжя Австралії, плямисту гарячку острова Фліндерс (*R. honei*) на південному сході Австралії і варіант плямистої гарячки острова Фліндерс (*R. honei*, штам “*marmionii*”) у східній Австралії. Крім того, в кліщах виявлено ДНК щонайменше 8 неповністю описаних рикетсій *SFG*, патогенність яких залишається невідомою (Graves S., Stenos J., 2009). Також *R. felis*, збудник блошиного рикетсіозу *SFG*, був виявлений у Західній Австралії (Schloderer D. et al., 2006), Новій Зеландії (Kelly P.J. et al., 2004) і в Новій Каледонії (Mediannikov O. et al., 2011). Ці інфекції (та висипний тиф, спричинений *Orientia tsutsugamushi*) мають схожі клінічні ознаки з деяким збігом у географічному поширенні, що створює труднощі для ідентифікації видів та отримання точних епідеміологічних даних (Baird R.W. et al., 1992). Гостра інфекція, спричинена *Rickettsia australis*, ймовірно, недостатньо розпізнається, оскільки останні дані свідчать про зростання тягаря захворювання з підвищенням рівня розпізнавання важких форм, включаючи смерть (Unsworth N.B. et al., 2007; Derne B. et al., 2015). Хвороба може демонструвати широкий спектр клінічних ознак, що спостерігаються у госпіталізованих пацієнтів (McBride W.J. et al., 2007; Birch T.F., Muller M., 2009; Stewart A. et al., 2017).

Отже, *R. africae* є типовим збудником африканської кліщової лихоманки. Ця рикетсія *SFG* поширена переважно в Африці на південь від Сахари, де переносниками є кліщі роду *Amblyomma* (переважно *A. hebraeum* і *A. variegatum*). Рівень інфікованості *R. africae* у кліщів в ендемічних щодо *ATBF* районах, як правило, високий і може досягати 100% (Parola P. et al., 2001). Також було показано, що ці кліщі діють як резервуари для *R. africae* (Socolovschi C. et al., 2009). Захворювання на *ATBF* виникає через 5–10 днів після укусу кліща, інфікованого *R. africae*. Клінічні ознаки включають екзантему, переважно на нижніх кінцівках; гарячку; регіональну лімфаденопатію; і висип, який іноді буває везикулярним (Parola P. et al., 2005; Eldin C. et al., 2011).

Клінічні прояви. Африканський кліщ нечасто зустрічається серед корінного населення, і хворіють переважно лише мандрівники з Північної Америки чи Європи. Рівень серопревалентності становить до 10% у туристів з Африки. У Німеччині реєструють приблизно 50 випадків на рік. Після інкубаційного періоду, який триває від 5 до 7 днів, розвивається гарячка, численні висипання, лімфаденіт. У 50% випадків, обов’язково присутні висипання. Про летальні випадки ніколи не повідомлялося. Захворювання зазвичай має легкий перебіг, але часто зустрічається у мандрівників.

Діагностика, диференційна діагностика, лікування та профілактика подібні до середземноморської плямистої гарячки (Bauerfeind R. et al., 2015).

РИКЕТСІОЗИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ЄВРОПИ

Рикетсіози Центральної Європи не були відомі після закінчення епідемії тифу. Лише в 1970-х роках невідомі до цього часу види рикетсій були виявлені у *Dermacentor* та *Ixodes spp.* і в деяких гризунів. Спочатку вважалося, що вони непатогенні для людини, але нині їх вважають патогенними.

Етіологія. Про ці рикетсії здебільшого надходили повідомлення із Південної Німеччини, але спорадично також із Центральної Німеччини. Можливо, це було пов'язано з тим, що дослідження були зосереджені саме на цих територіях (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Рикетсії виявлені лише у трьох видів кліщів: *D. marginatus*, *D. reticulatus* і *I. ricinus*. *D. marginatus* є специфічним для господаря, *D. reticulatus* зустрічається переважно у собак і лише *I. ricinus* має широкий спектр господарів, включно з людьми. В анамнезі хворих практично завжди згадуються укуси кліщів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Ці інфекції були спорадичними. У Рейнланд-Пфальці укус *D. marginatus* спричинив лімфаденіт і місцеву еритему (кліщова лімфаденопатія) й було виділено збудник – *R. slovaca*. Захворювання, спричинені *R. raoultii*, *R. helvetica*, *R. monacensis*, *R. massiliae* та *R. felis*, у Німеччині не спостерігалися. Однак в інших регіонах ці збудники були виділені під час захворювань людей. *R. raoultii* також спричиняв лімфаденіт, *R. helvetica* була виявлена в хворих з периміокардитом, менінгітом та гарячковою генералізованою інфекцією; *R. monacensis*, *R. massiliae* і *R. felis* спричинювали гарячкову хворобу з макулопапульозним висипом (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. В анамнезі звертають увагу на укус кліща, в клінічному перебігу на гарячку й лімфаденопатію.

Для лабораторної діагностики використовують ПЛР (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика, терапія, профілактика подібні до середземноморської плямистої гарячки (Bauerfeind R. et al., 2015).

РИКЕТСІЙНА ВІСПА

Рикетсійна віспа – це спорадичний кліщовий зооноз, який перебігає переважно як доброякісна фебрильна інфекція, й характеризується первинним ураженням і висипом, схожим на вітряну віспу.

Збудник циркулює серед домашніх мишей (*Mus musculus*) та мишачих кліщів (*Liponyssoides sanguineus*) (Paddock C.D. et al., 2003).

Етіологія. Збудником захворювання є *Rickettsia akari*, що належить до перехідної групи рикетсій (рис. 17). Оскільки він має спільні антигени з організмами групи плямистої гарячки, останнє призводить до перехресних реакцій. Саме з цих практичних міркувань збудник часто відносять до цієї групи.

Рикетсійну віспу виявляли в США (перш за все в штаті Нью-Йорк), в РФ, Україні, Хорватії, Туреччині, Південній Африці, Південній Кореї, Мексиці та Нідерландах (Paddock C.D., Ereemeeva M.E., 2007).

Хвороба має локальний характер і виникає переважно навесні та влітку.

Резервуаром є дрібні безбарвні кровосальні кліщі (*Liponyssoides* (раніше *Allodermomyssus*) *sanguineus*), які передають рикетсії трансоваріально. Інфіковані кліщі та їхні природні господарі, миші та щури формують природні вогнища інфекції. В організмі мишей *R. akari* залишається життєздатною приблизно 1 місяць (Bauerfeind R. et al., 2015). Хвороба, ймовірно, зустрічається в багатьох інших регіонах світу де *M. musculus* та *L. sanguineus* співіснують. Трансоваріальна

та транстадійна передача збудника відбувається в *L. sanguineus*, що робить кліща найбільш вірогідним резервуарним господарем *R. akari*.

Людина заражається *R. akari* лише тоді, коли інфікований збудником кліщ не може знайти свого природного господаря і змушений харчуватися кров'ю людини. Через свій невеликий розмір, цього кліща рідко бачать пацієнти і він здебільшого залишається непоміченим (Paddock C.D. et al., 2003). Отже, *R. akari* передається людині під час укусу заражених кліщів або за безпосереднього тактильного контакту з ними шкіри. Обов'язкова наявність природних господарів, наприклад, мишей, яких приваблюють сміттєві кучі та печі сучасних кооперативних осель. Аерогенна передача збудника зареєстрована в лабораторних умовах (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Інкубаційний період становить 6–15 днів. На місці укусу утворюється болюча папула, яка перетворюється у виразку, а потім у струп (Rose H.M., 1949; Paddock C.D. et al., 2003).

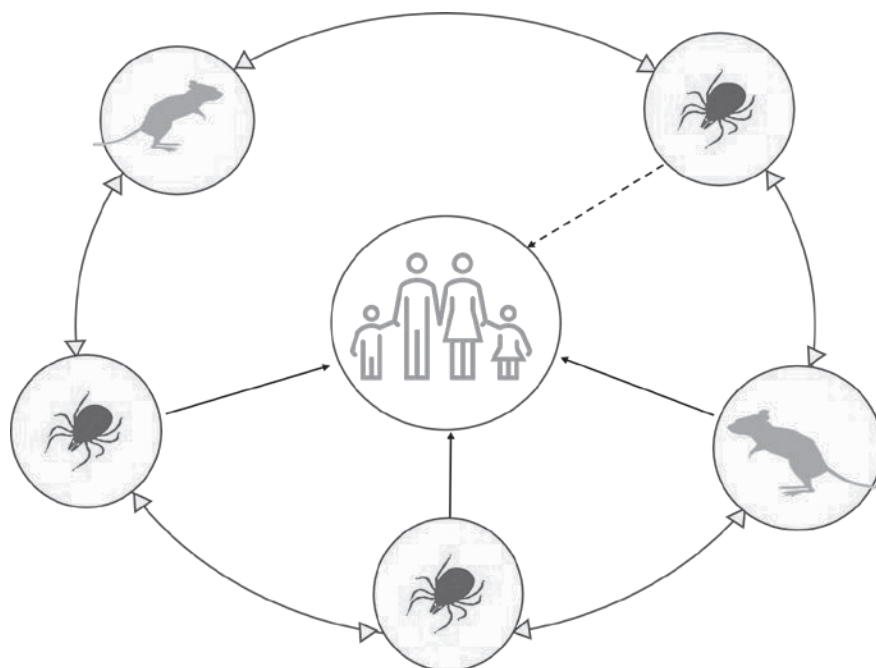


Рис. 17 – Можливі шляхи передачі збудника рикетсійної віспи.

Регіонарні лімфовузли збільшені, безболісні. Через кілька днів з'являється гарячка, остуда, головний біль, міалгія, світлобоязнь. Через кілька годин або днів з'являється висип, схожий на вітряну віспу, з початковими еритематозними папулами, а згодом – пухирями, які утворюють кірки та загоюються. Отже, захворювання характеризується появою екзантеми на місці укусу, що супроводжується гарячкою, нездужанням, головним болем, міалгією та макулопапульозними або везикулопапульозними висипаннями. Перебіг доброякісний, але без лікування хвороба може тривати кілька тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Діагностика. Під час постановки діагнозу до уваги беруть клінічні ознаки захворювання в людей. Прикінцево діагноз ставлять за допомогою ПЛР.

Диференційна діагностика. Необхідно враховувати *гарячку від укусу кліща, вітряну віспу, герпетичну екзему* та щеплення проти екземи (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Тетрацикліни, зокрема доксициклін, залишаються препаратами вибору під час лікування (Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактичні заходи зазвичай включають боротьбу з гризунами та використання акарицидів. Вакцини проти рикетсійної віспи не існує (Paddock C.D., Ereemeeva M.E., 2007; Bauerfeind R. et al., 2015).

ЕПІДЕМІЧНИЙ ТИФ

Епідемічний тиф (син. назви: вошивий висипний тиф, хвороба червоних вошей, історичний висипний тиф, класичний висипний тиф, тюремна гарячка) – одна з найдавніших і найнебезпечніших хвороб людства. Його виникнення, часто у вигляді пандемій, завжди асоціювалося з голодом, війною та людськими стражданнями. Під час наполеонівських війн у XIX ст хвороба мала значне поширення. Аналізи ДНК показали, що одна третина всіх солдатів була інфікована *R. prowazekii*. Епідемічний висипний тиф є однією з найдавніших інфекційних хвороб людства, особливо в регіонах де скупченість людей та антисанітарія сприяли поширенню вошей внаслідок війн, міграцій, соціальних потрясінь (Bechah Y. et al., 2008). Історично хвороба забрала багато життів під час воєн, а високі показники смертності були зафіксовані під час наполеонівських воєн, Першої та Другої світових воєн. Під час, та одразу після Першої світової війни було зареєстровано понад 30 мільйонів випадків епідемічного висипного тифу, що призвело, за деякими оцінками, до 3 мільйонів смертей (Raoult D., Roux V., 1999). Історично епідемічний висипний тиф вважається однією з найсмертоносніших хвороб, що передаються членистоногими, і спричинюється *Rickettsia prowazekii*. Мікроорганізм названий на честь двох вчених Рікетса та фон Провазека, які померли від висипного тифу під час проведення досліджень цього збудника. З того часу спостерігається стрімке зниження випадків епідемічного висипного тифу завдяки пропаганді санітарних практик і широкого використання потужного інсектициду дихлордифенілтрихлоретану (ДДТ) на початку 1950-х років для знищення вошей. Однак хвороба ще й нині спостерігається в зруйнованих війною районах і серед біженців у багатьох регіонах/країнах з обмеженими ресурсами (Raoult D., Roux V., 1997). З 1981 по 1990 рік у світі було зареєстровано понад 20 000 випадків. У 1997 і 2000 роках реєструвались спалахи в РФ і Казахстані відповідно. Центр з контролю та профілактики за захворюваннями (CDC) класифікує *R. prowazekii* як агент біологічного тероризму категорії B, через його здатність передаватися аерозольним шляхом на додаток до ефективної передачі через членистоногих. Патоген може тривалий час виживати у висушених фекаліях вошей, а тяжкі клінічні наслідки пов'язані з нелікованими випадками епідемічного висипного тифу (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Етіологія. Збудник – *R. prowazekii*, який тісно пов'язаний з *R. mooseri*, збудником ендемічного висипного тифу, що належить до тієї ж групи. Класична епідемічна форма (смертність без лікування від 10 до 40%) нині зустрічається в Північній і Центральній Африці (Ефіопія, Судан, Сомалі, Кенія, Уганда, Руанда,

Бурунді), Центральній і Південній Америці (Мексика, Колумбія, Перу, Болівія), країнах колишнього СРСР, а також у Гімалаях, Пакистані та Афганістані.

Війни, тривала міграція, біженці, все це створює передумови для спалахів хвороби. Спорадичні випадки траплялися в деяких штатах США (від штату Мен до Флориди, Міннесоти до східного Техасу), оскільки там були природні осередки, існування яких не залежить від людських поселень, і де *R. prowazekii* широко зустрічається у білок (*Glaucomys volans volans*) та їх ектопаразитів (вошей та бліх). Після зараження у білок-вивірок розвивається рикетцемія протягом 2–3 тижнів. Ці штами, однак, відрізняються від класичних тим, що, як правило, не спричиняють епідемій у людей, а лише спорадичні випадки, особливо взимку. В Ефіопії було виявлено ще один тваринний резервуар у кліщах *Hyalomma*, що можуть заражати домашніх тварин, але їх епідеміологічне значення до кінця не з'ясовано (Bauerfeind R. et al., 2015).

Штами *R. prowazekii* можуть відрізнитися за вірулентністю; однак генетичний аналіз показав, що ізоляти збудника, виявлені у білок, подібні до інших штамів і не належать до різних підвидів.

R. prowazekii є чутливою до 1% розчину гіпохлориту натрію, 70% етанолу, 2% пероцтової кислоти, 3–6% перекису водню, йоду, глутаральдегіду й формальдегіду. *R. prowazekii* також можна інактивувати вологим теплом (121°C або 250°F) протягом мінімум 15 хвилин і сухого тепла (170°C або 338°F) протягом мінімум години (CFSPH, 2017).

Епідеміологічні відомості. У 1909 році Чарльз Ніколь, лауреат Нобелівської премії, продемонстрував роль тілесної воші (*Pediculus humanus corporis*) у передачі *R. prowazekii*. Тілесна воша є облигатним гематофагом (ектопаразитом), який харчується близько п'яти разів на день і має тривалість життя близько 4–12 тижнів (Bechah Y. et al., 2008). Воші живуть в одязі, і їх поширенню сприяє холодний і вологий клімат, бідність і відсутність санітарії, недотримання правил особистої гігієни. Важливо зазначити, що воші відкладають свої інфіковані фекалії біля місця укусу. Під час кровосмоктяння білки, які містяться в слині вошей, спричиняють алергічну реакцію, яка часто призводить до свербежу, а розчісування ураженої ділянки полегшує передачу збудника з фекалій вошей. Таким чином, передача збудника відбувається не безпосередньо через укуси, а через забруднення місць укусів, кон'юнктиви та слизових оболонок фекаліями або подрібненими тілами заражених вошей. Воші є специфічними для господаря і малорухливими, тому для ефективної передачі збудника необхідні тісні контакти між людьми-господарями для їх ефективної передачі.

Фізіологія вошей залежить від температури, тому воші, як правило, залишають господарів із гарячкою й шукають нових здорових людей. Фекалії вошей містять значну кількість амонію, який може діяти як аттрактант для інших вошей господаря. *R. prowazekii* може залишатися життєздатним протягом 100 днів у фекаліях вошей (Silverman D.J. et al., 1974). Зараження через аерозолі фекального пилу є важливим фактором ризику передачі епідемічного висипного тифу у групах близького контакту. Воші також страждають від інфекції *R. prowazekii*, коли збудник розмножується в епітелії кишечника вошей і вивільняється під час розривання інфікованих епітеліальних клітин. В результаті втрати епітеліальної оболонки кров потрапляє в порожнину тіла воші, і воша стає

червоною. Ось чому висипний тиф ще називають хворобою “червоних вошей”. Заражені воші гинуть протягом 1 тижня (Houhamdi L. et al., 2002).

Оскільки воша не виживає після зараження і не здатна передати інфекцію своїм нащадкам (трансоваріальна передача відсутня), *R. prowazekii* потребує хребетних господарів для підтримання свого життєвого циклу.

Rickettsia prowazekii є прокаріотичним організмом, який здебільшого підтримується в людській популяції й поширюється між людьми через вошей. У заражених людей розвиваються гострий перебіг, помірного або важкого захворювання, яке іноді ускладнюється неврологічними ознаками, шоком, гангrenoю пальців рук і ніг та іншими серйозними ознаками. Приблизно 10–30% нелікованих клінічних випадків є летальними, з ще вищими показниками смертності в ослаблених людей та людей похилого віку. Епідеміологія епідемічного висипного тифу ускладнюється тим, що люди, які перехворіли на епідемічний висипний тиф можуть залишатися інфікованими *R. prowazekii* протягом усього життя, а в стресових умовах або в разі ослаблення імунної системи, у людини може виникнути рецидив захворювання, відомий як “хвороба Брілля-Цінссера”. Хвороба Брілля-Цінссера зазвичай протікає легше, але пов’язана з бактеріємією.

Свого часу *R. prowazekii* регулярно спричиняв масштабні спалахи, вбиваючи тисячі чи навіть мільйони людей. Останнє спричинило виникнення найпоширенішої назви хвороби – епідемічний висипний тиф. Епідемічний тиф нині не реєструється в розвинених країнах, за винятком спорадичних захворювань у людей, які “придбали” його під час подорожей в інші країни або були насіями збудника протягом багатьох років без прояву клінічних ознак.

У Північній Америці тваринним резервуаром *R. prowazekii* є політуха південна (*Glaucomys volans*). Ця тваринка зустрічається на сході Північної Америки, включаючи США та південну Канаду. Цей зооноз людини нині зареєстрований лише в США. Контакти людей з такими тваринками часто призводять до випадків спорадичних захворювань.

Проте серйозні спалахи все ще відбуваються в деяких країнах з бідними ресурсами, особливо там, де люди проживають у тісному контакті (перенаселення) й умовах поганої гігієни. Епідемічні спалахи можуть виникнути скрізь, де соціальні умови сприяють поширенню вошей серед людей і де є неналежна санітарія (CFSPH, 2017).

Таким чином, якщо умови сприяють зараженню вошами пацієнта, він може стати джерелом нового спалаху. Таким чином, люди з латентною інфекцією *R. prowazekii* розглядаються як основні резервуарні господарі, які забезпечують виживання та підтримання цієї бактерії в природі (Bechah Y. et al., 2008).

У США білки-кажани (*Glaucomys volans*) та їхні ектопаразити були ідентифіковані як резервуари *R. prowazekii*. Однак воші білок-кажанів дуже специфічні до господаря й не кусають людей. Тому інфекція може поширюватися на людину лише аерозольним методом, через фекалії ектопаразитів. Роль інших тваринних резервуарів у поширенні висипного тифу в світі наразі недостатньо визначена (Bechah Y. et al., 2008).

У 1960-х роках *R. prowazekii* було виділено від кіз, овець і ослів, а також від кліщів, зібраних з різної худоби, включаючи жуйних і верблюдів. Іншим групам

дослідників не вдалося виділити його з різних одомашнених або диких видів тварин, і в одному з досліджень було виявлено антитіла до інших рикетсій, але не до *R. prowazekii*. Експериментальні інфекції, більшість яких датовані до 1975 року, продемонстрували обмежену реплікацію у домашніх тварин або її відсутність. Інфекції у ягнят, були доволі обмеженими, з незначною реплікацією збудника. В одному з досліджень збудник було виділено через 5–6 днів з легень, селезінки, печінки та/або мозку (але не з лімфатичних вузлів або крові) деяких ягнят, заражених внутрішньовенно або внутрішньоочеревно (переважно більшість заражень проводили підшкірно). Спроби виявлення мікроорганізмів у крові обмежені кількістю експериментально інфікованих собак, ослів, козенят, телят і молодих верблюдів не були вдалими. Однак у деяких випадках тварин досліджували лише через кілька днів та/або кров збирали лише через 6–18 днів після зараження. Стійка сероконверсія була виявлена в ослів. Одна з груп дослідників повідомила, що кролі інфіковані експериментально дуже великою дозою *R. prowazekii* виявились чутливими до збудника, тоді як інша група не могла виявити збудник у крові кролів після зараження значно меншою дозою збудника (CFSPH, 2017).

Отже, класична епідемічна форма виникає після передачі збудника через людські воші (*Pediculus humanus corporis*). Воша паразитує лише на людині, заражається від хворих людей і гине від цієї інфекції. Воша випорожнюється під час ссання крові. Укус воші спричинює свербіж, а подальше розчісування призводить до зараження через шкіру рикетсіями. Мертві воші та їх екскременти (висушені фекалії вошей) можуть спричинити повітряно-крапельне зараження людини під час вдихання. Цей класичний шлях передачі не проявляється в спорадичних випадках, які виникають під час контактів з природними вогнищами. Оскільки воші, що паразитують на білках, є специфічними для господаря, блоха білки *Orchopeas howardii* також може інфікувати людей рикетсіями (Bauerfeind R. et al., 2015).

В тих країнах світу де спостерігається епідемічний висипний тиф, він виникає у вигляді спорадичних випадків (це або вторинні або завезені інфекції). Також випадки зоонозних спалахів описані у Північній Америці, як правило, в листопаді–лютому. Спалахи зазвичай виникають у популяціях, які проживають в антисанітарних умовах, в скупченості, де контролювати вошей доволі важко. Спалахи захворювання часто асоціюються з війнами, голодоморами, повеннями та іншими стихійними лихами, а також можуть виникати в таборах для біженців. Ці спалахи можуть бути вибуховими. У 1997 році епідемічний висипний тиф вразив понад 40 000 людей у Бурунді. Епідемічні спалахи здебільшого виникають у холодні місяці, коли контакти стають більш тісними й важчий одяг сприяє зараженню вошами та передачі їх від людини до людини. У деяких випадках зниження звітності може бути проблемою у віддалених районах, особливо якщо хвороба перебігає в легкій формі. Тяжкість клінічного випадку може відрізнятися від загального стану здоров'я, віку людини й форми перебігу захворювання. Діти у віці до 10 років, як правило, мають порівняно легкий перебіг захворювання. У літніх або ослаблених пацієнтів часто виникають серйозні ускладнення. Навіть повідомлялося про смертність до 60% або більше за нелікованих первинних інфекцій. Ці показники були особливо високими серед людей похилого віку й

людей із значним недоїданням. За нелікованого висипного тифу летальність може становити біля 10–30%. Повідомлялося, що в разі лікування цей показник становить менше 5%. Рецидивний висипний тиф (хвороба Брілля-Цінссера), як правило, не спричинює смертельних випадків. За зоонозного висипного тифу також не реєструють смертності. Тим не менш, зареєстровані важкі випадки зоонозного висипного тифу, які вимагали інтенсивної терапії (CFSPH, 2017).

Патогенез. Після потрапляння в організм *R. prowazekii* поширюється через кров і лімфу і тим самим інфікує ендотеліальні клітини дрібних капілярів, що призводить до пошкодження ендотелію та асоційованого васкуліту. Васкуліт також може бути пов'язаний з утворенням тромбів у дрібних судинах і навколишніх запальних інфільтратах. Васкуліт, спричинений *R. prowazekii*, є генералізованим, а отже може залучатися будь-який орган. Васкуліт може також виникати вогнищево по всій центральній нервовій системі (ЦНС). Тому неврологічні ознаки зазвичай асоціюються з епідемічним висипним тифом (Raoult D. et al., 2004).

Клінічні прояви. Інкубаційний період становить 10–14 днів. Після неспецифічного продромального періоду (до 3 днів) розвивається гарячка, яка характеризується стійким підвищенням температури до 40°C, кон'юнктивітом, сильним головним болем, тахіпноє, міалгіями, артралгіями, сухим кашлем, анорексією, нудотою, блюваннями, діареєю. З 5-го дня розвивається висип, який спочатку рожевий і плямистий, а згодом стає темно-червоним і плямисто-папульозним. Висипання спочатку з'являються в пахвовій області і поширюються відцентрово. Обличчя, долоні та підошви не уражені. Може виникати енцефаліт із сплутаністю свідомості, неспокоєм, збудженням, змінами мови та рухів, як ускладнення реєструють міокардит із тахікардією 120–140/хв та артеріальну гіпотензію. Можуть бути порушені функції нирок і печінки. Якщо пацієнт виживає без лікування, відбувається повільне зниження температури тіла, брадикардія та ремісія симптомів з боку ЦНС. Повне відновлення може зайняти роки. *R. prowazekii* також може зберігатися в організмі людини і згодом спричинювати легкі рецидиви, які називають хворобою Брілля-Цінссера (Бриля-Цинссера). Симптоми спорадичного висипного тифу нагадують симптоми класичної форми, але перебіг переважно доброякісний; смертельних випадків не реєстрували (Bauerfeind R. et al., 2015). Назва “висипний тиф” походить від грецького слова *tuphos* (що означає “дим”), що вказує на марення, яке часто спостерігається у хворих (Raoult D. et al., 2004).

Загалом епідемічний висипний тиф проявляється як гостре гарячкове захворювання з неспецифічними симптомами, такими як головний біль і міалгія. За відсутності лікування на більш пізній стадії можуть виникнути неврологічні прояви, висипання, васкуліти і гангрена кінцівок. Висипання спочатку з'являються як еритематозні та бліді ділянки, що не зливаються, але макули, петехії та навіть пурпура, з'являються у більш ніж третини пацієнтів. Ураження шкіри реєструють переважно на тулубі, починаючи з пахової западини, й останні можуть поширюватися відцентрово на кінцівки, однак екзантема, як правило, відсутні. У 80% нелікованих випадків спостерігаються прояви з боку ЦНС, такі як делірій, що переривається ступором, комою, судомами та втратою слуху. Рівень

смертності варіював до 60% в доантибіотиковий період, але нині становить приблизно 4%, у разі правильного підбору препаратів (Bechah Y. et al., 2008).

Діагностика. Діагноз можна запідозрити за анамнезом (воші) та клінічними симптомами (висока температура, висип).

Епідемічний висипний тиф часто діагностується серологічно. Ачотириразове підвищення титру в людини є діагностичним. Антитіла зазвичай починають виявлятися протягом другого тижня; Таким чином, цей тест є найбільш корисним для ретроспективної діагностики.

Серологічні тести представлені непрямими тестами флюоресцентних антитіл (РІФ), різних модифікацій реакції аглютинації (наприклад, пластинчаста мікроаглютинація (РМА), латексна аглютинація (РАЛ), імуноферментного аналізу (ELISA, дот-блот аналіз). Реакція зв'язування комплексу (РЗК) також використовувалася в минулому та, можливо, все ще застосовується в деяких країнах.

Пацієнти з хворобою Брілля-Цінссера зазвичай мають підвищення специфічних *IgG*, але не *IgM*.

Збудник можна ідентифікувати безпосередньо у зразках тканин, включно з біоптатами шкіри (ділянки висипань). Проводять імуногістохімічне або імунофлюоресцентне фарбування, імуноферментний аналіз або полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). Кров також може бути досліджена в ПЛР, й цей молекулярний тест допомагає диференціювати *R. prowazekii* від інших рикетсій, включаючи *R. typhi*.

Культуральні дослідження направлені на ідентифікацію *R. prowazekii* зазвичай недоступні поза межами референс-лабораторій, оскільки рикетсії є вибагливими під час культивування і до того ж небезпечні для персоналу лабораторії. Якщо необхідно, цей організм культивують на культурі клітин L929. Зараження морських свинок або курячих ембріонів широко використовувалося в минулому. Доступність тесту може бути обмежена під час діагностики в районах, де епідемічний тиф зустрічається нечасто (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2017).

Диференційна діагностика. Епідемічний тиф потрібно диференціювати від *RMSF*, *зворотної гарячки*, *кору* у дорослих (Bauerfeind R. et al., 2015). В серологічних тестах виявляють перехресні реакції між *R. prowazekii* та *R. typhi* (збудник кишачого тифу). Цілковито розрізнити збудників допомагають імуноблотинг та перехресна адсорбція, які проводяться в референс-лабораторіях (CFSPH, 2017).

Специфічна профілактика. Вакцини проти епідемічного висипного тифу існують з 1920 року, а ослаблений штам *R. prowazekii Madrid E* використовувався як вакцинний. Однак, обмежений ринок вакцин і доступність ефективних антибіотиків та інших стратегій контролю обмежили зусилля з розробки вакцин та їх використання. Наразі не існує жодної комерційної вакцини проти епідемічного висипного тифу (Bedi J.S. et al., 2022). Експериментальні вакцини іноді вироблялися для військових (наприклад, у США) і можуть бути доступні в ситуаціях значного ризику (CFSPH, 2017).

Лікування необхідно розпочинати якомога раніше, щоб уникнути незворотного ушкодження органів. Препаратом вибору є доксициклін 2 × 100

мг/добу протягом 7–10 днів внутрішньовенно або п.о. Діти та вагітні жінки отримують хлорамфенікол 4×15 мг/кг/добу в/в. або п.о. протягом 7 днів. Хоча повідомлялось, що саме хлорамфенікол є менш ефективним, і в окремих випадках проявлялась його побічна дія. На пізніх термінах вагітності можливе застосування доксицикліну (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика. Знищення вошей є провідним заходом у профілактиці епідемічного висипного тифу та боротьби з ним. Воші здебільшого поширені в перенаселених районах з низьким рівнем особистої гігієни. Тому належна особиста гігієна є ключовим фактором профілактики зараження вошами. В ендемічних регіонах належне знезараження одягу та постільної білизни шляхом дезінфекції та дезінсекції, прання в киплячій воді або обприскування відповідними педикуліцидами (наприклад, 10% ДДТ, 1% малатіон, 1% перметрин) є надійними профілактичними заходами. Щодо зон високого ризику, то доксициклін 1×100 мг рекомендовано приймати до 1 тижня після виходу із такої зони. Вошей на одязі можна знищити шляхом прання за 50°C (122°F). Оскільки воші є облігатними паразитами людей і зазвичай гинуть протягом 5 днів у навколишньому середовищі, інша можливість полягає в тому, щоб ізолювати заражений одяг на тиждень. У Північній Америці летючим білкам потрібно не дозволяти поселятися на горищах, під'їздах, стінах або інших місцях проживання людей. Тісних контактів із цими тваринками слід уникати (Raoult D., Roux V., 1999; CFSPH, 2017).

Одяг та речі, які не можна прати, можна віддати в хімчистку або помістити в щільний, герметичний поліетиленовий пакет і зберігати протягом 2 тижнів. У районах, де летючі білки можуть бути резервуаром збудника, люди повинні уникати контакту з цими тваринами та їхніми гніздами (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

ЕНДЕМІЧНИЙ ТИФ

Ендемічний тиф (анг.: *Murine typhus*; син.: ендемічний висипний тиф, мишачий висипний тиф, тулонський висипний тиф, тиф табарділло) – це гарячковий рикетсіозний зооноз, симптоми якого нагадують класичний висипний тиф, але хвороба має більш легкий перебіг. Висипний тиф мишей зазвичай вважається легким захворюванням з низьким рівнем смертності серед пролікованих пацієнтів.

Етіологія. Збудником є *Rickettsia typhi* (раніше відома як *R. mooseri*). *R. typhi* передається східною щурячою блохою (*Xenopsylla cheopis*) та котячою блохою (*Ctenocephalides felis*), а також мишачою блохою (*Leptosyllia segnis*) (Azad A.F., 1990). Ідентичні симптоми може спричинювати *R. felis*, який передається котячими блохами. Мишачий висипний тиф зустрічається переважно в тропіках і субтропіках спорадично або у вигляді незначних епідемічних спалахів. У Європі випадки були зареєстровані в колишній Югославії, Греції, Мальті та Сицилії. Декілька випадків цього захворювання було зареєстровано в Японії. У США одночасне зараження *R. typhi* та *R. felis* відбулося в Каліфорнії та Техасі. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки. Пікові сезони – літо та осінь. Зараження людини залежить від наявності значної популяції щурів, наприклад, у портових містах або

в сільській місцевості. У Лос-Анджелесі міські опосуми також виявилися носіями збудника (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Висипний тиф мишей поширений в усьому світі в тропічному і субтропічному кліматі, переважно в Південно-Східній Азії, Північній Америці, Середземномор'ї та Африці. Людям збудник хвороби переважно передається через бліх, які мешкали на гризунах. Котяча блоха поширена по всьому світу і зазвичай паразитує на котах, собаках, опосумах та багатьох тваринах подібного розміру, але може легко переходити на інших господарів, включаючи людину. Збудник мешкає в епітеліальних клітинах середньої кишки. Він виділяється з фекаліями бліх і потрапляє в організм під час годування. Крім того, цей збудник може інфікувати репродуктивний тракт блохи, що призводить до трансваріальної інфекції.

У всьому світі цикл “щур-блоха-щур” залишається основним шляхом зараження. Щурячі блохи зазвичай не кусають людей, але можуть кусати за відсутності їх природних господарів. Людина заражається, коли інфіковані фекалії бліх (також відомі як блошиний бруд) контактують з пошкодженою шкірою через подряпини або інші травми. Гризуни є не лише резервуарним господарем для бліх, вони забезпечують постійну циркуляцію між щурем-господарем і блохами (Parola P. et al., 2005). У міських районах коти та опосуми також є переносниками інфікованих бліх, й є ефективними у підтримці та передачі висипного тифу мишей (Civen R., Ngo V., 2008).

Космополітичне поширення випадків мишачого тифу зумовлене біологією переносника, котячої блохи *Ctenocephalides felis*. Відомо, що котячі блохи містять кілька бактеріальних збудників (наприклад, *R. felis*, *R. typhi* та *Bartonella henselae*) і є найпоширенішими видами бліх, які зустрічаються на домашніх тваринах (переважно кішках і собаках) (Rust M.K., 2017; Mullins K.E. et al., 2018). Оскільки інфіковані блохи харчуються на господарі, передача може відбуватися не лише через виділення слини, але також через інокуляцію інфікованих фекалій бліх в садна шкіри або слизових оболонок господаря (Gillespie J.J. et al., 2009), забезпечуючи більшу можливість розповсюдження збудника.

Отже, резервуарами та векторами є блохи щурів (*Xenopsylla cheopis* і *Leptopsylla segnis*), у яких також може мати місце трансваріальний цикл (меншого значення) (рис. 18). Котячі блохи (*Ctenocephalides felis*) є нечастими переносниками. Блохи залишаються інфікованими протягом усього життя, і на них лише незначно впливає присутність рикетсій, на відміну від вошей. Людина заражається через фекалії бліх. Їх розчавлюють або вбивають, однак з фекалій рикетсії потрапляють у пил, в якому вони можуть залишатися життєздатними роками (Bauerfeind R. et al., 2015).

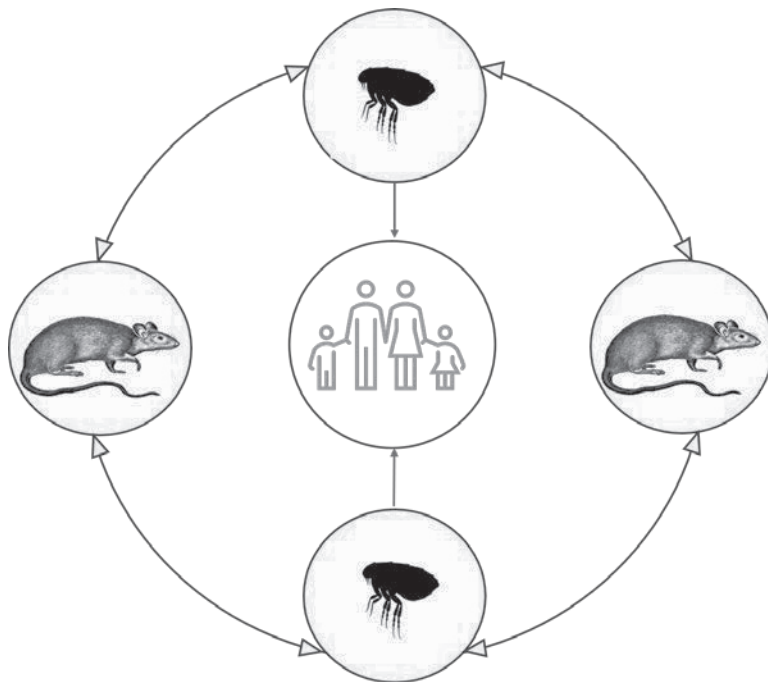


Рис. 18 – Шляхи передачі збудника ендемічного тифу.

Клінічні прояви. Інкубаційний період хвороби становить близько 6–14 днів. Первинним результатом зараження є розвиток класичної тріади клінічних ознак (гарячка; головний біль; висип). Висипання виникають приблизно у 60–80% пацієнтів. Крім того, спостерігається головний біль, анорексія, міалгії, носові кровотечі. Спочатку висипання плямисті, згодом стають плямисто-папульозними у 50% пацієнтів, виявляють останні переважно на тулубі. Мишачий висипний тиф є доброякісним і має рівень летальності <1% навіть без лікування (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Для підтвердження наявності збудника ставлять ПЛР. Антитіла рідко виявляються під час гострої фази, тому лабораторна діагностика здебільшого ретроспективна (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Мишачий висипний тиф добре піддається лікуванню доксицикліном. Своєчасне лікування хворих важливе для запобігання несприятливих наслідків для здоров'я (Bedi J.S. et al., 2022).

Специфічна профілактика. Ефективної вакцини для профілактики висипного тифу мишей не існує (CDC, 2023).

Профілактика. Ризику зараження можна уникнути за цілеспрямованих заходів боротьби з блохами у щурів і домашніх тварин, особливо домашніх котів. Власники домашніх тварин повинні використовувати засоби від бліх для котів та собак. Потрібно також застосовувати нашійники від бліх або пероральні препарати. Джерела їжі, такі як відкриті сміттєві баки, їжа, та корми для домашніх тварин, можуть заохочувати безпритульних або диких тварин оселятися поблизу будинків. В ендемічних районах використовують інсектицидів і родентицидів (Bauerfeind R. et al., 2015; CDC, 2023).

ГАРЯЧКА ЦУЦУГАМУШІ

Гарячка цуцугамуші (син.: хвороба Кедані, чагарниковий тиф, висипний тиф, скрабний тиф, тиф подряпин) – часто рикетсіоз з тяжким перебігом. Хвороба характеризується гарячкою, яка триває від 1 до 2 тижнів, і висипаннями, які виявляють наприкінці першого тижня хвороби.

Етіологія. Збудник, *Orientia tsutsugamushi*, є невеликою (0,3–0,5 × 0,8–1,5 мкм) грамнегативною облігатною внутрішньоклітинною бактерією родини *Rickettsiaceae*, що передається личинковою стадією тромбікулідних кліщів (*chiggers*) (Xu G. et al., 2017).

Він відрізняється від інших представників роду *Rickettsia* своєю генетичною структурою та структурою стінки, оскільки відсутній ліпополісахаридний (ЛПС) комплекс, пептидоглікан і зовнішній шар слизу. Натомість він характеризується наявністю великого (56 кДа) і кількох менших (110, 80, 46, 43, 39, 35, 28, 25 кДа) поверхневих білків. Існують значні відмінності між штамми щодо їх вірулентності та антигенного складу. Імунітет типоспецифічний і допускає повторні інфекції.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. За оцінками фахівців реєструється 1 мільйон випадків цього захворювання на рік (Kelly D.J. et al., 2009), із серопревалентністю від 9,3 до 27,9% в Азії (Bonell A. et al., 2017) та смертністю без лікування приблизно 6% (Taylor A.J. et al., 2015). Сільські робітники та військовослужбовці, як правило, піддаються найбільшому ризику, але випадки захворювання зростають серед міських жителів, які відвідують сільську місцевість (Park S.W. et al., 2015).

Скрабний тиф має складну та погано вивчену екологію, зі знаннями, що датуються дослідженнями, проведеними під час Другої світової війни, і лише за останні два десятиліття відбулося відродження наукового інтересу до цієї хвороби. Існують численні види переносників чигерів і ще ширший діапазон господарів серед дрібних ссавців і птахів (Elliott I. et al., 2019). *Orientia tsutsugamushi* ефективно передається трансваріально та трансстадіально, що свідчить про те, що тромбікулідні кліщі діють і як переносник, і як господар (Rappmund G. et al., 1969; Lerdthusnee K. et al., 2003). Патоген присутній у різноманітних місцях існування, починаючи від напівміських парків і садів (Park S.W. et al., 2015) і закінчуючи плантаціями (Dohany A.L. et al., 1979), піщаними пляжами (Dohany A.L. et al., 1977), лісами (Traub R. et al., 1950) і альпійськими луками на висоті 3200 м над рівнем моря (Traub R. et al., 1967).

Ризик висипного кліщового тифу, як видається, неоднорідно розподілений як у незначних, так і у великих географічних масштабах. Кліщі існують на відстані кількох метрів, що, можливо, пов'язано з умовами мікроклімату (Hubert A.A., Baker H.J., 1963; Misumi H. et al., 2002). Фокалізація людської інфекції серед груп високого ризику, таких як групи військовослужбовців, свідчить про неоднорідність в межах великих ендемічних територій (Sayers M.H., Hill I.G., 1948). У загальнонаціональному масштабі ризик захворювання також варіюється: найвищі показники захворюваності зареєстровані, наприклад, на півночі Таїланду (Wangrangsimaikul T. et al., 2020), південному заході Кореї (Lee H.W. et al., 2015) та на сході Тайваню (Tsai P.J., Yeh H.C., 2013).

Тягар захворювання на висипний тиф зростає в Таїланді протягом останніх двох десятиліть, причому 84% випадків зареєстровано в північних провінціях (Wangrangsimakul T. et al., 2020). Спостерігається виражена сезонність, пік захворюваності припадає на період мусонів і збору врожаю (липень-листопад). Екологічні фактори, що потенційно впливають на ризик висипного тифу, включають: чисельність видів переносників (Chaisiri K. Et al., 2019); рівень зараження *Orientia chigger*; чисельність дрібних ссавців; тип середовища проживання, включаючи інвазивні рослини (Wei C.Y. et al., 2020); широту, сезонність і клімат (Wangrangsimakul T. et al., 2020); зміни в землекористуванні (Kuo C.C. et al., 2012); а також певні види діяльності та поведінку людей (Kweon S.S. et al., 2009; Ma C.J. et al., 2017).

Скрабний тиф є ендемічним у Південній і Східній Азії, на островах Тихого океану та у Північній Австралії, де реєструють біля 1 млн випадків на рік. Найважливішими резервуарами є щури, миші, кролі, сумчасті тварини. Кліщі (*Trombicula spp.*) також виконують резервуарну роль, оскільки вони трансваріально передають збудник (німфи та дорослі особини живуть на землі та є хижаками). Місцевості з вологим кліматом і чагарниковою рослинністю є природним середовищем проживання переносників. Люди заражаються перебуваючи у цьому природному середовищі існування резервуарів. Особливому ризику піддаються учасники пригодницьких подорожей на Далекому Сході, в тихоокеанському регіоні та в Австралії, якщо вони відпочивають або сплять просто неба.

Зараження відбувається через укус кліща *Trombicula*, личинки якого перетравлюють верхні шари шкіри людини за допомогою інфікованої слини (Bauerfeind R. et al., 2015; Elliott I. et al., 2021).

Клінічні прояви. Інкубаційний період триває від 8 до 10 (6–21) днів. На місці укусу, переважно на вологих ділянках шкіри, утворюється папула, яка перетворюється у виразку й загоюється з утворенням струпа. Регіонарні лімфатичні вузли збільшуються. Настає генералізована стадія з гострою гарячкою $>40^{\circ}\text{C}$, брадикардією, сильним головним болем, апатією, міалгіями, генералізованою лімфаденопатією, світлобоязню та сухим кашлем. Приблизно через 1 тиждень з'являється спочатку плямистий, а потім макулопапульозний висип, який починається на тулубі та поширюється на кінцівки, але через кілька днів стає блідим. Ускладненнями є інтерстиціальна пневмонія (30–65% захворілих), менінгоенцефаліт, міокардит. Навіть без проведеного лікування симптоми починають зникати через 2 тижні після початку хвороби. У разі виникнення ускладнень летальність може досягати 30% (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Якщо анамнез і симптоми типові (випадки в ендемічній зоні, первинне ураження і місцевий лімфаденіт), діагноз вже можна запідозрити. Згодом висока температура та висипання наприкінці першого тижня є додатковими доказами. Діагностувати хворобу можна за допомогою ПЛР. Матеріалом для дослідження є струп або кров хворого. Більшість випадків діагностується за допомогою серологічного дослідження (ІФА) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Потрібно виключити хвороби за яких проявляється лімфаденопатія, наприклад, *інфекційний мононуклеоз, гарячка денге,*

черевний тиф і тропічна малярія. В Індії та Південно-Східній Азії зустрічаються також різні кліщові гарячки та мишачий тиф (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Застосовують доксициклін або хлорамфенікол як під час лікування епідемічного тифу. Якщо розвинулась резистентність до антибіотика, доксициклін слід комбінувати з рифампіцином $1 \times 600\text{--}900$ мг/день перорально протягом 7 днів. Неускладнені захворювання у дітей та під час вагітності можна лікувати азитроміцином: дітям 1×10 мг/кг/добу перорально, протягом 3 днів, вагітним 1×500 мг одноразово п.о. Лікування до 2 тижнів мінімізує ризик рецидиву (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Застосовують родентициди, інсектициди, акарициди, використовують захисний одяг тощо. Можна спробувати хіміопрофілактику: 200 мг доксицикліну на тиждень, протягом 6 тижнів (Bauerfeind R. et al., 2015).

ПЛЯМИСТА ГАРЯЧКА, ЗБУДНИКА ЯКОЇ ПЕРЕНОСЯТЬ КОТЯЧІ БЛОХИ

Плямиста гарячка, що переноситься блохами (синонімічна назва – “висипний тиф котячих бліх”), вважається новим рикетсіозним захворюванням.

Це єдине захворювання з групи плямистих гарячок (ПГ), яке передається блохами. Збудник плямистої гарячки *Rickettsia felis*, що передається блохами, був вперше описаний у 1990 році, коли котячі блохи (*Ctenocephalides felis*) були досліджені на наявність *Rickettsia typhi* (Adams J. et al., 1990). Спочатку збудник назвали *ELB*, на честь лабораторії, в якій він був вперше виділений, а саме *El Labs (ELB)* у США.

З того часу збудник асоціюється з блохами в усьому світі та з їх широким географічним поширенням.

Первинним резервуаром і переносником *R. felis* є котяча блоха *Ctenocephalides felis*, в організмі якої він вертикально передається нащадкам (до 12 поколінь) з незначним негативним впливом на пристосованість переносника (Wedincamp J., Jr, Foil L.D., 2002). Заразитись можна як *R. felis*, так і *Rickettsia typhi* (Azad A.F., 1990).

Розширення кола господарів та потенційних переносників *R. felis* та утягування до носійства збудника кліщів, вошей та інших видів кліщів (як іксодових, так і аргасид) ще більше підкреслює новий потенціал цього збудника (Abdad M.Y. et al., 2011).

За останнє десятиліття лише в південній Каліфорнії та Техасі кількість випадків цього захворювання подвоїлася (Laukaitis-Yousey H.J., Macaluso K.R., 2024).

Як правило, інфікування збудником *R. felis* спричинює легкі та помірні клінічні наслідки, які характеризуються гарячкою, втомою, головним болем, шкірним висипом (іноді з екзантемою), а також неврологічними та травними симптомами.

Лікування пацієнтів доксицикліном на ранніх стадіях є ефективним.

Оскільки ефективної вакцини не існує, профілактичні заходи включають боротьбу з основними резервуарами, такими як котячі блохи та гризуни (Bedi J.S. et al., 2022).

САП

Сап (лат.: *Malleus*) – це доволі контагіозна, часто смертельна зоонозна хвороба, яка перебігає у гострій або хронічній формі, переважно уражує непарнокопитних (коні, осли, мули), та характеризується виникненням на слизовій оболонці носа і різних ділянках шкіри специфічних вузликів, схильних до розпаду з утворенням гнійних виразок, численними абсцесами, некротичними процесами в дихальних шляхах, пневмонією та септицемією. Нечасто передається людині, що призводить до летального результату. Хвороба підлягає нотифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (WOAH).

Історична довідка. Клінічні ознаки сапу вперше описав як “дурну хворобу” або “епідемію” Аристотель у IV ст. до н.е. Apsyrtus (IV ст.) в “Гіппіатриці” та Vegetius Renatus (V ст.) в “Муломедицині” описували хворобу як заразну. Саме Веґецій Ренат дав сапу назву *Malleus* (*Malleus humidus*) у своєму збірнику праць. Сап – слово східнослов'янського походження, яке утворене від кореня сап/соп (звідси сопіти, тобто тяжко дихати через ніс), є за походженням звуконаслідуванням (прирівнюється до хрип, сип). Звідси “сап” – “кінська хвороба із сильними ознаками нежиті”, і “сапятий кінь”, “сапатити” (Даль В.И.). Збудник вперше був виділений Löffler і Schütz у Німеччині в 1882 році з печінки і селезінки зараженого коня. Російські вчені Х.И. Гельман у Петербурзі та О.И. Кальнінг у Дерпті в 1891 р. повідомили про виготовлення малеїну, який застосовується для алергічної діагностики сапу до нашого часу. В 1896 р. А.А. Владимиров запропонував реакцію аглютинації для діагностики сапу, А.В. Дедюлин в 1900 р. – реакцію преципітації. В 1907 р. Schütz і Schubert у Німеччині запропонували для діагностики сапу РЗК. Кілька країн вивчали сап як біологічну зброю, і, можливо, це була перша біологічна зброя, використана в двадцятому столітті (включаючи Першу та Другу світові війни). Сап у минулому мав широке розповсюдження в багатьох країнах світу. До початку Першої світової війни в російській армії виявляли до 20% коней, які позитивно реагували на сап. У 30–40-х роках минулого століття хворобу реєстрували на всіх континентах, крім Австралії та Антарктиди. На Європу припадало 1,05% спалахів, на Азію – 98,26, на Африку 0,17 і на Південну Америку – 0,52%. Значне розповсюдження хвороби реєстрували в М'янмі, Монголії та Китаї. Враховуючи зоонозний характер захворювання цей збудник нині може бути використаний як можливий агент біотероризму (Korniienko L. et al., 2009; Bossi P. et al., 2004; Bedi J.S. et al., 2022).

Етіологія. Захворювання спричинює *Burkholderia mallei*, плеоморфна, нерухома, аеробна паличка. Збудник належить до категорії “B”, і розглядається як можливий біологічний агент за класифікацією CDC. В антигенному відношенні він споріднений із *Burkholderia pseudomallei*, збудником меліоїдозу. На відміну від *B. pseudomallei*, *B. mallei* не має джгутиків і тому є нерухомим. *B. mallei* обов'язково паразитує, розмножуючись внутрішньоклітинно в епітеліальних клітинах і фагоцитах. Факторами вірулентності є полісахаридна капсула та системи секреції білків III і VI типів (Bauerfeind R. et al., 2015). Капсула була продемонстрована у цього збудника за допомогою електронної мікроскопії. Збудник сапу не утворює спор.

Бактерія завдовжки 1–5 мкм, завширшки 0,3–0,8х2–6 мкм. Наприкінці минулого століття (1996 р.) більшість псевдомонад (26 видів) було віднесено до

самостійного роду *Burkholderia*. Морфологічно збудник сапу часто представлений поодинокими паличками, останні прямі або вигнуті, циліндричні (але не спіральні), які зі старінням культури стають поліморфними, утворюють потовщення за рахунок накопичення полі- β -оксимаєляної кислоти. У мазках із патологічного матеріалу і живильних середовищ мікроб здебільшого розміщується у вигляді ланцюжків або ниток.

Збудник добре фарбується аніліновими фарбами, грамнегативний. За рахунок нагромадження полі- β -оксимаєляної кислоти у разі пофарбування синькою Лефлера і за Романовським-Гімза добре виявляється зернистість внутрішньої структури мікроба. Він аероб (або факультативний анаероб), росте на середовищах із казеїнового гідролізату з додаванням 1–5% гліцерину за температури 27–38 °С. Як стимулюючу речовину до середовищ додають екстракти гороху і чорного альбуміну. Диференційним вважають картопляне середовище, на якому збудник сапу утворює слизові від янтарно-жовтого до брунатного кольору колонії, які мають вигляд медового нашарування. На гліцериновому агарі останній утворює плоскі і в'язкі напівпрозорі колонії з перламутровим відтінком, які зливаються на 2–4-ту добу в суцільну вологу плівку. Крім того, у гліцериновому МПБ і рідкому синтетичному живильному середовищі спостерігається помутніння, а через 2–3 тижні на його поверхні утворюється ослизла жирна плівка (залежно від характеристики штаму утворюються плівки, пристінчасте кільце, тяжі та осад різної консистенції). На МПА з гліцерином мікроб утворює гладенькі й драглисті напівпрозорі колонії з перламутровим відтінком, які зливаються до 2–4-тої доби в суцільну вологу плівку. У процесі вирощування на картопляному середовищі Павловського з'являється характерна медовоподібна плівка, яка з часом темніє. Як зазначалось, мікроб є аеробом, енергетичний метаболізм його респіраторний, а не ферментативний. За повідомленнями Мошидо (1939), Еванса (1966) та інших авторів, крім гладеньких, існують шорсткі і слизові варіанти збудника, які мають різну вірулентність. На думку дослідників, збудник сапу – бактеріальний вид, не здатний до вільного існування поза організмом тварини або людини.

Будова клітинної стінки і цитоплазматичної мембрани збудника сапу характерна для грамнегативних бактерій. У цитоплазмі є рибосоми, структури, пов'язані з цитоплазматичною мембраною, нуклеоїд, а також осміфільні та осміфобні кулеподібні сітчасті включення.

Стійкість. У воді й матеріалах, що загнивають, збудник зберігається до 30, у висушених носових витоках – до 15 днів, за нагрівання до 80 °С гине через 30 хв, за кип'ятіння – миттєво, сонячні промені вбивають збудника за 24 год, шлунковий сік – за 30 хв, у сечі гине через 4 год. У водопровідній воді, у вологих приміщеннях і в загниваючих речовинах може зберігатись до 15–30 діб. Суспензія хлорного вапна з умістом 5% активного хлору, розчини фенолу (2%), їдкого натрію (1%), лізолу, креоліну (3%) убивають збудника сапу протягом 1 год (Korniiienko L. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015; *WOAH*, 2018).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. На сап у природних умовах, як правило, хворіють однокопиті тварини: коні, осли, зебри, мули, лошаки. Значно рідше хворіють верблюди; сприйнятливі також леви, леопарди, тигри, пантери, рисі, бурі й білі ведмеді, вовки й собаки, які можуть заразитись під час

поїдання м'яса від хворих тварин. Штучно вдавалось спричинити захворювання у овець, кіз, антилоп, молодих собак, вовків, ховрахів, їжаків. З лабораторних тварин сприйнятливі до сапу коти, які гинуть за гострого перебігу захворювання на 10–14-й день, золотисті хом'яки, морські свинки, кролі, полівки, щурі. У разі введення великих доз збудника сап виникає також у білих мишей, пацюків, свиней, великої рогатої худоби. Хвороба є зооозною (хворіє і людина). Птиця і холонокровні тварини не чутливі до цього збудника (Korniienko L. et al., 2009).

Завдяки Програмам громадського здоров'я сап ліквідували у багатьох країнах. Нині еридикація сапу проведена в багатьох країнах, за винятком деяких регіонів Африки, Азії, Близького Сходу, Центральної та Південної Америки (Galyov E.E. et al., 2010). Нині хвороба все ще спостерігається в Монголії, Китаї, Індії, Пакистані, Індонезії, Філіппінах, Іраку, Ірані, Об'єднаних Арабських Еміратах, Еритреї, Ефіопії, Бразилії, Туреччині. Перший випадок у США, після більш ніж 50 років відсутності на її території, декілька років тому був зареєстрований у військового мікробіолога.

Особливому ризику зараження піддаються доглядачі за тваринами, ветеринари, торговці кінями, м'ясники, працівники боєнь, працівники лабораторій.

Джерелом збудника інфекції є хворі тварини, які виділяють збудник захворювання переважно з витіканнями з носа й гноєм шкірних виразок. Зараження здебільшого відбувається аліментарним шляхом з інфікованим кормом, водою, а також через ушкоджені шкірні покриви (поранення, потертості, садна) за безпосереднього контакту хворих тварин зі здоровими, рідше аерогенно. Експериментальним шляхом доведена можливість зараження сапом котів, морських свинок, кролів і коней через непошкоджену кон'юнктиву. Можлива передача збудника під час парування.

Сап серед сприйнятливих тварин розповсюджується порівняно повільно, тому що за хронічного перебігу, особливо за латентної форми, збудник не завжди виділяється в довкілля. У разі тісного розміщення коней у погано вентильованих стайнях, а також пасовищного утримання хвороба може за короткий проміжок часу охопити значну частину поголів'я тварин.

У стаціонарно неблагополучних щодо сапу країнах у частини тварин він перебігає в латентній формі, без прояву клінічних ознак. У частини коней в цьому разі не проявляється реакція на малеїн. Переведення таких коней в інші природно-кліматичні зони, різка зміна умов утримання, посилена експлуатація призводять до загострення інфекційного процесу. Сезонності в розвитку епізоотичного процесу за сапу не спостерігається, випадки захворювання тварин можливі у будь-яку пору року.

В людей передача збудника відбувається переважно через контакт з інфікованими тваринами або безпосередньо через фоміти, такі як їжа, підстилка, інструменти для чищення, корита та ємності для води. Усі виділення інфікованих тварин, зокрема витоки з носа, екскременти тощо також є факторами передачі збудника. Вхідними воротами для збудника є слизові оболонки рота, горла, носа та очей або незначні пошкодження шкіри, що виникають у результаті розтину тварин. Особливо небезпечним є аерогенний шлях передачі під час вдихання. Повідомлялося про нечасті випадки передачі від людини до людини в умовах

догляду за хворими та статевого контакту (Korniienko L. et al., 2009; Van Zandt K.E. et al., 2013; Bauerfeind R. et al., 2015). Культура збудника *B. mallei* вважається потенційною біологічною зброєю, тому робота з нею обмежена лабораторіями 3-го рівня біобезпеки (Bauerfeind R. et al., 2015).

Патогенез. Після респіраторного або підшкірного зараження *Burkholderia mallei* потрапляє в макрофаги господаря. Інфекція може проявлятися в гострій формі, а згодом поширюється в основних системах організму, переходить у хронічну форму, може розвинути сепсис і смерть.

Факторами патогенності збудника є: – капсула, яка необхідна для оптимального виживання та реплікації в макрофагах. Вона забезпечує виживання в сироватці шляхом зниження C3b-опосередкованої опсонізації та фагоцитозу; – відчуття кворуму (*quorum sensing* або механізм “спілкування” між бактеріями). *B. mallei* кодує два гомологи *luxI* та чотири гомологи *luxR*, які й забезпечують механізми кворуму; – O-антиген LPS: O-антиген *B. mallei* надає їй стійкості проти знищення макрофагами і сприяє виживанню в сироватці шляхом запобігання знищення альтернативним шляхом системи комплементу; – система секреції III типу (T3SS) і система секреції VI типу (T6SS): T3SS *B. mallei*, подібні до T3SS у *Salmonella* та *Shigella*. T3SS і T6SS модулюють внутрішньоклітинну поведінку збудника (Galyov E.E. et al., 2010).

Отже, збудник сапу, потрапивши в організм тварини, проникає в лімфатичні шляхи та кров і паренхіматозні органи, у першу чергу в легені, де спричинює специфічне запалення, яке характеризується утворенням сапних вузликів. Здебільшого сапний процес локалізується в легенях (100% випадків), бронхіальних лімфатичних вузлах (до 84%), носовій порожнині з підщелепними лімфатичними вузлами (до 56%), печінці й селезінці (до 53%) і в шкірі (до 13%); інші органи уражуються значно рідше. У місцях розмноження збудника розвивається специфічне запалення ексудативного, продуктивного або ексудативно-продуктивного характеру. В уражених органах утворюються дрібні сапні вузлики, що швидко піддаються некротичному розпаду, навколо яких формується сполучнотканинна капсула. У більш резистентних тварин інкапсулювання сапних вузликів відбувається швидше і може завершуватись їх вапнуванням. Інфекційний процес в цьому разі набуває хронічного перебігу. Латентна форма перебігу іноді закінчується одужанням тварини.

У тварин із пониженою резистентністю обмеження сапних вузликів від здорової тканини відбувається слабше, навколо них з'являються інфільтрати, виникає численна кількість нових фокусів (міліарний сап). У легенях процес перебігає у вигляді лобулярно-лобарної пневмонії. У носовій порожнині некротичний розпад вузликів призводить до утворення виразок і навіть призводить до розпаду носової перетинки. У разі ураження шкірного покриву в ділянці голови, шиї, тазових кінцівок утворюються дрібні вузлики й виразки, що гнояться.

Загальний стан тварини й характер прояву клінічних ознак сапу зумовлені надходженням у кров токсинів збудника й продуктів розпаду тканин, інтенсивністю розвитку сапного процесу й місцем його локалізації в організмі (легені, носова порожнина, шкіра, печінка, нирки, селезінка).

В ослів, мулів, лошаків, тигрів, левів і кішок сап перебігає у вигляді септицемії, із гарячкою, численними сапними вузликами й виразками в різних органах, тканинах, шкірі. У коней розвивається гіперчутливість сповільненого типу, яка виявляється через 2–3 тижні після зараження, одночасно виявляються антитіла.

Електронно-мікроскопічне дослідження ультратонких зрізів ушкоджених ділянок легень, печінки й селезінки показало, що прямого ураження бактеріями клітин паренхіматозних органів не відбувається. Однак на фоні загальної інтоксикації у цих клітинах розвивались дистрофічні зміни, які в ряді випадків закінчувались некрозом. Найбільш інтенсивно ці процеси перебігали в гепатоцитах. Іншою патогенетичною особливістю сапної інфекції є та, що збудник присутній переважно в клітинах системи мононуклеарних фагоцитів, а також у поліморфноядерних лейкоцитах. Позаклітинно збудник виявляється лише там, де відбувається розпад клітини-господаря на фоні вираженої внутрішньоклітинної проліферації патогену. Гістологічні дослідження показують, що під час виявлення на зрізах у клітині макроорганізму одиничних бактерій, виражених ультраструктурних змін клітини-господаря не відбувається (Iurato S., Quaranta A., 1999; Garov E.V. et al., 2021; Korniienko L. et al., 2009).

Тривалість перебігу сапного процесу у коней – від декількох днів до 7 років. Хронічний перебіг сапу спостерігають у 87 % хворих коней. Періодично такий тривалий перебіг супроводжувався загостреннями інфекційного процесу й проявом більш чітких клінічних ознак хвороби. За рецидиву у хронічно хворих на сап коней температура тіла піднімається до 39–40 °C і зберігається від декількох днів до кількох тижнів, збігаючись із появою нових сапних фокусів. Періоди ремісії можуть продовжуватись багато місяців. За повноцінної годівлі і помірної експлуатації латентно хворі на сап коні можуть довго залишатись у доброму стані (Korniienko L. et al., 2009; Garov E.V. et al., 2021).

Клінічні прояви. Інкубаційний період у людини за гострих інфекцій триває від 1 до 5 днів (іноді до 10–14), а за хронічних інфекцій може бути тривалішим. Продромальний період не показовий. В місці впровадження збудника утворюється м'яка припухлість, яка згодом перетворюється у виразку, з часом стає гангренозною із залученням регіонарних лімфатичних каналів (шнуроподібним ущільненням підшкірних лімфатичних шляхів) і вузлів (*шкірна форма*). Може спостерігатись локалізована інфекція слизової оболонки. Залежно від місця проникнення збудника, можемо реєструвати ураження очей, носа або ротової порожнини. Можуть виникнути виразкові гранулематозні реакції. Як правило, присутні слизово-гнійні виділення з носа або очей.

Після прояву шкірних проявів, протягом кількох днів розвивається септицемія з високою гарячкою, остудою, міалгіями та ураженням внутрішніх органів (легені, печінка, селезінка, мозкові оболонки, мозок). Протягом другого тижня температура може ще підвищуватися, і не виключений розвиток папульозної екзантеми, яка стає гнійничковою і, нарешті, гнійники розкриваються. У деяких випадках хвора людина помирає протягом 7–10 днів.

Носовий сап – особлива форма, яка характеризується кров'янистим та/або гнійним запаленням слизової оболонки та навколишніх тканин. Кісткові та хрящові структури носа можуть руйнуватися. Можливе поширення уражень на

глотку і верхні дихальні шляхи. Рівень смертності від нелікованого септичного сапу наближається до 100%; в хронічних випадках, і навіть за раннього діагностування він становить до 50% (Estes D.M. et al., 2010).

Легенева форма. Переважно характеризується пневмонією, легневими абсцесами і плевральним випотом. Спостерігають гарячку, остуду, втомлюваність, головний біль, міалгії).

Септицемічна форма може проявитись за будь-якої іншої форми хвороби. Спочатку фіксують шкірні, носові або інші ураження. Згодом розвивається сильна гарячка, виникає синдром сепсису та численні абсцеси селезінки, печінки та легенів.

Хронічний гнійний сап може тривати протягом декількох місяців і навіть років. Останній характеризується численними підшкірними та внутрішньом'язовими абсцесами та виразками з регіонарним лімфаденітом, які необхідно дрениувати хірургічним шляхом. Захворювання може обмежуватися ураженням носа і рота, розвитком численних абсцесів у м'язах і шкірі рук, ніг, легень, селезінці та/або печінці але може переходити в гостру генералізовану форму з летальним наслідком.

Хвороба у тварин. У інфікованих *B. mallei* непарнокопитних тварин можуть переважати хронічні та латентні (коні) або гострі та підгострі (мули, осли) форми перебігу. У коней інфекція *B. mallei* проявляється в назально-легеневій (сап або *glanders*) або шкірній (фарсі, *farcy*) формах.

Отже, сапний процес у початковій стадії хвороби перебігає без прояву клінічних ознак, локалізуючись лише у внутрішніх органах. Видимі клінічні ознаки хвороби проявляються через 4 тижні або значно пізніше. З цих причин початок хвороби визначається наявністю позитивної реакції на малеїн, яка за природного зараження настає через 2–3 тижні (інкубаційний період).

Сап може перебігати гостро й хронічно. Залежно від місця переважної локалізації патологічного процесу розрізняють легеневу, носову і шкірну форми клінічного прояву хвороби, а також латентний перебіг.

Гострий перебіг сапу характеризується гарячкою, підвищенням температури тіла до 41–42 °С, дрижанням м'язів. Видимі слизові оболонки й кон'юнктива гіперемійовані, пульс слабкий, 60–80 поштовхів за хвилину, дихання прискорене, переривчасте. Іноді уражується шкіра на внутрішній поверхні стегон, в ділянці препуцію, мошонки, шиї. Процес характеризується запаленням підшкірних лімфатичних судин, утворенням вузликів, а потім і виразок. Тварина пригнічена, апетит знижений. Залежно від резистентності тварин загибель настає через 2–3 тижні хвороби від асфіксії та інтоксикації.

Сап майже завжди супроводжується ураженням легень, однак процес у легнях розвивається повільно й клінічно малопомітно. Зрідка спостерігається кашель, посилене везикулярне дихання, вологі хрипи. За низької резистентності організму сапний процес у легнях може активізуватись, під час перкусії виявляють зони притуплення, під час аускультатії – бронхіальне дихання і хрипи. На ураження слизової оболонки гортані або трахеї вказують болючість під час пальпації, судомний кашель, хрипке дихання, афонія. Найбільш характерні клінічні ознаки проявляються за носової і шкірної форм сапу.

За *носової* форми сапу зміни в носовій порожнині виникають через деякий час після ураження легень. На слизовій оболонці носа виникають червоні цятки. Через 2–3 дні на почервонілих місцях утворюються дрібні жовтуваті вузлики, які через деякий час піддаються некротичному розпаду; на їх місці виникають круглої або овальної форми виразки. З виразок виділяється слизово-гнійний ексудат, іноді з домішкою крові. Розширюючись, первинні виразки можуть зливатись, утворюючи значні виразкові поверхні. Якщо процес прогресує, відбувається дифузний розпад носової перетинки і носових раковин, який супроводжується значним витіканням гною з ніздрів і сиплуватим диханням. Якщо такий процес затягується, виразки заживають, на їх місці утворюються зірчасті рубці.

У разі ураження носової порожнини у процес, як правило, втягуються підщелепні лімфатичні вузли. Вони припухають, стають гарячими й болючими, а згодом стають щільними, нерухомими і неболючими.

Назально-легенева форма ураження починаються з виникнення в носовій порожнині піогранулематозних вузликів у підслизовій оболонці, які згодом виразкуються та вивільняють значну кількість ексудату у порожнину носа. Ексудат містить значну кількість *B. mallei*. Виразки слизової з часом загоюються, й на їх місці утворюються типові зірчасті фіброзні рубці. У деяких випадках в легенях також виявляють численні дрібні сірі міліарні вузлики (2–10 мм), схожі на насіння проса, які зазвичай хаотично розподіляються в одній або кількох легеневих частках гематогенним шляхом.

За *шкірної* форми ураження переважно локалізуються в ділянці голови, шиї, кінцівок, препуція. Спочатку на шкірі з'являються набряклі болючі припухлості. Через 1–2 дні вони розсмоктуються, і на їх місці виникають щільні вузли, які незабаром піддаються розпаду з утворенням виразок, що гнояться. Підшкірні лімфатичні судини набрякають, за їх ходом розвиваються чітко окреслені утворення. Останні швидко розм'якшуються й розкриваються.

Реєструють також сапні лімфаденіти, артрити і синовіти, запалення сім'яників, кератити, сап кісток і нервові розлади.

Гострий перебіг сапу триває 8–30 днів, закінчується смертю тварини або набуває хронічного перебігу.

Хронічний перебіг спостерігається переважно у коней, триває від декількох місяців до кількох років, часто перебігає непомітно. У 1925–1926 рр. в колишньому СРСР на хронічні форми сапу припадало 87 % усіх зареєстрованих випадків. У хворих тварин спостерігають сухий рідкий кашель, емфізему легень. У слизовій оболонці носа виявляють рубці зірчастої форми, що виникають на місці виразок, які зажили. Підщелепні лімфовузли можуть бути збільшеними, щільними і неболючими. За шкірної форми сапу на тазових кінцівках іноді розвиваються значні потовщення (слоновість). У разі хронічного сапу періодично настають рецидиви.

Латентну форму, як правило, спостерігають у стаціонарно неблагополучних пунктах. Вона триває протягом багатьох років без прояву клінічних ознак. Виявити такий перебіг можна лише за допомогою специфічних методів діагностики. Латентний сап триває у коней протягом усього життя, однак

погіршення умов утримання може загострити хворобу і навіть призвести до летальних наслідків.

Перебіг сапу в *мулів* подібний до такого в коней, але більш гострий. Сабaye, Colle і Lamarque (1919) відмічали на початку захворювання у цих тварин ригідність шиї, внаслідок чого тварина тримає голову як за правцю, з'являється кульгавість на одну або обидві передні ноги. Такий стан тварини є передвісником гострого перебігу сапу.

В *ослів* перебіг сапу завжди гострий. Хвороба починається з підвищення температури тіла, зменшення апетиту, зниження працездатності; близько 10-ї доби з'являються зміни на слизовій носа і на шкірі. Загальний стан тварини швидко погіршується, розвивається задишка й пневмонія, смерть настає через 3–4 тижні від початку захворювання.

Верблюди, інфіковані природним шляхом, можуть проявляти подібні клінічні ознаки, як у непарнокопитних, включно з гарячкою, пригніченням, виснаженням, утворенням вузликів та виразок в носових проходах, виділенням значної кількості слизово-гнійного ексудату.

Сап у *хижаків* перебігає гостро. У захворілих тварин спочатку спостерігають кульгавість, в них виявляються вузлики та виразки в носових ходах і на кон'юнктиві, в дихальних шляхах, згодом проявляються слизово-гнійні витікання з носа, на шкірі спинки носа, кінцівок і хвоста розвиваються виразки. Тварини гинуть до кінця 1–2-го тижня хвороби.

Усі форми сапу характеризуються виділенням *B. mallei* в зовнішнє середовище, що має епідеміологічне значення (Wittig M.B. et al., 2006; Korniienko L. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Точний діагноз можна поставити лише шляхом виділення *B. mallei* з пустул, крові, сечі, гною або мокротиння. Мікроорганізм добре росте на звичайних живильних середовищах. Більш специфічними є агарове середовище з овечою кров'ю, соєвий агар (*Trypticase*™). Бактеріологічне дослідження за цього захворювання має виконуватись в лабораторіях біобезпеки 3 рівня.

Визначення видів здійснюється за допомогою біохімічних тестів або ПЛР. РЗК та ІФА позитивні з 10-го дня хвороби. За титру 1:>400 в реакції аглютинації тварину вважають підозрілою у захворюванні. У парнокопитних міжнародно визнані РЗК, РА а також внутрішньошкірна малеїнова проба. Обмеженням у використанні серологічних тестів є перехресна реактивність до інших видів *Burkholderia*, включно з *B. pseudomallei*. Внутрішньошкірна малеїнова проба (введення алергену малеїну інтрадермопальпально у тварин) це тест гіперчутливості уповільненого типу. У заражених тварин повіка (або інше місце введення) помітно набрякає протягом 1–2 днів.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) і ПЛР у реальному часі зазвичай використовуються для визначення специфічних генів збудника. Інші молекулярні інструменти, такі як отриманий за допомогою ПЛР поліморфізм рестрикційної довжини, секвенування генів, гель-електрофорез у імпульсному полі (*PFGE*), ДНК-фінгерпринт (*VNTR*) і типування на основі мультилокусних послідовностей (*MLST*) також можна використовувати для подальшої характеристики збудника (*WOAH*, 2018).

Диференційна діагностика. У людей потрібно виключати хвороби, які мають подібні клінічні ознаки: *меліойдоз, туберкульоз, сибірку, бешиху, віспу, сифіліс* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Носову форму сапу необхідно відрізнити у тварин від *миту*, а шкірну – від *епізоотичного лімфангіту*. Сап також необхідно диференціювати від *меліойдозу* (Korniienko L. et al., 2009).

Лікування. Цефтазидим або імipенем внутрішньовенно хворим людям протягом 2–4 тижнів або до настання клінічного покращення, потім доксициклін або триметоприм-сульфаметоксазол ще протягом 20 тижнів. Слід провести тести на чутливість, оскільки в збудника часто проявляється стійкість до кількох антибіотиків. Лікування хворих або інфікованих тварин заборонено в багатьох країнах (Bauerfeind R. et al., 2015; Wang G. et al., 2020). Описані випадки рецидивів цього захворювання в людей через 5 років після проведеного лікування (Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика. Профілактичні заходи направлені на попередження занесення збудника сапу на територію України. З цією метою здійснюють систематичний контроль за благополуччям поголів'я коней (ослів, мулів), запобігання поширенню хвороби й ліквідацію її у випадку появи. З метою попередження занесення сапу на територію України допускається ввезення лише здорових коней (ослів, мулів) із господарств (територій), благополучних щодо цієї хвороби, із виконанням ветеринарно-санітарних правил, встановлених Державним департаментом ветеринарної медицини України.

Вакцини або антисироватки не використовують. Постконтактну профілактику можна проводити за допомогою триметоприму-сульфаметоксазолу або доксицикліну плюс ампіцилін-клавуланова кислота протягом 3 тижнів. Особливу увагу приділяють завезеним з ендемічних районів тваринам. Профілактика та боротьба з сапом у тварин потребує виконання заходів, передбачених програмами спостереження, що передбачає раннє виявлення інфікування, тестування підозрілих випадків, скринінг здорових коней, які могли контактувати з інфікованими і гуманна ліквідація позитивно реагуючих. Дрібний реманент необхідно знищити або ретельно очистити та продезінфікувати. Щоб стримати розповсюдження інфекції, обов'язковими є дотримання правил гігієни та утилізація гною.

У людей сап зазвичай є професійно небезпечним захворюванням, яке вражає людей, які мають контакт із зараженими тваринами (наприклад, фермери, грумери, ветеринари, лабораторний персонал тощо). В ендемічних регіонах профілактика захворювання у людей передбачає швидке виявлення та ліквідацію інфекції серед популяції тварин цього регіону. Лабораторні маніпуляції із збудником повинні виконуватись з відповідним рівнем біобезпеки та з використанням належних засобів індивідуального захисту (Korniienko L. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

САЛЬМОНЕЛЬОЗ

Сальмонельоз спричинюється бактерією *Salmonella*, а клінічна форма захворювання варіюється від звичайного гастроентериту (діарея, спазми в животі, гарячка) до кишкової гарячки (включаючи черевний тиф). За епідеміологічними та нозологічними ознаками сальмонельози можна розділити на системні (черевний тиф і паратифи) і гострі ентерити. Останні важливі як зоонози й їх частота зростає.

Нетифозні *Salmonella spp.* є основною причиною харчових захворювань у людей у всьому світі. Хоча гастроентерит є найпоширенішим проявом у дорослих, також може виникнути системне захворювання, особливо у людей з ослабленим імунітетом, у дітей і людей похилого віку. Також можуть спостерігатися вогнищеві позакишкові інфекції.

Сальмонельоз, як правило, самообмежується у здорових людей, хоча можуть виникати захворювання з відповідною маніфестацією.

У тварин *Salmonella spp.* здебільшого спричинює ентерит і септицемію; проте, багато видів тварин переносять бактерію безсимптомно та виділяють її з фекаліями. Проковтування забруднених збудником продуктів тваринного походження, таких як яйця, м'ясо птиці, свинина та інше м'ясо є основними шляхами потрапляння збудника до організму людини. Про спалахи, пов'язані з їжею нетваринного походження, наприклад, свіжими продуктами та арахісовим маслом, все частіше повідомляється в останні роки. Прямий контакт також є потенційним шляхом передачі, особливо для таких тварин високого ризику як рептилії, курчата та каченята, хоча інші тварини також можуть передавати бактерію людині. Стійкість сальмонел до антибіотиків, що застосовуються для лікування сальмонельозу у людей і тварин, включно з фторхінолонами та цефалоспоринами третього покоління, зустрічається у багатьох частинах світу (CFSPH, 2013).

Сальмонели є глобальною проблемою громадського здоров'я, оскільки вони спричиняють майже 1,3 мільярда випадків захворювань щороку, що призводить до понад 3 мільйонів смертей (Kurtz J.R. et al., 2017). Тільки в США щорічно реєструється приблизно 1,2 мільйона випадків інфікування людей, 23 000 госпіталізацій та 450 смертей. Натомість у країнах Європейського Союзу (ЄС) сальмонельоз є другою за поширеністю шлунково-кишковою інфекцією, після *Campylobacter sp.* У 2018 році було задокументовано близько 92 000 підтверджених випадків сальмонельозу людини. Враховуючи загальну кількість повідомлень про сальмонельоз людини за останні 6 років, спостерігається стабілізація тенденції після тривалого періоду зниження (EFSA and ECDC, 2019).

Характеристика збудника. Сальмонели – внутрішньоклітинні, грамнегативні, факультативно анаеробні, неспоротвірні, паличкоподібні бактерії що належить до родини *Enterobacteriaceae*, порядку *Enterobacterales*. *Salmonella spp.* класифікуються на серовари (серотипи) на основі ліпополісахариду (O), джгутикового білка (H), а іноді капсульних (Vi) антигенів. Відомо понад 2500 сероварів. У межах серовару, можуть бути штами, що відрізняються за вірулентністю (CFSPH, 2013).

Рід *Salmonella* поділяють на основі біохімічних і генетичних критеріїв, й він містить два види: *S. enterica* (з п'ятьма підвидами: *enterica* (I), *salamae* (II),

arizonae (IIIa), *diarizonae* (IIIb), *houtenae* (IV), *indica* (VI)); *S. bongori* (підвид V). Гетерогенність сальмонел з їх полісахаридами клітинної стінки та флагелярними білками (антигени *O* (соматичний) і *H* (циліарний) є основою для схеми Кауфмана-Ле Мінора (раніше Кауфмана-Уайта), яка нині включає >2659 сероварів (Brenner F.W. et al., 2000; Issenhuth-Jeanjean S. et al., 2014; Chlebicz A., Śliżewska K., 2018).

Враховуючи поширення *S. enterica*, велика кількість сероварів (1586) виявлена у *subsp. enterica*, які відповідальні за понад 99% випадків сальмонельозу людини. Інші серовари *Salmonella enterica* нерівномірно розподілені між наступними підвидами: *salamae* – 522 серовари; *diarizonae* – 338 сероварів; *arizonae* – 102 серовари; *houtenae* – 76 сероварів і *indica* – 13 сероварів (Lamas A. et al., 2018; Gal-Mor O., 2018).

Більшість, а можливо, і всі серовари є збудниками захворювань людини і можуть спричинювати гострий гастроентерит у людей. Проте існують відмінності у вірулентності між сероварами та штамми. У більшості країн майже всі сальмонельози людини можна простежити до 20–30 неадаптованих до господаря сероварів. До середини 1980-х років домінуючим був серовар *S. typhimurium*; з того часу його витіснив *S. enteritidis*. Ці серовари є відповідальними за >80% усіх зареєстрованих інфекцій *Salmonella* в країнах Європейського Союзу. *Salmonella enterica subsp. enterica* (підвид I) відповідальні за близько 99% випадків сальмонельозу у людей, теплокровних тварин і птахів (Kurtz J.R. et al., 2017). Здатність адаптуватися до конкретного господаря і, як наслідок, патогенність залежать від серотипу; наприклад, *S. typhi* і *S. paratyphi A, B* і *C* є патогенними для людини, але їх присутність у тварин є безсимптомною. Серотип *S. choleraesuis* переважно вражає свиней, але також уражує людей, а поширені серотипи *S. enteritidis* і *S. typhimurium* спричинюють інфекції шлунково-кишкового тракту у людей, а також різні симптоми у заражених тварин (Bedi J.S. et al., 2022).

Збудник може рости за температури від 8 до 45°C (оптимальна температура 37°C), в діапазоні *pH* 4,0–9,5 (оптимальний *pH* 6,5–7,0) та в умовах низької активності води (*aw*) 0,94 (Kurtz J.R. et al., 2017).

Сальмонели є інвазійними і ведуть факультативно внутрішньоклітинне існування. Їхня здатність проникати в кишкові епітеліальні клітини за допомогою пускового механізму, а також виживати й розмножуватися в макрофагах є важливими факторами для встановлення їхнього циклу у хребетних. Вони мають у своєму розпорядженні значний набір факторів вірулентності, багато з яких кодується генами, розташованими в хромосомах у групах, які називаються “острівцями патогенності”. Важливими факторами вірулентності сальмонел є адгезивні фімбрії (*SEF*, *LPF*, *Tafi*), нефімбріальні адгезини (*SdhA*, *SiiE*, *VarA*), *LPS* і різні ефекторні білки, які транслокуються системами секреції типу III, кодованими *SPI-1* і *SPI-2*, у цитозоль клітини-господаря (*SopB*, *SopD*, *SopE*, *SopE2*, *SipA*, *SipC*, *SptP*, *SpiC*, *SseF*, *SpvB*, *SpvC*).

Завдяки повсюдному поширенню та витривалості організму, сальмонела може виживати кілька тижнів у різних харчових продуктах і середовищах, тим самим становлячи значну загрозу для харчової промисловості (Bedi J.S. et al., 2022). *Salmonella spp.* може виживати тривалий час у багатьох середовищах і може бути виділена із багатьох джерел. *Salmonella ser. choleraesuis* може

виживати до 3 місяців у вологих фекаліях свиней і 13 місяців у сухих фекаліях свиней. *Salmonella ser. typhimurium* виділено з фекалій великої рогатої худоби через 48 днів зберігання; збудник може виживати до 152 днів у воді й 231 день у ґрунті. *Salmonella spp.* часто виділяють з охолоджених молочних продуктів та заморожених м'ясних продуктів через декілька тижнів або місяців після закладання їх для зберігання (CFSPH, 2013).

Сальмонела чутлива до багатьох дезінфікуючих засобів, включаючи 1% розчин натрію гіпохлориту, 70% етанол, 70% пропанол, 2% глутаровий альдегід, 4% формальдегід; ефективні загальноуживані концентрації фенолу, надощтової кислоти, перекису водню, четвертинних амонієвих сполук та йодофорів. Сальмонел вбиває вологе тепло 121°C за експозиції 15 хвилин або сухого тепла 170°C протягом 1 години. Сальмонели також чутливі до озону (CFSPH, 2013).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. За здатністю спричинювати специфічні патології у людини всі відомі серовари сальмонел класифікуються на тифозні та нетифозні. Тифозні серовари сальмонел, включаючи *Typhi*, *Sendai* і *Paratyphi*, добре пристосовані до людини; тварини не є їх переносниками. Ці патогени є збудниками кишкової гарячки (також відомої як черевний тиф або паратиф, якщо вона спричинена сероваром, відповідно, *Typhi* або *Paratyphi*). Це захворювання характеризується низьким рівнем захворюваності та високою смертністю і проявляється кількома симптомами, такими як висока температура, діарея, блювання та головний біль (Gal-Mor O. et al., 2014). У всьому світі кишкова гарячка найбільш поширена в бідних районах з перенаселеними територіями та поганим доступом до санітарно-гігієнічних умов. Нині найвищі показники захворюваності на черевний тиф, спричинений сальмонелами, спостерігаються в Південно-Центральній Азії, Південно-Східній Азії та Південній Африці (GBD 2016; Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2017).

Спектр господарів більшості сальмонел широкий. Проте, слід пам'ятати, що окремі серовари різною мірою адаптовані до певних господарів. Ця адаптація відображається в частоті, з якою певні серовари зустрічаються у таких господарів. Серовари *S. enterica subsp. enterica* віддають перевагу теплокровним хребетним, інші серовари переважно зустрічаються у рептилій. Деякі *S. enterica subsp. enterica* пристосовані до меншої кількості господарів або навіть лише до одного виду господарів і зустрічаються переважно або виключно у цих господарів. Прикладами є *S. typhi* і *S. paratyphi A, B, C* (людина, шимпанзе), *S. gallinarum* (курка), *S. choleraesuis* і *S. typhisuis* (свиня), *S. abortus equi* (кінь) і *S. abortus ovis* (овець). Серед *S. typhimurium*, який, як правило, має широкий спектр господарів, є варіанти, які добре адаптовані до голубів (типи фагів DT2 і DT99).

Нетифозний сальмонельоз (NTS) – це зоонозне захворювання, спричинене кількома сероварами сальмонел, окрім *Typhi*, *Sendai*, і *Paratyphi*. Через диференційні симптоми захворювання, NTS можна розділити на неінвазивний та інвазивний (*iNTS*). Переважна більшість неінвазивних NTS перебігають як шлунково-кишкові самообмежувальні інфекції і не потребують лікування антибіотиками (Guarino A. et al., 2014). Інвазивний сальмонельоз є більш тяжким захворюванням, що супроводжується сепсисом, септичною аневризмою аорти та септичним артритом, менінгітом і, як вважають, може призвести до смерті

пацієнта. Більшість *iNTS* спричинюються тими ж сероварами, що й неінвазивні інфекції, і вражають людей з групи підвищеного ризику, таких як діти та люди похилого віку, люди з вадами здоров'я (хворі на СНІД або цироз печінки) та вагітні жінки; завжди потрібне антимікробне лікування. Контакт з домашніми тваринами може призвести як до неінфекційного, так і до інфекційного захворювання (Mughini-Gras L. et al., 2016). Загалом, сальмонельоз *NTS* вважається харчовим захворюванням (близько 80% всіх випадків були спричинені забрудненням харчових продуктів, досягнувши 94% у США в 2012 році (Fardsanei F. et al., 2017; Demirbilek S.K., 2017). За даними *EFSA* (Європейське агентство з безпеки харчових продуктів) та *ECDC* (Європейський центр з профілактики та контролю захворювань), в Європі щорічно реєструється понад 90 000 випадків *NTS*, з найбільшою кількістю в Німеччині, Чехії, Великобританії та Польщі (*EFSA and ECDC*, 2019; Wei L. et al., 2020). Варто зазначити, що випадки нетифозного сальмонельозу все ще недооцінюються, оскільки деякі легкі інфекції не реєструються. Крім того, епідеміологічне розслідування не завжди проводиться належним чином або не проводиться взагалі.

Отже, нетифозні сальмонели зустрічаються по всьому світу з різною частотою у всіх видів хребетних (ссавці, птахи, рептилії, земноводні, риби) і членистоногих. Джерелами інфекції для людини є хворі свійські тварини і тварини-бактеріоносії (телята, свині), свійська птиця (кури, індики, гуси, качки), вільно живучі птахи (чайки, голуби), домашні тварини (собаки, кішки, черепахи, ігуани, змії), гризуни (миші, щури), а також люди. Природним середовищем проживання сальмонел є кишковий тракт. Вони потрапляють у навколишнє середовище через стічні води та мул і здатні залишатися інфекційними протягом місяців і навіть років за оптимальних умов, наприклад, у забруднених озерах, струмках, річках, ґрунті та на рослинах. Поширення пандемії можливе через міжнародну торгівлю товарами, тваринами та рослинами. Прикладом є мультирезистентний клон *S. typhimurium* DT 10⁴, який був виявлений у всьому світі з 1990-х років.

Більшість ізолятів, що спричинюють захворювання у людей та інших ссавців належать до *S. enterica subsp. enterica*. Кілька сероварів – *Salmonella ser. Typhi*, *Salmonella ser. Paratyphi* і *Salmonella ser. Hirschfeldii* (патоген людини) передаються переважно від людини до людини і не мають значних тваринницьких резервуарів. Інші серовари *Salmonella*, іноді згадуються як нетифозні сальмонели, з зоонозним або потенційно зоонозним потенціалом. Найпоширеніші серовари, які заражають людину в усьому світі – *Salmonella ser. Typhimurium* і *Salmonella ser. Enteritidis*. Серовари, виділені від хворих людей включають *Newport*, *Javiana*, *I 4, 5,12: i:-*, *Muenchen*, *Bareilly*, *Montevideo*, *Heidelberg*, *Saintpaul* і *Infantis* тощо (*CFSPH*, 2013).

Сальмонельози виникають спорадично, як епідемічні спалахи невеликих груп людей (наприклад, сімейні). Епідемії можуть вражати кілька сотень людей у різних країнах, і за таких обставин їх важко відстежити. У 2009 році частота зареєстрованих нових випадків сальмонельозу в Європейському Союзі становила 23,7 на 100 тис. жителів (від 2 до 100, залежно від країни реєстрації) з тенденцією до зниження. Ймовірно, існує значна кількість незареєстрованих випадків. Сальмонельози виникають протягом усього року, але здебільшого трапляються в

літні місяці. Як правило, спалахи *S. enteritidis* у серпні в 3–6 разів перевищують частоту спалахів у лютому або березні (Bauerfeind R. et al., 2015). Шляхи передачі сальмонел показано на рис. 19, а фактори, які впливають на поширеність сальмонельозу серед домашніх тварин на рис. 20.

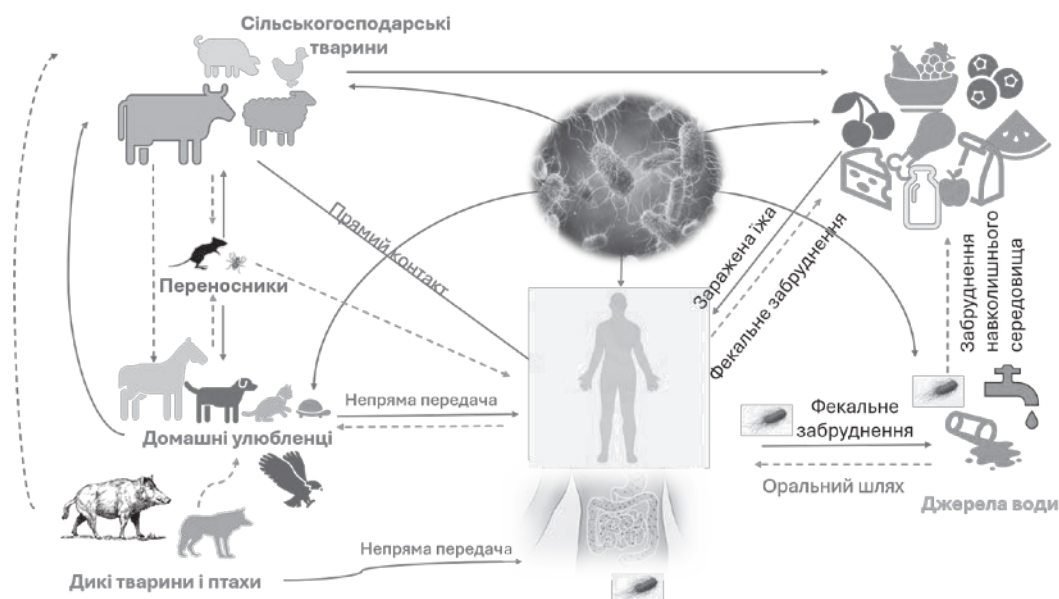


Рис. 19 – Шляхи передачі сальмонел людині.

Сальмонельоз зустрічається у всьому світі, але найбільше поширений в зонах інтенсивного тваринництва. В окремих країнах прийняті Програми ліквідації сальмонельозу. Наприклад, у Швеції не реєструють захворювання тварин і людей на сальмонельоз. Хворобу ліквідовано. Проте резервуарними видами цього збудника залишаються дикі тварини.

Розподіл сероварів збудника в усьому світі відрізняється. Наприклад, *Salmonella ser. Enteritidis* і *Salmonella ser. Typhimurium*, зустрічаються в усьому світі. Інші збудники обмежуються конкретними географічними регіонами.

Salmonella spp. передаються переважно фекально-оральним (аліментарним) шляхом. Вони можуть безсимптомно переноситися в кишечнику або жовчному міхурі багатьох тварин, і безперервно або періодично виділятися з калом. Ці бактерії також містяться в фекаліях хворих тварин і людини. Крім того, *Salmonella spp.* може перебувати латентно в брижах або мигдаликах; ці бактерії не виділяються з організму, але можуть активізуватися після стресу або імуносупресії.

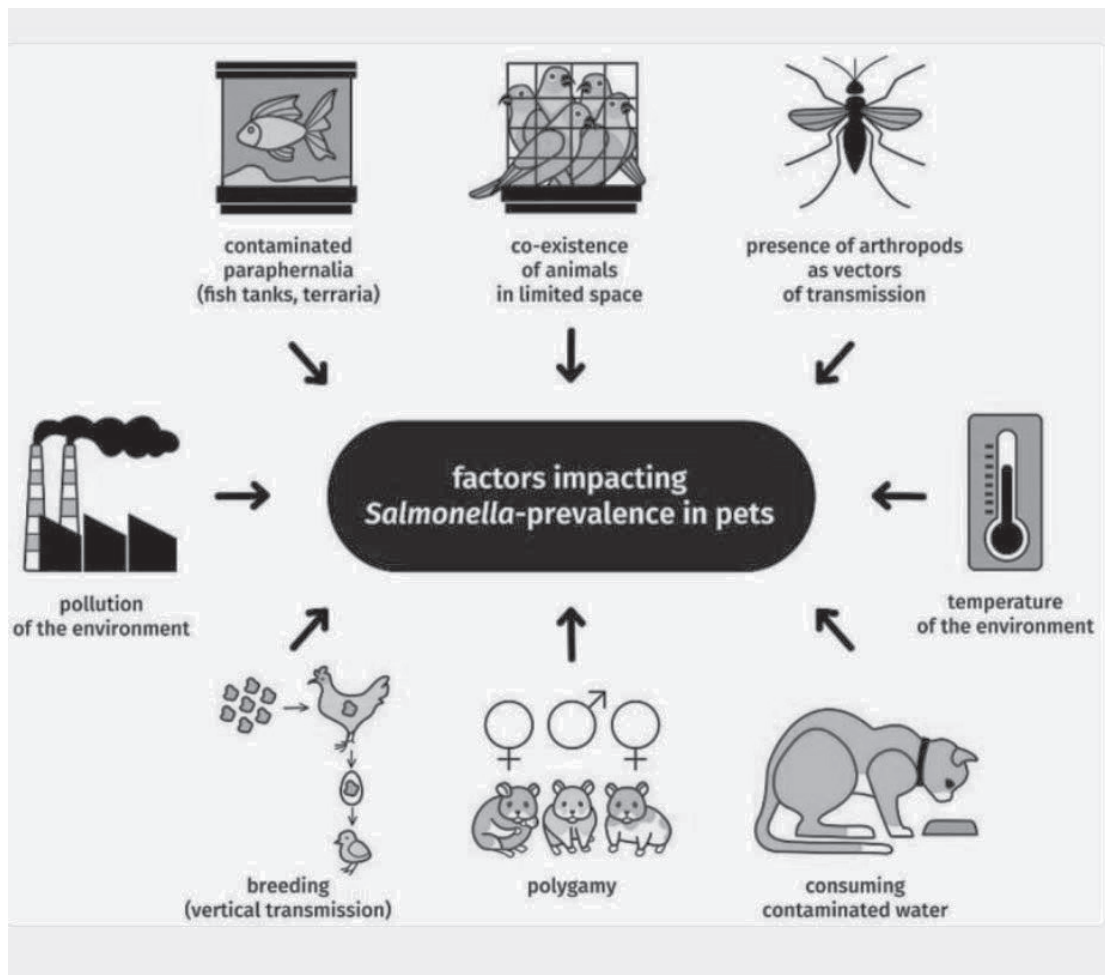


Рис. 20 – Фактори, які впливають на поширеність сальмонельозу серед домашніх тварин (без урахування раціону харчування)(Ahmer B.M., Gunn J.S., 2011; Zając M. et al., 2016).

Механічні переносники (наприклад, комахи, мухи тощо) можуть також розповсюджувати сальмонели. Тварини можуть заразитися під час проковтування забрудненого корму (здебільшого на пасовищах), споживання води або після тісного контакту із зараженою твариною (включаючи людей). Дикі птахи й гризуни можуть бути джерелами сальмонел для свійських тварин. М'ясоїдні також заражаються через м'ясо, яйця та інші продукти тваринного походження, які не пройшли належної термічної обробки (наприклад, під час м'ясної сирової дієти). Кішки іноді заражаються *Salmonella ser. Typhimurium* після поїдання заражених диких птахів або відвідування годівниць для диких птахів. Вертикальна передача відбувається у птахів із зараженням жовткової оболонки, білка і, можливо, жовтка яйця. *Salmonella spp.* також може передаватися внутрішньоутробно (вертикальний або трансплацентарний шлях передачі) у ссавців. Рептилії та амфібії виділяють збудник постійно або з перервами, й завжди вважаються потенційними джерелами збудника інфекції за сальмонельозу. Худоба може бути носієм деяких сероварів (наприклад, *Salmonella ser. Dublin*) протягом багатьох років, а інших сероварів – протягом кількох тижнів або місяців. Тварини також можуть стати пасивними переносниками збудника, адже завжди можливе повторне зараження *Salmonella spp.* з навколишнього середовища. Більшість собак і котів виділяють збудник протягом 3–6 тижнів,

безперервно після зараження, а згодом періодично, але деякі можуть резервувати збудника на 3 і більше місяців (CFSPH, 2013)(рис. 20).

Люди часто заражаються, коли вживають заражені харчові продукти тваринного походження. Яйця птиці є основним джерелом *Salmonella* в деяких країнах, включаючи США. Зазвичай люди вживають м'ясо птиці, свинину, яловичину, рибу та м'ясо рептилій тощо. Спалахи, пов'язані з їжею нетваринного походження, наприклад, свіжими продуктами та арахісовим маслом. Люди також можуть заразитися ковтаючи збудника із зараженою водою. Сальмонельоз людини здебільшого виникає після контактів з рептиліями, амфібіями та домашньою птицею (курчата та каченята), також іншими тваринами, включаючи худобу, домашніх тварин, екзотичних тварин тощо. Джерелами бактерій для людини можуть бути і гризуни. Описані випадки інфікування людей після контакту з зараженими кормами для домашніх тварин. Люди виділяють бактерії протягом усього періоду інфекції. Виділення бактерій може тривати від кількох днів до кількох тижнів. Люди також можуть стати тимчасовими носіями збудника на кілька місяців або довше (CFSPH, 2013).

Сальмонели мають різні характеристики для більш широкого розповсюдження, які включають широкий спектр господарів, ефективне виділення фекалій тваринами-носіями, тривале виживання в навколишньому середовищі та ефективна передача через чинники передачі (наприклад, корм, фекалії, транспортні засоби тощо). Крім того, більшість видів господарів залишаються безсимптомними і стають довготривалими носіями, які можуть безперервно або періодично виділяти збудник з фекаліями. Виділення збудника може посилюватися під впливом стресових факторів, таких як неналежне транспортування тварин, супутні захворювання, антибіотикотерапія тощо. У людей інфікування *Salmonella spp.* може бути наслідком прямого контакту з інфікованими тваринами/птахами або опосередкованого контакту з тваринами/птахами або непрямого контакту через їжу чи навколишнє середовище. Продукти тваринного походження (наприклад, м'ясо (сире), яйця, непастеризоване молоко) та овочі, забруднені фекаліями тварин, можуть бути важливими джерелами і факторами патогенної сальмонели. Кишечник птиці та інших тварин безсимптомно колонізується *Salmonella spp.* Під час негігієнічного виробництва харчових продуктів м'ясо цих тварин може бути забруднене *Salmonella spp.* за контакту зі шлунково-кишковим вмістом під час забою. Крім того, можливий також вертикальний шлях передачі *Salmonella spp.*, який включає трансоваріальну передачу збудника потомству/через яйце. Через бактеріальну колонізацію статевої системи курей, яйця часто інфікуються ще на стадії формування. Крім того, яйця також можуть бути інфіковані через навколишнє середовище, оскільки бактерії можуть бути присутніми не лише на поверхні шкаралупи, але й проникати всередину яйця (Bedi J.S. et al., 2022).

У тварин сальмонельозні інфекції, які протікають безсимптомно є відносно поширеними. Всього приблизно 1–3% домашніх тварин вважаються носіями *Salmonella spp.*, але поширеність їх може бути набагато вищою у деяких видів. Більшість дослідників вважають, що всі рептилії та амфібії є переносниками сальмонел. Дослідження поширеності у клінічно здорових собак показало носійство збудника приблизно у 3,6% тварин. В притулках для бродячих собак і

котів сальмоненосійство становить більше 50%. Найвища поширеність сальмонел спостерігається серед тварин, в яких є постійний контакт з сирю їжею (комерційні сирі корми, сире м'ясо, можливість полювання тощо). В одному з американських досліджень, проведених серед великої рогатої худоби на відгодівлі було визначено сальмонеленосійство приблизно у 5,5% тварин.

Серед ссавців клінічні випадки хвороби здебільшого зустрічаються серед молодняку, вагітних або годуючих тварин, і зазвичай спалахи трапляються після стресових ситуацій. Спалахи з високим рівнем захворюваності, й іноді з високою смертністю є типовими для молодняку жуйних тварин, свиней і птиці. Під час спалахів септицемії рівень захворюваності та смертності може наближатися до 100%. Сальмонельоз нечасто зустрічається у здорових дорослих тварин і птиці. У коней хвороба може перебігати у вигляді тяжкого гострого ентериту. Смертність в цього виду може наближатися до 100%. Про захворюваність і смертність у рептилій повідомлялося нечасто, однак такі випадки реєструються (CFSPH, 2013).

Тварини, заражені сальмонелою, виділяють організм головним чином через фекалії; з сечею, молоком, виділеннями з рото- та носоглотки, а також з матеріалом після аборту або амніотичною рідиною, яка іноді також може містити сальмонели. Деякі серовари (наприклад, *S. enteritidis*) можуть передаватися трансваріально курчатам, таким чином інфікуються яйця та потомство.

У людей сальмонельози здебільшого викликані вживанням заражених харчових продуктів. Недостатньо прогріті курячі яйця та страви, виготовлені з сирих яєць або яєчного порошку (майонез, морозиво, креми, сабайон) здебільшого є факторами передачі інфекції. Проте м'ясо та м'ясні продукти, такі як фарш, м'ясний салат і птиця, а також сире молоко та сирі молочні продукти є також важливими факторами й джерелами збудника інфекції. Овочі та продукти з них, такі як помідори, рукола, паростки, паприка, базилік, трав'яні чаї, шоколад, картопляні чіпси, приправлені паприкою, дині та непастеризовані фруктові соки, також є важливими факторами й джерелами збудника. Крім того, продукти тваринного походження іноді можуть бути інфіковані сальмонелами під час забою, у більшості випадків зараження харчових продуктів відбувається через фекальне або перехресне зараження під час вирощування, збирання, обробки або приготування їжі. Кількість сальмонел, що передаються, здебільшого низька і нижче мінімальної інфекційної дози (MID) від 10 000 до 100 000 бактерій. Оскільки сальмонели здатні розмножуватися поза організмом господаря у вологому середовищі (сапрофітизм), багатому поживними речовинами, і за температур від 7°C (оптимально від 35°C до 40°C). Переривання холодового ланцюга під час транспортування, недостатнє прогрівання можуть призводити до збільшення кількості бактерій протягом кількох годин. Якщо сальмонели поглинаються з шоколадом, сиром чеддером або іншою їжею, багатою на жири, або якщо немовлята, маленькі діти, люди похилого віку або люди з ослабленим імунітетом споживають сальмонели з їжею, навіть <10 бактерій деяких сероварів може бути достатньо, щоб спричинювати ентерит.

Підраховано, що близько 9% випадків сальмонельозу людини спричинені прямим контактом з тваринами. Якщо брати до уваги лише домашніх тварин, то таких випадків значно менше і становлять вони приблизно 1% захворюваності на сальмонельоз людини на рік (Hoelzer K. et al., 2011). Вважають, що *Salmonella spp.*

належать до природної мікробіоти кишечника або жовчного міхура тварин (Ahmer B.M., Gunn J.S., 2011), ці тварини також можуть потенційно призводити до непрямой або прямої передачі збудника людині. Домашні тварини можуть забруднювати навколишнє середовище та заражати інших тварин, з яких виробляють продукти харчування, й вони періодично також виділяють бактерії з фекаліями (Zajac M. et al., 2016). Таким чином, *Salmonella spp.* поширюється фекально-оральним шляхом під час споживання забрудненої їжі або води. Стресові фактори, такі як транспортування, змішування тварин і птиці різновікових груп або скупченість, позбавлення їжі, пологи, вплив холоду, супутнє вірусне або паразитарне захворювання, раптова зміна корму або перегодовування, можуть призвести до збільшення виділення *Salmonella spp.* у навколишнє середовище (Bjelland A.M. et al., 2020). Наприклад, De Lucia et al. (2018) продемонстрували докази збільшення виділення *Salmonella spp.* через недостатнє відокремлення диких птахів від однієї свиноферми просто неба. *Salmonella spp.* було виділено з фекалій свиней, зразків навколишнього середовища та посліду диких птахів. Популяція диких птахів значно збільшилася після того, як свині покинули ферму, і частка сальмонелопозитивного посліду диких птахів з часом зросла до 7,4%, 15,8% і 44,3% під час першого, другого і третього візиту, відповідно. Рівень *Salmonella spp.*, виявлений у деяких екскрементах диких птахів, був високим (10^5 – 10^6 КУО (колонієутворюючих одиниць)/грам, що вказує на те, що цей патоген активно розмножувався в шлунково-кишковому тракті диких птахів, й останнє призводило до забруднення ґрунту та відкритих майданчиків свиноферми. Крім того, фоміти, такі як кімнатні мухи (*Musca domestica*), також можуть поширювати *Salmonella spp.* Xu Y. et al. (2018) визначали поширеність сальмонел в США серед мух, відловлених на 33 фермах великої рогатої худоби, включаючи 5 м'ясних і 28 молочних ферм, і охарактеризували профілі антибіотикорезистентності ізольованих сальмонел. 26 із 33 ферм великої рогатої худоби (79%) і 185 з 1650 мух (11%), які були протестовані, були сальмонело-позитивними. Ці випадки варіювали від ферми до ферми, коливаючись від 0% до 78%, що свідчить про те, що мухи вважаються ефективними переносниками стійких до антибіотиків сальмонел, які становлять ризик для здоров'я людей і тварин. Інший шлях, яким може поширюватися *Salmonella spp.* – це вертикальна передача, явище, яке часто зустрічається у птахів та рептилій. Пташині яйця можуть бути забруднені на зовнішній поверхні шкаралупи або всередині. Внутрішнє забруднення може бути спричинене проникненням збудника через шкаралупу або прямим забрудненням вмісту яйця перед яйцекладкою внаслідок інфікування репродуктивних органів (Gantois I. et al., 2009). На противагу цьому, яйця рептилій більш проникні, ніж яйця птахів, через низький вміст кальцію і високий вміст клітковини. Крім того, поглинання води яйцеклітиною після її відкладання має вирішальне значення для розвитку ембріона рептилій. З цієї причини яйця рептилій зазвичай відкладають у місцях з високою вологістю. Таким чином, якщо проникла шкаралупа, то висока вологість є фактором, що підвищує ймовірність проникнення сальмонели через шкаралупу (Gilbert M.J. et al., 2019).

Непрямий шлях передачі сальмонел від тварин до людини можливий завдяки здатності клітин сальмонел виживати в навколишньому середовищі.

Однією з таких здібностей є утворення біоплівки. Сальмонели можуть прикріплюватися до різних поверхонь; їх можна знайти, наприклад, на овочах, курячих яйцях, нержавіючій сталі або пластику (Lee K. H. Et al., 2020; Elpers L. et al., 2020; Chen S. et al., 2021). Біоплівкові структури з целюлозою та закрученими фімбріями які є основними компонентами позаклітинного матриксу й сприяють вертикальній передачі *S. enterica ser. Enteritidis* у курчат (Chen S. et al., 2021). *Salmonella spp.* також була виявлена як забруднення багатьох поверхонь поблизу місця проживання тварин, наприклад, у мішку пилососа, зливні раковини або на дверній ручці в домогосподарстві, де утримувався бородатий дракон, а також на кухні, у службовій зоні та громадському просторі Антверпенського зоопарку (Bauwens L. et al., 2006; Lowther S.A. et al., 2011).

Незалежно від шляху потрапляння сальмонели в навколишнє середовище, фекально-оральний (аліментарний) шлях залишається найпоширенішим в інфікуванні людини. Схоже, що доза, необхідна для інфікування, залежить від серовару сальмонели, типу і способу обробки харчових продуктів, а також сприйнятливості господаря. Nara-Kudo Y., & Takatori K. (2011) представили результати для п'яти різних сероварів сальмонел виділених під час одинадцяти спалахів в Японії. З 7 спалахів, спричинених *S. enterica ser. Enteritidis*, у двох з них рівень інфікування становив 100%. На основі спостережень було визначено, що доза цього серовару, що потрапила в організм людини, становила щонайменше $3,51 \times 10^6$ КУО ($3,9 \times 10^4$ на 1 г), але лише 4 та 6 осіб відповідно зазнали інфікування. В іншому спалаху, спричиненому *Salmonella enterica ser. Cerro*, мінімальна доза збудника становила $1,6 \times 10^3$ КУО (найімовірніше, чисельний метод) з рівнем інфікування 10%. Інші виділені серовари були представлені *Salmonella enterica* були сер: O4:H:eh,NT (пероральна доза $2,6 \times 10^6$ КУО, 7×10^2 в 1 г), Montevideo (363 MPN, 66 і 960 MPN в 1 г) і Agona (<1500 КУО, <30 КУО в 1 г). *Salmonella enterica ser. Montevideo* та *Salmonella enterica ser. Agona* були сероварами з найнижчою дозою збудника, необхідною для розвитку захворювання після вживання салату з паростками редиски та смаженої соєвої м'якоти з яйцем, відповідно.

Під час передачі людині або тварині сальмонели стикаються з численними стресовими факторами, такими як температура, pH, солоність середовища, стрес від іонів металів, осмолярність, обмеженість поживних речовин та імунний захист господаря. Однак ці патогени досить ефективно реагують і пристосовуються до різних умов існування, поширюються і зберігають свою патогенність (Pradhan D., Devi Negi V., 2019). Здатність бактерій адаптуватися до середовища свого господаря регулюється багатьма мікробними особливостями, які відповідають за вираженість клінічних проявів у конкретних видів господарів. Адаптація сероварів сальмонел до організму господаря відбувається за двома механізмами: набуття нових генетичних елементів, що кодують специфічні фактори вірулентності, та втрата генів. Kisiela D.I. et al. (2012) припустили, що активація або інактивація манозоспецифічного фімбріального адгезину типу 1 *FimH* у різних сероварів сальмонел відображає їхню динамічну здатність та хід адаптації до конкретного середовища господаря. Автори продемонстрували, що точкові мутації, горизонтальне перенесення генів і деградація геному є причинами диференційної патоадаптивної еволюції деяких сероварів сальмонел. Крім того,

Salmonella spp. можуть адаптуватися до організму людини, змінюючи свої зовнішні структури, такі як ліпополісахариди (ЛПС) та специфічні білки зовнішньої мембрани (БЗМ). Ці зміни можуть призвести до стійкості *Salmonella spp.* до людської сироватки, особливо до системи комплементу, яка є частиною вродженої імунної відповіді (Bugla-Płoskońska G. et al., 2010; Kisiela D.I. et al. 2012; Pawlak A. et al., 2017; Dudek B. Et al., 2019). Серовари сальмонел, виділені від рептилій, часто стійкі до людської сироватки, що дозволяє їм спричинювати захворювання у людей. Штами, виділені з клоаки трав'яного вужа (*Natrix natrix*) з міських та туристичних зон Польщі (Zajac M. et al., 2018), показали високу стійкість до 50% людської сироватки. Можливість носійства декількох сероварів сальмонел однією твариною значно підвищує ризик обміну генетичним матеріалом, що може призводити до набуття нових генів вірулентності або інших генетичних факторів.

Європейська промисловість кормів для домашніх тварин повідомила, що коти є найпопулярнішими домашніми тваринами в Європі (близько 110 000 000 у 2020 році), за ними йдуть собаки (близько 90 000 000 у 2020 році) та декоративні птахи (52 000 000 у 2020 році). Крім того, в Європі популяція домашніх рептилій становить близько 9 000 000, а Великобританія займає перше місце (European Statistics, 2021). Незважаючи на позитивний вплив домашніх тварин на здоров'я людини, вони можуть бути безсимптомними носіями різних бактеріальних (наприклад, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Brucella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Coxiella*, *Leptospira*, *Chlamydia*) (Stull J.W. et al., 2015; Ebani V.V., 2017), грибкових (наприклад, *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*) (Moretti A. et al., 2013), паразитарних (наприклад, членистоногі, гельмінти, найпростіші) (Pereira A. et al., 2016) та вірусних (наприклад, вірус сказу, норовірус, вірус лімфоцитарного хориоменінгіту) патогенів. Сальмонельоз – одне з найсерйозніших зоонозних захворювань у світі. Його етіологічні агенти – *Salmonella spp.* у більшості випадків є патогенними для людей, вражаючи переважно дітей раннього віку (до 5 років), людей похилого віку (старше 64 років), осіб з ослабленим імунітетом та вагітних жінок (Lowden P. et al., 2015). Для деяких тварин *Salmonella spp.* вважається опортуністичним патогеном або навіть частиною природної мікробіоти кишечника. Наприклад, до 80–90% рептилій є безсимптомними носіями *Salmonella spp.* (Corrente M. et al., 2004; Ebani V.V. et al., 2005; Nakadaï A. et al., 2005; Scheelings T.F. et al., 2011). Добре задокументовано, що рептилії можуть призводити до випадків сальмонельозу людини, і ці інфекції отримали окрему назву та абревіатуру – сальмонельоз, асоційований з рептиліями (RAS) та сальмонельоз, асоційований з екзотичними домашніми тваринами (REPAS), щоб вказати на роль домашніх рептилій, які мешкають у домогосподарствах, у поширенні *Salmonella spp.* (Pees M. et al., 2013; Drózd M. et al., 2021).

Люди також можуть заразитися в разі контакту з екскрементами інфікованих тварин або контамінованими факторами передачі. Передача від людини до людини відбувається в лікарнях, будинках для людей похилого віку, дитячих садках і школах. Особливо небезпечними для маленьких дітей та людей з ослабленим імунітетом у Європі та Північній Америці є їжаки та домашні рептилії (змії, ігуани, черепахи), які часто (іноді до 100%) та латентно заражені сальмонелами. У Канаді від 3 до 5% сальмонельозів людини виникають як

результат контакту з цими тваринами. Додатковими можливими джерелами збудника можуть бути собаки, коти, морські свинки, хом'яки, кролі та домашні птахи. Бактеріальний зоонозний потенціал передачі сальмонелозної інфекції від домашніх тварин до людини зростає. Поширеність сальмонел серед домашніх тварин залежить від багатьох аспектів, включаючи раціон харчування, співіснування з іншими тваринами в обмеженому просторі, умови навколишнього середовища, потенційний контакт з дикими тваринами тощо (Drózd M. et al., 2021).

Епідеміологічний зв'язок між тваринами-господарями та виживанням сальмонел у навколишньому середовищі (сапрофітизм) є відповідальним за створення складних і важко відстежуваних інфекційних ланцюгів, у яких людина може, але не обов'язково, бути кінцевою ланкою (рис. 21) (Bauerfeind R. et al., 2015).

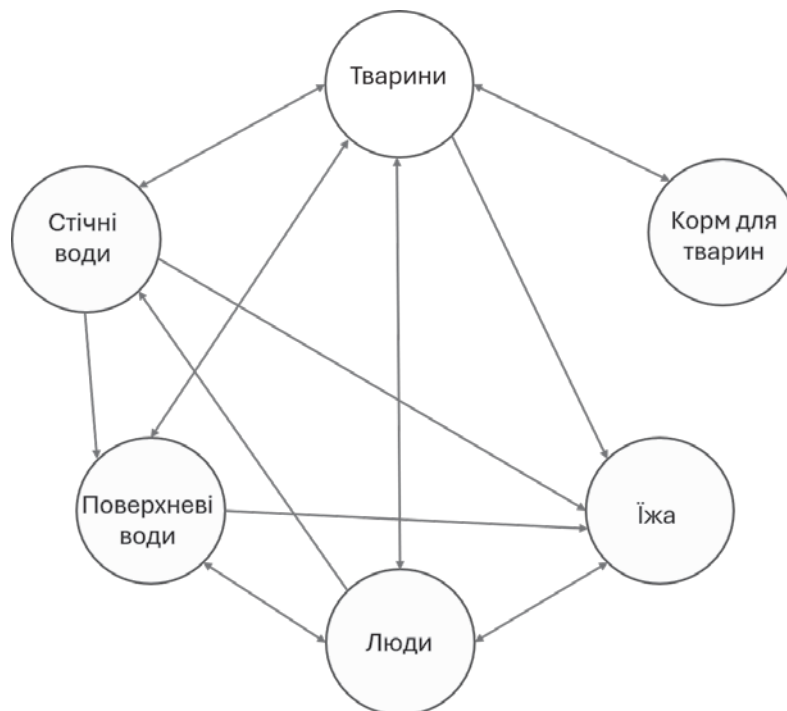


Рис. 21 – Важливі шляхи розповсюдження нетифоїдних сальмонел.

Щоб знизити ризик харчових захворювань слід дотримуватися вказівок щодо правильної обробки та підготовки їжі, миття (бажано гарячою водою) з милом рук і поверхонь, включаючи посуд, обробні дошки, стільниці тощо. Перехресному забрудненню харчових продуктів також потрібно запобігати. Необроблені м'ясо, птиця, морепродукти повинні зберігатись окремо від свіжих продуктів і варених продуктів. Дошки для нарізки та посуд слід чистити між використаннями. Сирі овочі перед вживанням необхідно ретельно мити. Всю їжу слід готувати за відповідної внутрішньої температури; слід уникати вживання сирих або недоварених яць, м'яса птиці та іншого м'яса. Продукти також слід негайно охолоджувати або заморожувати після приготування. Непастеризовані та неочищені молочні продукти не можна вживати. Особливо уважними повинні бути готувачі їжі, які готують останню для дітей, людей похилого віку та людей з ослабленим імунітетом, оскільки у них більша ймовірність розвитку важких захворювань.

Зменшення поширеності сальмонел у тварин імовірно зменшує ризик передачі людям. В Європейському Союзі, програми контролю сальмонели відносно успішно зменшують поширеність сальмонели в домашньої птиці та ураження сальмонелами людей. Ці програми зазвичай ґрунтуються на дотриманні належної гігієни, стандартів біозахисту, а також утримання стад вільними від захворювання.

Щоб знизити ризик захворіти на сальмонельоз руки завжди потрібно мити гарячою водою з милом, відразу після будь-якого контакту з тваринами, їжею та ласощами для тварин, підстилкою для них або фекаліями. Санітайзер для рук слід використовувати, коли мило та проточна вода недоступні.

Дітям до п'яти років, людям похилого віку та особам з ослабленим імунітетом не слід контактувати з тваринами й птицею, які належать до групи високого ризику (рептилії, жаби, курчата та каченята). Цій групі людей слід бути особливо обережними з молодняком худоби під час відвідування ферм або контактних зоопарків. Високий ризик становлять тварини, яких можуть утримувати в дитячих закладах. Слід вживати додаткових заходів профілактики й бути обережними з такими тваринами, як рептилії та амфібії, оскільки багато з них виділяють *Salmonella spp.* Руки слід мити відразу після роботи з тваринами високого ризику, обробляти їхні клітки чи інші поверхні, яких вони торкаються. Поверхні, з якими контактували ці тварини повинні ретельно очищатись. Клітки, миски для їжі та води за можливості слід очищати та дезінфікувати просто неба; альтернативно можна використовувати з цією метою спеціальну пластикову ванну. Згадані предмети не слід мити в кухонній раковині або ванні. Якщо люди з ослабленим імунітетом повинні виконувати роботи пов'язані з тваринами з групи високого ризику або місцями їх проживання, слід одягати рукавички. Профілактичні заходи також мають стосуватися їжаків та інших екзотичних домашніх тварин, які також є резервуарами сальмонел. Рептиліям та амфібіям не можна дозволяти вільно блукати, особливо на кухні, їдальні та інших місцях, де їжу готують або їдять. Їсти, пити або палити під час поводження з цими тваринами забороняється. Слід не дозволяти дітям цілувати рептилій, амфібій та молодняк домашньої птиці (курчата, каченята). CDC рекомендує домогосподарствам з дітьми до п'яти років років або людям з ослабленим імунітетом не утримувати власних рептилій, в тому числі черепах. Не можна утримувати рептилій в тих місцях, які відвідують маленькі діти (дитячі садки, центри розвитку дитини тощо). Людям з ослабленим імунітетом також слід бути обережними під час поводження з домашніми тваринами, хворими на діарею, в тому числі собаками і котами. Слід уникати прямого контакту з фекаліями цих тварин та дотримуватися гігієни.

Передача сальмонели від людини до людини менш ймовірна, адже дотримання гігієни є важливим фактором профілактики. Крім того, хворі люди та сальмонелоносії не повинні готувати їжу для інших. Працівники, які беруть участь у приготуванні їжі (заклад харчування) повинні повідомляти про хворобу своїм керівникам. В США, від працівників ресторану можуть вимагати пред'являти негативний аналіз дослідження калу перед поверненням на роботу.

Сальмонельоз поширений серед людей. Глобально щорічно реєструють 93,8 мільйонів випадків гастроентериту та біля 155 000 смертей спричинених

нетифозними *Salmonella spp.* Занижена звітність щодо випадків сальмонельозу є проблемою в усьому світі. У США, захворюваність на сальмонельоз залишається відносно сталою останніми роками. У 2012 році було зареєстровано близько 16 випадків на 100 000 осіб; однак на кожний зареєстрований випадок припадає приблизно 29 недіагностованих. У ЄС кількість випадків сальмонельозу зменшується. У 2011 році там було зафіксовано 20 випадків на 100 тис. населення. Такі відомості часто недоступні в країнах, що розвиваються. В країнах південно-східної Азії, за деякими оцінками, реєструється 22,8 випадків сальмонельозу на 100 000 населення кожного року. Як вже зазначалось, сальмонельоз здебільшого зустрічається у людей з ослабленим імунітетом, включаючи дітей і людей похилого віку. Більшість випадків асоційованого з рептиліями сальмонельозу спостерігається в дітей до 10-річного віку й людей з ослабленим імунітетом. Особливо ризикованою групою є діти до шести місяців, в яких виникають інвазивні захворювання, пов'язані з рептиліями. Інколи повідомлялось про великі спалахи в лікарнях, установах і будинках престарілих пов'язаних із забрудненням їжі. Зростання популярності рептилій як домашніх тварин призвело до збільшення випадків сальмонельозу пов'язаного із цим видом тварин. Жива птиця залишається важливим джерелом сальмонел. *Salmonella spp.* також є частою причиною діарейних захворювань у мандрівників, особливо серед тих, хто відвідує Латинську Америку, країни Карибського басейну, Азії та Африки. Загальний рівень смертності для більшості форм сальмонельозу людини становить менше 1%. У лікарнях чи будинках престарілих у разі спалахів цього захворювання, рівень смертності може бути в декілька разів вищим. Сальмонельозний гастроентерит рідко призводить до летальних наслідків у здорових людей (CFSPH, 2013).

Клінічні прояви. Патогенні штами *Salmonella spp.* асоціюються з двома типами клінічних проявів у людей: (i) нетифозні сальмонели та (ii) тифозні сальмонели (*S. enterica* сероварів *typhi*, паратиф A, паратиф B і паратиф C). Сальмонельоз може бути спричинений багатьма нетифозними серотипами роду *Salmonella* (за винятком *S. typhi* та *S. paratyphi* A, B і C), виділених як від людей, так і від тварин. Серотипи *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. newport* та *S. heidelberg* часто спричиняють харчові отруєння у людей, а інші, такі як *S. choleraesuis* та *S. dublin*, також можуть спричинювати діарейні захворювання (Fàbrega A., Vila J., 2013). Вважають, що збудник *Salmonella choleraesuis* має тенденцію спричинювати септицемію в людини (CFSPH, 2013). Інфекційна доза для сальмонельозу коливається між 10^6 і 10^8 клітин (Chlebicz A., Śliżewska K., 2018).

Інкубаційний період нетифозного сальмонельозного ентериту залежить від кількості бактерій, які проковтнуті, їх вірулентності, імунного статусу господаря і може коливатися від 5 до 72 годин (Fàbrega A., Vila J., 2013). Виникає раптова нудота, блювання та водянистий пронос із неприємним запахом, який у більшості випадків триває лише кілька годин. Якщо уражена товста кишка, стул може містити кров і/або слиз. Хворі відчувають слабкість, часто підвищується температура тіла (гарячка), інколи $>39^{\circ}\text{C}$. Одужання починається через 1–2 доби, але, залежно від характеру та конституції хворого, захворювання може тривати 5–7 діб. Якщо інфікуючий серовар є особливо інвазивним або якщо у пацієнта ослаблений імунітет, інфекція може поширюватися та призводити до септицемії,

утворення абсцесів, менінгіту, остеомієліту, артриту, пієлонефриту, інфекції сечовивідних шляхів, холециститу, пневмонії та ендокардиту/перикардиту/міокардиту. Після одужання пацієнти виділяють сальмонел протягом 1–2 місяців. Постійні виділення (>10 місяців) рідко зустрічаються під час нетифозних захворювань. Летальність, наприклад, у Німеччині становить менше 0,1% (Bauerfeind R. et al., 2015).

Отже, загальними клінічними ознаками інфекції є біль у шлунку та діарея, але інші можливі симптоми включають блювання, головний біль, нудоту, гарячку, м'язовий біль, міалгії, судоми та втрату апетиту. Навіть після клінічної фази *Salmonella spp.* може залишатися в кишковому тракті дорослої людини протягом 4 тижнів, а у дітей – до 7 тижнів. Незначна кількість людей демонструє безсимптомне носійство протягом року після зникнення симптомів. Бактеріємія може розвинути у 5–10% пацієнтів, інфікованих *Salmonella spp.* У разі розвитку бактеріємії, можуть виникати вогнищеві інфекції, такі як менінгіт, ендокардит, артрит та остеїт (Chen H.M. et al., 2013).

Черевний тиф та паратифи. Серотип *S. typhi*, що спричинює черевний тиф, може передаватися між людьми (без участі тварин) через вживання зараженої їжі або води внаслідок недотримання правил гігієни. Симптоми черевного тифу включають головний біль, гарячку, біль у животі, діарею або запор і втрату апетиту. У важких випадках без належного лікування виникають проблеми з диханням, неврологічні зміни, перфорація кишечника, ураження печінки та селезінки (Bedi J.S. et al., 2022).

Хоча системний сальмонельоз у людини може мати кілька форм, здебільшого зустрічається септицемія. Найімовірніше інвазивне захворювання виникає за наявності супутніх захворювань; в країнах, що розвиваються, вони часто включають недоїдання, малярію та ВІЛ. Кишкова гарячка, мультисистемне захворювання, яке зазвичай спричинюється *Salmonella ser. Typhi* нечасто асоціюється з нетифозними *Salmonella spp.* Ця хвороба іноді характеризується неспецифічними гарячковими ознаками з ураженням шлунково-кишкового тракту і може призводити до менінгіту, септицемії й летального результату. Типовий гарячковий стан з ураженням кишечника можуть спричинювати й нетифозні штами *Salmonella*.

Позакишкові прояви виникають здебільшого в пацієнтів з ослабленим імунітетом, у тому числі молодих і літніх. Можуть бути уражені багато тканин і органів. Найбільш часто уражаються легені. Часто виникають ендокардит, холецистит, абсцеси печінки та селезінки, пневмонія, менінгіт і остеомієліт. Реактивний артрит (раніше відомий як синдром Рейтера) реєструють у деяких випадках після гастроентеритів різної тяжкості. Цей синдром характеризується легким або важким запаленням суглобів та часто супроводжується уретритом, увеїтом або кон'юнктивітом. В одному дослідженні реактивний артрит зустрічався приблизно в 4% бактеріологічно доведених (виділення культури збудника) випадків сальмонельозу. Такий синдром також виникає й після інших кишкових інфекцій. Реактивний артрит зазвичай проходить за 3–4 місяці, але приблизно половина всіх пацієнтів відчуває транзиторні рецидиви протягом кількох років. В деяких випадках виникає хронічний артрит (CFSPH, 2013).

Інкубаційний період у тварин різноманітний. В багатьох випадках інфекції стають симптоматичними лише тоді, коли тварина переживає стрес. У коней можуть розвинути важкі інфекції з гострим перебігом і діареями. У більшості випадків сальмонельоз перебігає безсимптомно. Хвороба здебільшого проявляється, коли тварини перебувають у стані стресу від факторів (транспортування, змішування або скупченість, позбавлення їжі, відлучення від матерів, пологи, застуда, одночасне ураженнями збудниками вірусного або паразитарного походження, раптова зміна корму або перегодовування тощо, звідси приналежність сальмонельозу до так званих “факторних хвороб”). Сальмонельоз реєстрували у коней після хірургічних операцій. У деяких випадках застосовування пероральних антибіотиків провокує виникнення захворювання. Клінічні ознаки залежать від інфекційної дози, стану здоров’я господаря, серовара і штамів *Salmonella* та інших факторів. Деякі серовари мають тенденцію спричинювати певний синдром, наприклад, у свиней *Salmonella ser. Choleraesuis* пов’язується із септицемією, а от *Salmonella ser. Typhimurium* пов’язуються з кишковими симптомами.

Клінічні випадки сальмонельозу у рептилій є рідкісними. Синдроми, про які повідомлялося, включають септицемію, анорексію, млявість, остеомієліт, артроз, підшкірні абсцеси й загибель. Прогресуючі смертельні інфекції кісток спостерігалися у змії. В групах вільноживучих черепах іноді спостерігалися клінічні ознаки виснаження, ураження пластрону, зміна кольору панцира, ураження кишечника, органів дихання і печінки. *Salmonella spp.* також була причетна до спорадичних смертей серед черепах в зоопарках (CFSPH, 2013).

Провідними синдромами у жуйних, свиней та коней є ентерит і септицемія. Гострий ентерит реєструється у дорослих тварин і в молодняку. Симптоматично проявляються профузні проноси, зневоднення, депресія, біль у животі та анорексія. Фекалії часто водянисті, мають неприємний запах, можуть містити слиз, шматочки слизової оболонки, іноді кров. Гарячка виникає на початку інфекції, але може зникнути до початку діареї. У дійних корів різко падає молочна продуктивність. Кишковий сальмонельоз зазвичай триває від кількох днів до кількох тижнів. Смерть може наступити в результаті зневоднення і токсемії. У коней, зокрема, часто виникає важкий ентерит і тварина може загинути протягом 24–48 годин. Тварини, які виживають виснажені й відновлюються доволі повільно. У дорослих коней, великої рогатої худоби, овець може спостерігатися підгострий ентерит. Найбільш очевидними симптомами у тварин є постійний м’який (несформований) кал або діарея та втрата маси тіла. Також майже завжди реєструють легку гарячку, втрату апетиту, зневоднення.

Хронічний ентерит здебільшого спостерігається у старших телят, нетелей, телиць, 1–2-річних корів, свиней на відгодівлі. Клінічні ознаки часто включають прогресуюче виснаження, субфебрильну періодичну гарячку, анорексію. Кількість калу незначна, але може бути й нормальною, останній містить слиз, зліпки або кров. Реєструвались випадки звуження прямої кишки у свиней на відгодівлі.

У новонароджених телят, ягнят, лошат, птиці та поросят частими синдромами є ентерит із септицемією. Подібні ознаки спостерігались у свиней до 6-місячного віку й дорослих свиней. Клінічні ознаки включають виражену

депресію, гарячку та, часто смерть протягом 1–2 днів. У окремих тварин виникає діарея. Ознаки ураження центральної нервової системи або пневмонії спостерігались у телят і поросят.

Вагітні тварини можуть абортувати. Серовари, які часто асоціюються з абортами включають *Salmonella ser. Dublin* у великої рогатої худоби, *Salmonella ser. Abortusovis* у овець і *Salmonella ser. Abortusequi* в коней. У корів з підгострим ентеритом може виникати аборт. Аборти у вагітних овець можуть супроводжуватися постійним виділенням смердючого, темно-червоного вагінального секрету, й можуть закінчуватися смертю. У телят можуть розвинути такі ускладнення, як ураження суглобів або гангрена на кінцівках, кінчиках вух, хвості (CFSPH, 2013).

Клінічні ознаки у собак і кішок реєструють нечасто. Здебільшого захворювання реєструють у молодих і старих собак. У собак і кішок найпоширенішими клінічними ознаками є гостра діарея і септицемія. Більшість кішок і собак із гострою діареєю одужують протягом 3–4 тижнів. З інших симптомів у цих тварин реєструють також пневмонії, абсцеси, менінгіт, остеомієліт, целюліт, кон'юнктивіт. Хронічне гарячкове захворювання може також характеризуватися анорексією і млявістю. Вагітні собаки та коти можуть абортувати або народити слабких цуценят або кошенят. Більшість собак і котів, носіїв сальмонел, клінічно не хворіють.

Сальмонельоз у птахів зустрічається рідко. Більшість клінічних випадків спостерігаються у курчат і молодої птиці. Клінічні ознаки включають анорексію, млявість, діарею, підвищену спрагу та ознаки ураження ЦНС (CFSPH, 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Патолого-анатомічні зміни. Сальмонельозні ураження, які виявляють під час аутопсії не є патогномонічними. Останні включають некротичний фібринозний ентерит, асоційовані септицемічні ураження. В кишечнику найбільші ураження виявляють в нижній клубовій кишці і товстому кишечнику. За гострого ентериту спостерігається поширений геморагічний ентерит з ерозіями слизової оболонки та наявністю цільної крові в просвіті. Дифтеритні оболонки на слизових виявляють в окремих випадках. Подібні ураження можуть бути виявлені в сичузі у телят. Мезентеріальні лімфатичні вузли зазвичай набряклі, геморагічно запалені, виявляють запалення в стінці жовчного міхура. Інші ураження можуть включати жирове переродження печінки, наявність кров'янистої рідини в серозних порожнинах, а також петехіальні крововиливи в серце та інші органи. У великої рогатої худоби за хронічного сальмонельозу стінки кишечника потовщені й зазвичай виявляються окремі ділянки некрозу в слизовій оболонці сліпої та товстої кишки (CFSPH, 2013).

Діагностика. Однозначний діагноз сальмонельозної інфекції можна поставити шляхом виділення збудника з калу або блювотних мас, а у випадках септицемії також з крові. Зразки калу слід здавати відразу після появи перших симптомів. Для виділення чистої культури обов'язковими є селективні середовища (Рамбах, ксилозно-лізиндезоксихолатний, *Salmonella-Shigella* (SS) або кишковорозчинний агар Гектоен, агар Мак-Конкі, сульфід-вісмутовий і кров'яний агари; тетратіонатний, селенітовий або бульйони Вассіліадеса-Раппопорта). Підозрілі ізоляти перевіряють на певні біохімічні характеристики; деякі

лабораторії також використовують бактеріофаг 0-1, який лізує 95% клінічних штамів.

Для серотипування використовуються комерційні омні/полі/моновалентні антисироватки. Детальне визначення сероварів часто проводиться лише національними референс-лабораторіями. Серед серологічних тестів, тест Відаля вимірює аглютинуючі антитіла до ЛПС (*O*) та джгутикові (*H*) антигени *S. typhi* в сироватках крові осіб з підозрою на черевний тиф. Проте, останнім часом доведено, що реакція аглютинації Відаля, яка раніше здебільшого використовувалася під час серології черевного тифу, не має чутливості та специфічності. Імуноферментний аналіз (ІФА) використовується для виявлення реакції антитіл на антигени ЛПС, джгутиків, капсульного полісахариду вібріона або білків зовнішньої мембрани.

Молекулярні інструменти, включно з ПЛР та ПЛР в реальному часі можуть бути використані для виявлення генів вірулентності (маркерні гени *invA*, *stn*) та характеристики ізолятів. Нещодавно були розроблені нові протеомні та імуноскринінгові підходи для виявлення антитіл та антигенів, які мають вищий рівень специфічності, ніж ті, що використовуються нині (Liang L. et al., 2013; Bedi J.S et al., 2022).

В останні роки в діагностичних лабораторіях для діагностики сальмонельозу використовуються мас-спектрометрія *MALDI-TOF* і ДНК-мікрочипи (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин діагностика ґрунтується на виділенні сальмонел з калу, плацент або кишечника, меконію, вагінальних виділень, тканин плода та органів (печінки, селезінки), яєць і, можливо, з сечі та молока, а також із пилу та бруду з метою моніторингу. Серологічні тести, такі як реакція аглютинації та *ELISA* використовуються для діагностики хвороби у свиней, курей (також контролю яєчних жовтків) і великої рогатої худоби, але не можуть надавати інформацію про інфекційний статус окремих тварин або групи.

Salmonella spp. можна визначити за допомогою біохімічних тестів, і серовар можна ідентифікувати за допомогою серології для соматичного (*O*), джгутикового (*H*) і капсулярного (*Vi*) антигенів.

Діагностика клінічних випадків сальмонельозу та виявлення носіїв завжди важкі. Оскільки *Salmonella* spp. можна виявити в здорових носіїв, виділення цих бактерій з фекалій не є підставою для остаточного підтвердження діагнозу на сальмонельоз. Окремі тварини, включаючи рептилій, можуть виділяти *Salmonella* spp. з перервами, що робить неможливим визначення факту сальмонелозносії.

Нині епідеміологічні дослідження потребують інших методів типування, крім серотипування, таких як фаготипування, *PFGE* та інші (CFSPH, 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Гострий ентерит також може бути спричинений іншими бактеріями, наприклад, *Campylobacter jejuni*, ентеропатогенною *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis*, *Aeromonas* spp., а також ротавірусом, норовірусом і різними паразитами. Крім того, необхідно виключити отруєння грибами або важкими металами (миш'як, ртуть). Точний діагноз ґрунтується на виділенні діарогенного агента або виявленні токсинів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Легкі за перебігом інфекції у пацієнтів, які не належать до групи ризику, не потребують протимікробних препаратів, але мають бути застосовані рідини та електроліти (пероральний поліелектролітний регідратаційний розчин згідно з рекомендаціями ВООЗ). Більшість випадків гастроентериту спричиненого *Salmonella spp.* не потребують лікування антибіотиками. Насправді, більшість дослідників вважають, що лікування навіть протипоказано, оскільки воно може посилити побічні ефекти й продовжує виділення сальмонели. Лікувати клінічно здорових носіїв також не рекомендуються. Пацієнтів з важким сальмонельозом (наприклад, бактеріємія, кишкова гарячка або вогнищеві інфекції) можна лікувати із застосуванням антибіотиків. Вибір препаратів повинен ґрунтуватися на аналізі чутливості збудника до антибіотиків. У США, наприклад, щороку відбувається близько 100 000 інфікувань сальмонелою, стійкою до ліків. Центр контролю та профілактики захворювань (CDC) зазначав, що близько 5% нетифозних сальмонельозних інфекцій спричинені мультирезистентними штамми.

Отже, антибіотики призначаються лише немовлятам, маленьким дітям, особам з ослабленим імунітетом, особам із важкими захворюваннями та особам із позакишковими (включаючи системні) ускладненнями. Рекомендовано ципрофіоксацин 2×500 мг/день, або триметоприм-сульфаметоксазол подвійної концентрації 2×1 таблетка/день, або амоксицилін $4 \times 0,5\text{--}1$ г/день п.о. від 3 до 7 днів. У тяжких випадках ципрофіоксацин 2×500 мг/добу застосовують протягом 10 днів. Однак слід мати на увазі, що зростаючий відсоток сальмонел, особливо *S. typhimurium*, набули численної резистентності до антибіотиків, і що антибіотики слід застосовувати лише за результатами антибіотикограми.

У тварин неускладнений сальмонельоз і клінічно невиражене виділення сальмонел не є показанням для лікування антибіотиками. У важких випадках (септичні форми перебігу) або у разі позакишкових ускладнень, лікування антибіотиками можна проводити лише після тестування на антибіотикорезистентність. Лікування антибіотиками можуть сприяти формуванню стійкості *Salmonella spp.* в кишечнику й після відновлення, впливають на кишкову флору та сприяє появі резистентних до антибіотиків штамів. Комбінація ампіциліну і енрофлоксацину рекомендовані для емпіричної терапії у собак. Додаткова терапія може включати нестероїдні протизапальні препарати (для зменшення ефекту ендотоксемії), і сироватки з антитілами до ліпополісахариду сальмонел.

В разі виявлення сальмонельозу в стадах великої рогатої худоби або птахівничих господарствах необхідно вжити заходів відповідно до вимог законодавства. Якщо це дозволено, використовуються живі вакцини проти *Salmonella*. У Європі використання антибіотиків курчатам, уражених сальмонелою, обмежено законом і має бути схвалено ветеринарним органом (CFSPH, 2013; Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Через широке поширення сальмонел повністю усунути контакти з резервуарами збудника інфекції неможливо. Профілактичні заходи, у кращому випадку, можуть мінімізувати ймовірність передачі.

Країни Європейського Союзу запровадили програми нагляду та контролю, щоб знизити поширеність сальмонел серед домашніх тварин і, таким чином,

можливе потрапляння бактерії в харчовий ланцюг. У цій програмі також контролюють сальмонели великої рогатої худоби, свиней на відгодівлі, курей, курей-несучок і бройлерів.

Специфічна профілактика зазворювання в курей відбувається за допомогою живих та інактивованих вакцин. Профілактичне щеплення молодняку курей-несучок обов'язкове.

З деяких “тваринних” сероварів використовуються доступні в тваринництві вакцини. Це препарати зі штамів *Salmonella ser. Dublin*, *Salmonella ser. Typhimurium*, *Salmonella ser. Abortusequi* і *Salmonella ser. Choleraesuis*. Вакцини можуть зменшити рівень колонізації та виділення *Salmonella spp.* в довкілля, а також захистити тварин від хвороб.

У харчовій промисловості, тобто на молочних заводах, м'ясних цехах, ресторанах і великих кухнях, необхідно застосовувати передбачені законодавством гігієнічні заходи, щоб уникнути перехресного зараження та ненавмисного розмноження сальмонел. Яйця, яєчні продукти та харчові продукти, виготовлені з сирих яєць, не підлягають продажу, якщо не виконано певних вимог законодавства.

Як і інші харчові інфекції, сальмонельозні інфекції можна контролювати шляхом ретельного миття рук теплою водою з милом після контакту з тваринами (рептиліями) та предметами, які контактували з ними. Слід враховувати всіх рептилій і, ймовірно, амфібій, які є потенційними джерелами сальмонели. Нині неможливо визначити, чи вільна окрема рептилія від цих бактерій. Зазначається, що лікування рептилій антибіотиками для знищення сальмонел не ефективне, останнє лише збільшує розвиток стійких до антибіотиків штамів бактерій.

Миття рук і санітарія стосується використання туалетів, приготування та споживання їжі тощо. Обов'язковими є достатнє розігрівання їжі (не менше 10 хв за 70°C) перед вживанням, кип'ятіння сирого молока та варіння качиних яєць не менше 10 хв. М'ясо, особливо фарш і тушки птиці, а також овочеві паростки, повинні бути добре проварені. Сирі харчові продукти слід зберігати окремо від їжі, яка не підлягає повторному нагріванню перед вживанням. Речі, які використовуються, робочі поверхні та руки слід мити гарячою водою між різними процедурами приготування. Їжу слід зберігати в холодильнику (<7°C) або готувати за температури не менше 70°C. Сирі овочі та фрукти необхідно ретельно мити. Вагітним жінкам і маленьким дітям не можна контактувати з рептиліями. У Німеччині діти до 6 років хворі на сальмонельоз повинні триматися подалі від дитячих садків, шкіл та інших навчальних закладів, а людям із сальмонельозною інфекцією не дозволяється працювати в харчовій промисловості або на кухнях, де подають загальну їжу, якщо вони контактують з будь-якою їжею (Bauerfeind R. et al., 2015).

Контакт між немовлятами/молодшими дітьми та домашніми тваринами (такими як коти, собаки і черепахи) потребує ретельного нагляду. Повинні бути створені національні та регіональні системи нагляду для моніторингу, а також для виявлення та реагування на сальмонельоз та інші кишкові інфекції на ранніх стадіях, таким чином запобігаючи їх подальшому поширенню. Потрібно слідкувати за тим, щоб у їдальнях їжа готувалася належним чином, і ще гаряча, подавалася до столу. Потрібно уникати вживання сирого молока та молочних

продуктів. У разі, якщо безпека питної води викликає сумніви, її потрібно кип'ятити або, якщо це неможливо, дезінфікувати надійним дезінфікуючим засобом. Необхідно ретельно мити фрукти та овочі, особливо якщо вони вживаються в їжу сирими. Слід ретельно і часто мити руки з милом, особливо після контакту з домашніми або сільськогосподарськими тваринами, а також після відвідування туалету. Працівники харчової промисловості повинні дотримуватися гігієнічних правил приготування їжі. Кухарі й допоміжний персонал, в яких проявляється гарячка, діарея, блювання або видимі ураження шкіри, повинні негайно повідомити про це свого роботодавця (CFSPH, 2013; Bedi J.S. et al., 2022).

В нашій державі для контролю пташиного сальмонельозу була запроваджена “Програма контролю сальмонельозу птиці в Україні на 2009–2013 роки”, яка автоматично продовжувалась на наступні роки. Програма контролю сальмонельозу гарантувала забезпечення виконання належних і ефективних заходів для виявлення та контролю сальмонел на всіх етапах розведення, вирощування, утримання та/або обігу птиці, продуктів птахівництва та кормів з метою зменшення ризиків поширення сальмонельозів. Крім того, у 2016 році було затверджено “Інструкцію з профілактики та ліквідації сальмонельозу птиці” (зі змінами й доповненнями у 2021–2024 роках). Програма сальмонельозу передбачає забезпечення виявлення збудника сальмонельозу, механізм оцінювання результатів, офіційні заходи контролю (включаючи схеми відбору зразків) та заходи, що вживаються державною службою ветеринарної медицини щодо тварин (птиці) або продуктів, в яких були виявлені зоонози або збудники зоонозів, а також проведення моніторингу захворювання птиці на сальмонельоз та наявності сальмонел в продуктах птахівництва на території України. Програма сальмонельозу визначає стратегію та тактику дій у разі виявлення сальмонел, основні методи контролю збудника сальмонельозу птиці. *Офіційні заходи контролю (включаючи схеми відбору зразків) кормів, стад та/або зграй.* Відбір зразків проводиться в кожному птахогосподарстві, інкубаторі, інкубаційному цеху тощо державними інспекторами ветеринарної медицини (офіційними (уповноваженими) лікарями ветеринарної медицини) за участю представників господарства з урахуванням виробничих потужностей та вимог частини В додатка II Регламенту (ЄС) N 2160/2003. Відбір зразків на всіх етапах розведення, вирощування, утримання та/або обігу птиці, продуктів птахівництва та кормів відбір зразків проводиться неочікувано, без попередження власників. Відбір зразків, з ініціативи власника підприємства з переробки харчових продуктів, здійснюється протягом трьох тижнів перед відправленням птахів на бойню. Але результати досліджень на наявність сальмонели повинні бути відомі перш, ніж птиця відправлена на бойню. Перед відбором зразків спеціаліст ветеринарної медицини повинен переконатися, що в господарстві з утримання птиці не використовувалися антибактеріальні препарати, які можуть вплинути на результати дослідження із виявлення сальмонели. Якщо присутність *S. enteritidis*, *S. typhimurium* не визначена, але визначений ефект антибактеріальних препаратів або інгібіторів бактеріального росту, поголів'я птиці повинне розглядатися як інфіковане. Відбір зразків біоматеріалу від птиці та продукції птахівництва має проводитися відповідно до Правил відбору зразків патологічного матеріалу, крові,

кормів, води та пересилання їх для лабораторного дослідження, затверджених наказом Державного департаменту ветеринарної медицини Мінагрополітики України від 15.04.97 N 15-14/111 та постанови Комісії CR 1168/2006/ЄС. Перед початком здійсненням відбору проб посліду курячого за напільного утримання птиці спеціаліст ветеринарної медицини на спецвзуття одягає носки (для здійснення мазків), які попередньо повинні бути зволожені розчинником (0,8% натрію хлориду, 0,1% пептонній воді або дистильованій воді). Використання води на фермі, що містить антибактеріальні препарати або додаткові дезінфікуючі засоби, повинне бути заборонене. Рекомендований спосіб зволоження носків базується в наливанні рідини усередину, перед їхнім надяганням. Альтернативно, носки можна автоклавувати перед використанням. Необхідно забезпечити, щоб всі ділянки в пташнику підлягали відбору зразків пропорційним способом. Кожна пара повинна охоплювати приблизно 50% області пташника. Відібрані проби маркуються та разом з супровідними документами протягом 25 годин доставляються до відповідної державної лабораторії ветеринарної медицини для бактеріологічного дослідження на наявність збудника сальмонельозу. Зразки повинні зберігатися охолодженими до лабораторного дослідження, які повинні бути проведені протягом 48 годин після їхнього одержання. *Офіційні заходи контролю (включаючи схеми відбору зразків) на інших стадіях харчового ланцюга.* На бойнях, підприємствах, що виробляють м'ясні напівфабрикати, м'ясний фарш або м'ясо механічної обвалки, відбір зразків проводиться не рідше 1 разу на тиждень (день відбору змінюється кожного тижня таким чином, щоб гарантувати охоплення всіх днів тижня). Кратність відбору зразків для дослідження на наявність сальмонел може бути скорочена до 1 разу на 2 тижні, якщо отримані задовільні результати протягом наступних 30 тижнів підряд. За результатами лабораторних досліджень продукція не допускається до реалізації для вживання в їжу людям, якщо вона не відповідає таким критеріям: "Сальмонела: – відсутня в 25 грамах".

САЛЬМОНЕЛЬОЗ АСОЦІЙОВАНИЙ З РЕПТИЛІЯМИ ТА АМФІБІЯМИ

Сальмонели є бактеріальними патогенами, які можна знайти в травному тракті багатьох хребетних, починаючи від пойкилотермних, таких як амфібії та рептилії, до птахів і ссавців. Хоча тварини часто їх переносять безсимптомно, ці організми іноді спричиняють гастроентерит, особливо в разі потрапляння значної кількості збудника, розвитку різних розладів в роботі шлунково-кишкового тракту, опортуністичних інвазій, які призводять до вогнищевих інфекцій, а іноді небезпечних для життя септицемій. Інвазивні захворювання, як правило, особливо поширені у дуже молодих або літніх людей та осіб з іншими проблемами зі здоров'ям.

Гастроентерит зазвичай проходить самостійно, якщо організм господаря є доволі резистентним, але зневоднення може спричинити важкі стани, особливо у молодих, якщо надходження рідини під час блювань та діареї є недостатнім.

Рівень сальмонелозності серед рептилій і амфібій різний, хоча загалом він вище серед тварин, які утримуються у неволі. Більшість інфекцій у цих тварин протікає безсимптомно, але іноді трапляються повідомлення про клінічні випадки. Сальмонели, виділені від рептилій та амфібій є патогенними для

людини. Маленьких черепах, які були популярними домашніми тваринами для дітей у 1960-х і 1970-х роках, пов'язували з деякими спалахами цього захворювання. Носійство збудника розповсюджене серед ящірок, змій, жаб та інших видів. Діти часто граючись з цими тваринами, мають контакт із їхніми фекаліями, що кінцево призводить до інфікування (забруднення слизових оболонок). Немовлята дуже сприйнятливі і можуть заразитися опосередковано, коли опікун ненавмисно передає збудник через забруднені руки тощо. Гігієна та утримання тварин в чистоті можуть зменшити ризик зараження для людини, але обізнаність серед власників рептилій і амфібій з цього питання іноді є недостатньою (CFSPH, 2023).

Характеристика збудника. Представники роду *Salmonella* є грамнегативними паличками родини *Enterobacteriaceae*. Практика присвоєння назв змінювалася протягом багатьох років, але наразі двома визнаними видами є *Salmonella bongori* (так званий підвид V) і *Salmonella enterica*. *S. enterica* містить шість підвидів: *S. enterica subsp. enterica* (підвид I), *S. enterica subsp. salamae* (II), *S. enterica subsp. arizonae* (IIIa), *S. enterica subsp. diarizonae* (IIIb), *S. enterica subsp. houtenae* (IV) і *S. enterica subsp. indica* (VI). *S. enterica subsp. arizonae* і *S. enterica subsp. diarizonae* раніше належали до роду *Arizona*. Сальмонели представлені більш як 2600 сероварами, деякі з яких мають такі назви, як *Newport*, *Poona* або *Typhimurum*, однак інші (менш відомі), описані лише технічними термінами (43:z4, z32 тощо).

Більшість з відомих сероварів належать до *S. enterica subsp. enterica*, а інші підвиди мають від < 20 (*S. enterica subsp. indica*) до кількох сотень сероварів. Кожен серовар може бути представлений кількома штамми, які можуть відрізнятися вірулентністю. Однак деякі види та серовари сальмонел, як правило, зустрічаються у певних господарів, але також можуть заражати тварин інших видів. *S. enterica subsp. salamae*, *S. enterica subsp. arizonae*, *S. enterica subsp. diarizonae* та *S. enterica subsp. houtenae* поширені серед рептилій, але від них також виділяли *S. enterica subsp. enterica* (який є основним підвидом, який виявляють у ссавців і птахів), нечасто *S. enterica subsp. indica* і *S. bongori*.

Певні серовари *S. enterica subsp. enterica*, наприклад *Abony*, *Fluntern*, *Poona* або *Weltevreden* асоціюються з рептиліями та/або земноводними; однак вони також можуть бути інфіковані сероварами, які переважають у ссавців і птахів (наприклад, серовар *Typhimurium* який переважно виділяють від худоби або асоційований з птицею серовар *Enteritidis*). Деякі рептилії одночасно можуть бути носіями двох або більше сероварів сальмонел.

Рептилії іноді заражаються *S. enterica subsp. enterica* сероваром, який має назву *Paratyphi B var Java* (раніше відомий як серовар *Java*), який часто плутають із сероваром *Paratyphi A*, організмом, що зберігається в організмі людей і спричинює кишкові розлади й гарячку.

Salmonella spp. може бути знищена багатьма дезінфікуючими засобами, які ефективні проти грамнегативних бактерій. Доволі ефективними дезінфектантами є натрій гіпохлорит, 70% етанол, йодофори, фенольні сполуки, 2% розчин надцтової кислоти, перекис водню, сполуки четвертинного амонію, глутаральдегід і формальдегід. Слід мати на увазі можливий контакт рептилій та

амфібій з такими дезінфектантами, адже окремі засоби безпечні для ссавців, проте можуть бути протипоказані для цих видів (CFSPH, 2023).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *Salmonella spp.* були виявлені в різних видів рептилій, включаючи різноманітних змій, ящірок, черепах, крокодилів. Збудник також було виявлено у деяких земноводних, таких як жаби та тритони. Окремі тварини є провідними носіями окремих видів збудника. Наприклад, дикі гекони в Азії є важливими резервуарами для *S. enterica subsp. enterica Weltevreden*. В окремих дослідженнях було встановлено, що *S. enterica subsp. arizonae* і *S. enterica subsp. diarizonae* здебільшого виявляються у змій, ніж у ящірок або черепах.

Зоонозний потенціал мають практично всі види і підвиди *Salmonella*, хоча наприклад, *S. bongori*, виявляється спорадично. Спалахи, пов'язані з рептиліями, стосуються різних сальмонел, включно з сероваром *S. enterica subsp. enterica*, який здебільшого асоціюється з птахами чи худобою. Зворотне передавання цього зоонозного збудника (передавання від людини рептиліям і амфібіям) також є можливим.

Сальмонела виявляється у рептилій і амфібій в усьому світі, хоча серовари можуть відрізнятися в різних регіонах (CFSPH, 2023).

Salmonella spp. зазвичай переносяться безсимптомно в кишечнику рептилій і земноводних. Рептилії можуть виділяти в довкілля цей збудник або постійно, або періодично з фекаліями. Виділення збудника може посилитися стресом. Переважний шлях зараження аліментарний (пероральний), що відбувається під час ковтання збудника з частинками фекалій, з'їдання зараженої здобичі, зараженої їжі, води, ґрунту та іншими факторами передачі. Можливий також контактний і аерогенний шляхи передачі (що підтверджується наявністю сальмонельозних пневмоній у поросят, або можливостями аерогенного щеплення поросят вакцинами з атенуйованих штамів сальмонел). Рептилії часто уражуються збудниками, носіями яких є їх батьки (трансоваріальна передача через яйце, адже контамінація вмісту яйця відбувається під час проходження через клоаку або перинатально через заражену яєчну шкаралупу). Механізми передачі збудника можуть варіювати у різних видів. Наприклад, в деяких дослідженнях *Salmonella* виявляли всередині яєць одних господарів, тоді як в інших вони виявлялись лише на яєчній шкаралупі.

Зазвичай люди заражаються сальмонелою орально, аерогенно, через слизові оболонки. Вважається, що пошкодження шкіри є причиною деяких клінічних випадків. Крім прямого або непрямого (опосередкованого фактором передачі) контакту з плазунами або амфібіями, повідомлялося про випадки зараження після споживання сирого або недовареного м'яса рептилій або земноводних, після переливання крові (тромбоцитів). Люди можуть виділяти сальмонел з калом протягом від кількох днів до кількох тижнів, іноді протягом кількох місяців або довше. Повідомлялося, що сальмонели виживають протягом кількох тижнів до кількох місяців або більше, в деяких наземних або водних середовищах, а також у певних продуктах харчування. Зокрема, збудник залишається життєздатним від 6 тижнів до 6 місяців у фекаліях рептилій і протягом 6 тижнів в акваріумній воді після видалення з неї черепах. Сальмонела може розмножуватися поза організмом господаря за сприятливих умов, наприклад, в компості (іноді до року).

Оцінки носійства сальмонел у рептилій різняться. Більшість дослідників повідомляють, що сальмонелоносійство переважно зустрічається у тварин, які утримуються в неволі. Носійство, залежно від виду, може становити у межах 15–90%. Змії та ящірки зазвичай мають значно більші показники сальмонелоносійства. Описані спалахи захворювання серед людей, які заразились від червоновухих черепах (*Trachemys scripta elegans*) куплених у зоомагазинах.

Клінічні випадки сальмонельозу у рептилій відносно рідкісні. Стресові фактори, в тому числі інші захворювання або інфекції, транспортування або погані умови утримання (скупченість, відсутність корму, раптова зміна корму, вплив холоду) часто сприяють виникненню захворювання. Застосування пероральних антибіотиків також може спровокувати захворювання у тварин-сальмонелоносіїв. Сальмонелоносійство у амфібій розповсюджене у межах 10–70%. В деяких дослідженнях також виявили значні відмінності в носійстві між амфібіями, що утримуються у різних умовах (CFSPH, 2023).

Рептилії також є причиною значної кількості захворювань людей на сальмонельоз. Північно-американські та європейські дослідники вказують, що рептилії є винуватцями спалахів сальмонельозу в людей у межах 2–6%. Сальмонели, пов'язані з рептиліями, різноманітні й значно відрізняються за вірулентністю; однак вчені повідомляють, що певні види або серовари є більш вірулентними, ніж серовари, зазвичай пов'язані з їжею. І навпаки, деякі сальмонели, виявлені у рептилій, можуть мати низьку вірулентність й не уражують людей або їх виявляють нечасто.

Хоча сальмонельоз може вражати людей будь-якого віку, захворюваність і тяжкість перебігу захворювання, ризик розвитку інвазивного захворювання значно вищий у маленьких дітей, людей похилого віку та людей з ослабленим імунітетом, тих, що мають виснажливу поліморбідну патологію або хронічні захворювання. Інвазивні стани, такі як септицемія або локалізовані інфекції, трапляються в 10% усіх випадків, 18% з цих випадків виникають у людей похилого віку, а 15% випадків, пов'язаних із рептиліями це сальмонельоз дітей. Особливо сприйнятливі до цього збудника грудні діти, в одному з наукових повідомлень вказувалось про інвазивні синдроми у дітей, які мали середній вік 0,2 роки порівняно з 2-річними дітьми, в яких переважав гастроентерит. Загальна смертність від сальмонельозу становить менше 1%, але деякі синдроми, такі як септицемія або менінгіт, небезпечні для життя.

Спалахи у людей виникали після контактів із різними видами рептилій, включаючи бородатих драконів (*Pogona spp.*), хамелеонів, ігуан, геконів, китайських водяних драконів (*Physignathus coincinus*) та інших ящірок, а також черепах і змій. Деякі види, наприклад бородаті дракони, нині, становлять непропорційну велику кількість випадків; однак це пов'язано з їх популярністю як домашніх тварин, адже вони відносні слухняні види. Тоді як черепахи взагалі рідше бувають колонізовані сальмонелою, ніж більшість інших груп рептилій. Хоча ряд спалахів у 1960–1970-х роках асоціювались з малими черепахами таких родів, як *Trachemys* (колишня *Pseudemys*). Заборона на утримання малих черепах призвела до значного зниження кількості випадків сальмонельозу, пов'язаного з рептиліями, у США, але це зменшення було тимчасовим, з пізнішими, навіть більш значними спалахами, спричиненими іншими рептиліями. В США описаний

спалах пов'язаний з домашніми амфібіями – африканськими карликовими жабами (*African dwarf frogs*) (CFSPH, 2023).

Клінічні ознаки і перебіг. Сальмонела у рептилій і амфібій може переноситися субклінічно протягом тривалого часу, а клінічні ознаки, якщо такі проявляються, розвиватися через різний проміжок часу.

Носійство сальмонел в кишечнику рептилій і амфібій зазвичай протікає безсимптомно. Клінічні випадки в рептилій є рідкісними, але різноманітними, з повідомленнями про прояв таких синдромів, як септицемія, інфекції кісток і суглобів (остеомієліт, остеоартрит), пневмонія, гастроентерит (некротичний ентероколіт у молодих американських алігаторів), гепатит, спленіт, целоміт, сальпінгіт і абсцеси в різних місцях, включаючи шкіру та підшкірні тканини. Повідомлялося про ураження нирок у диких оливкових черепах (*Lepidochelys olivacea*), хоча не було зрозуміло чи сальмонели були первинним чи вторинним агентом.

Багато уражених рептилій мають лише неспецифічні ознаки, такі як анорексія, втрата маси тіла та млявість. Дерматит часто зустрічається у ослаблених рептилій. Деякі тварини можуть мати бліді слизові оболонки, серозні виділення з носа, діарею та задишку. Були виявлені численні підшкірні абсцеси. В окремих випадках спостерігали септицемію. Іноді в уражених тварин спостерігали порушення рухливості, сенсорний дефіцит, відсутність дефекації у змій, проблеми із хребтом. Рептилії можуть загинути незабаром після початку розвитку клінічних ознак та спалахів у деяких групах тварин, включно з молодими тваринами, які виходять із яєць, й показники смертності можуть бути навіть дещо підвищеними (Drózdź M. et al., 2021; CFSPH, 2023).

Сальмонельозний гастроентерит у людини зазвичай починається через кілька годин або днів (переважно трьох) після зараження. У людини сальмонельоз варіюється від самолімітувального гастроентериту до інвазивних станів, включно з септицемією. Також може спостерігатися безсимптомне кишкове носійство, навіть у дітей. Найпоширенішою формою перебігу є кишкова форма з проявом гастроентериту, який супроводжується нудотою, блюваннями, переймовими болями в животі й діареєю, яка інколи має кров'яний характер, саме під час спалахів, пов'язаних із зараженням від рептилій. Захворювання може супроводжуватися іншими неспецифічними ознаками, такими як головний біль, гарячка, остуда й міалгія. У людей з високою резистентністю симптоми зазвичай проходять самостійно, приблизно за 1–7 днів. Однак зневоднення може бути проблемою, коли відновлення рідини не є пропорційним, і захворювання може бути більш серйозним у дітей, людей похилого віку, вагітних або людей із хронічними захворюваннями.

Сальмонела, асоційована з рептиліями, також може спричинювати інвазивні стани, включно з септицеміями та фокальними інфекціями, серед осіб із груп високого ризику. Ознаки септицемії неспецифічні і можуть призводити до таких ускладнень, як менінгіт, ураження судин (наприклад, аневризми аорти) або ураження суглобів, інших тканин та органів. Останнє може бути смертельним, якщо не почати лікування швидко.

Вогнищеві інфекції мають різноманітний прояв, з синдромами типу септичного артрити, остеомієліту, ураження печінки або селезінки, інфекцій

сечовивідних шляхів, абсцесів різних локалізацій, ендокардиту та інших судинних уражень, пневмоній, емпієм та менінгіту, а також незвичайних для цього захворювання синдромів (ізолюваний отит, синусит).

Стан, відомий як кишкова гарячка, зазвичай спричинюється двома збудниками, які пристосовані до людини й переносяться рептиліями, це – *S. enterica subsp. enterica* сероварів *Typhi* й *Paratyphi A*. Однак є дуже рідкісні повідомлення про випадки кишкової гарячки, спричиненої збудниками, пов'язаними з рептиліями, такими як *S. enterica subsp. arizonae* (раніше *Arizona hinshawii*).

Загальні ознаки кишкової гарячки включають гастроентерит, гарячку, анорексію, головний біль, млявість, міалгію, гепатоспленомегалію, болючість в животі, сухий кашель і різноманітні зміни в роботі кишечника від діареї (здебільшого у дітей) до запору (CFSPH, 2023).

Патолого-анатомічні зміни. Патогномонічні сальмонельозні ураження характеризуються некрозами та/або гранулематозним запаленням. Про деякі загальні ураження повідомляють у різних рептилій. Так, виявляють жовтуваті фібринонекротичні бляшки в ротовій порожнині; катаральний або фібринонекротичний гастроентерит або ентероколіт з еритемою, потовщенням і зміною кольору кишкового тракту і, в деяких випадках, виявляють виразки слизової оболонки, жовтуваті бляшки, слизові та підслизові гранульоми та/або утворення дифтерійних плівок; легеневі набряки або пневмонії; дифузний, гнійний або мультифокальний некротичний гепатит з жовтувато-білими точковими ділянками, вузлики, абсцеси та/або коалесцентні ураження; спленомегалію, іноді з блідими ділянками некрозу на поверхні розрізу; гранулематозний остеомієліт та/або остеоартрит; ниркові гранульоми, абсцеси або гнійний або некротичний нефрит; гранулематозний, некротичний та/або фібринозний міокардит, перикардит або епікардит; перивісцеральні набряки; целомічний випіт; підшкірні або внутрішньом'язові абсцеси.

Виявляють випадки остеомієліту. Ураження хребета у змії характеризувався проліферативним характером. Останні також охоплюють міжхребцеві диски, ребра та прилеглі м'язи. Іноді навіть відбувається заміна спинного мозку гнійним або некротичним вмістом (CFSPH, 2023).

Діагностика. Клінічні випадки захворювання потрібно підтверджувати шляхом виділення культури сальмонел з крові або уражених тканин. Під час розтину, для бактеріологічного дослідження відбирають фрагменти печінки, селезінки і мезентеріальних лімфатичних вузлів, а також будь-які візуально уражені органи. Збудник також може бути виявлений в клоакальних мазках або калі хворих тварин. Умови культивування включають застосування селективних середовищ, відповідних температур тощо. Можуть бути використані різні методи попереднього збагачення, що збільшує ймовірність виявлення навіть незначної кількості збудника. Колонії можна ідентифікувати за допомогою біохімічних тестів, а визначення сероварів проводять серологічними або генетичними методами. Використовують фаготипування, вивчають плазмідний профіль і методи генотипування, такі як метод тандемних повторів із змінною кількістю локусів (MLVA).

ПЛР для виявлення нуклеїнових кислот також можна використовувати в клінічних дослідженнях зразків. Використовувались також імуногістохімічні методи, доволі вдало, коли культуру збудника виділити було неможливо. Серологія, як правило, не є корисною для діагностики клінічних випадків у рептилій.

Сальмонельоз у людини діагностується аналогічно діагностики інфекцій у тварин, шляхом бактеріологічного дослідження з виділенням культури збудника та/або ПЛР. Збудник можна виявити в калі, крові або кістковому мозку, аспіратах у випадках бактеріємії або септицемії та з різних клінічних зразків та аспіратів з локалізованих ділянок інфекції, включно з сечею та спинномозковою рідиною (CFSPH, 2023).

Лікування. Клінічні випадки в тварин можна лікувати різними антибіотиками, в поєднанні з підтримувальним лікуванням. Вибір препаратів повинен ґрунтуватися на тестуванні на чутливість, адже резистентність до різних антибіотиків може бути типовою для деяких країн.

Людей з проявами неускладненого гастроентериту, як правило, лікують застосовуючи підтримувальну терапію із застосуванням рідини та інших необхідних заходів. Антибіотики, як правило, не призначають цим хворим, оскільки вони продовжують виділення бактерій й у жодному разі не скорочують перебіг захворювання. Однак антибіотики використовуються для лікування септицемії та вогнищевих інфекцій, а також їх призначають хворим на гастроентерит, які знаходяться в групах підвищеного ризику інвазивних захворювань (CFSPH, 2023).

Профілактика. Гарний догляд за тваринами та задовільне утримання цих видів, може сприяти зменшенню виділення сальмонел від рептилій. Санування антибіотиками здорових рептилій не рекомендується, оскільки це може сприяти розвитку антибіотикорезистентності та може мати небажаний вплив на нормальну кишкову флору. Спроби вирощувати вільних від сальмонел рептилій для торгівлі домашніми тваринами мали обмежений успіх.

Профілактика сальмонельозу в людини, як правило, ґрунтується на задовільному утриманні й годівлі рептилій та особистій гігієні, щоб звести до мінімуму розповсюдження збудника за можливого носійства та уникати забруднення слизових оболонок цими організмами. Потрібно врахувати, що фекаліями (в яких може перебувати збудник) може бути забруднена шкіра тварин, вода для напування тощо. Переважно люди заражаються аліментарним шляхом (через ковтання збудника). Проте описані випадки сальмонельозного менінгіту, який виник після краніотомічного розрізу.

Заходи профілактики захворювання мають включати миття рук після контакту з рептиліями та амфібіями, їх тканинами, водою або іншими факторами передачі; потрібно уникати дій, які можуть випадково занести збудник до рота (наприклад, їсти, курити) під час контактування з цими тваринами; належить не допускати вільного пересування плазунів і амфібій в усьому будинку або квартирі, останніх слід утримувати подалі від кухонь та іншої їжі, від зон підготовки їжі; якщо ванна використовується для миття кліток або інших факторів можливої передачі, потім їх слід ретельно очистити. Рекомендується використовували спеціальну окрему ванну для купання або плавання рептилій.

Крім того, епізоотологи й епідеміологи рекомендують особам, з підвищеним ризиком, наприклад, дітям до 5 років, особам з ослабленим імунітетом, уникати будь-яких контактів з рептиліями. Люди, які постійно мають контакти з рептиліями та амфібіями, повинні бути обережними, щоб ненавмисно не перенести *Salmonella* до більш сприйнятливих груп населення, вони мають змінювати одяг, митись перед контактами з людьми похилого віку або дітьми. Кілька країн, наприклад США, заборонили або обмежили володіння певними видами рептилій, пов'язаними зі спалахами сальмонельозу, зокрема малих черепах. Інші країни зосередилися на освітніх кампаніях для власників рептилій. Заборони можуть зменшити випадки зараження людей сальмонельозом від рептилій, принаймні в короткостроковій перспективі. Однак такі заборони можуть призводити до неконтрольованого продажу рептилій та можливості обмеженого доступу до ветеринарної допомоги, що потенційно обмежує шанси власників здобувати знання щодо правил утримання рептилій, правил гігієни та інших профілактичних заходів (CFSPH, 2023).

СИБІРКА

Сибірка (син.: сибірська чума; чорна гарячка; селезінкова гарячка; хвороба Сортера; хвороба Камберленда; злоякісна пустула; злоякісний карбункул; Мільцбранда) – гостре, особливо небезпечне зоонозне захворювання всіх видів сільськогосподарських, домашніх і диких тварин, а також людей, яке спричиняється мікробами *Bacillus anthracis*. Слово “антракс” походить від грецького слова *anthrakis*, що означає “вугілля”.

Види тварин відрізняються за своєю сприйнятливістю до сибірки: домашні та дикі травоядні тварини, як правило, дуже сприйнятливі і часто швидко гинуть, тоді як всеїдні та м'ясоїдні тварини більш стійкі до розвитку клінічних ознак і можуть одужати без лікування, якщо захворюють. В ендемічних регіонах сибірка може бути серйозною проблемою для невакцинованих жуйних тварин. Епізоотії в дикій природі також викликають занепокоєння, і можуть призводити до загибелі значної кількості сприйнятливих копитних. Люди зазвичай хворіють на сибірку після контакту з інфікованими тваринами та продуктами тваринного походження. Спалахи можливі, хоча клінічні випадки трапляються нечасто і спорадично. Професійну небезпеку хвороба становить для ветеринарів, працівників сільського господарства та людей, які обробляють шкури, волос, вовну та кістки тварин. Шкірна форма сибірки становить понад 95% усіх випадків цієї інфекції в людей. Остання рідко призводить до летальних наслідків, якщо для лікування застосовуються відповідні антибіотики. Шлунково-кишкова форма зустрічається рідше, але має більш серйозні наслідки, і зазвичай виникає після вживання в їжу заражених недоварених або сирих тваринних продуктів. Легенева (інгалаційна) форма сибірки є найсерйознішою формою перебігу, і смертність від неї висока, якщо її не лікувати на ранніх стадіях. Природні випадки інгалаційної сибірки рідкісні, однак, збудник захворювання використовувався як зброя біотерористами, адже легко утворюються аерозолі зі спорами. Також рідкісною формою сибірки в людей, є ін'єкційна, пов'язана із введенням спор *B. anthracis* за парентеральних ін'єкцій. Вона була зареєстрована в Європі й була пов'язана із зараженим спорами збудника героїном (Fasanella A. et al., 2010; Sweeney, D. A. et al., 2011; Berger T. et al., 2014).

Історична довідка. У стародавніх рукописах і книгах сибірка описується як одна з десяти смертних кар (Біблія), як пошесна хвороба людей і тварин (“Іліада”). Гіппократ дав цій хворобі назву *anthrax* – “вугілля”. У Гомера, Галена, Віргілія ця хвороба описана як “священний вогонь” (*ignis sacer*). Стародавні арабські лікарі називали її “персидським вогнем” (*ignis persicus*). У XVIII ст. сибірка досить добре була вивчена російськими вченими. Абрам Ешке (1758) та Микита Ножевщиков (1762), які працювали в Сибіру головними лікарями Коливаново-Воскресенських заводів, досить ретельно описали клініку хвороби, відмітили сезонність її прояву тощо. У зарубіжній літературі перше наукове описання належить французькому вченому Morand, який в 1766 р. зробив доповідь про цю хворобу в Академії наук у Парижі. У 1769 р. в окрему нозологічну одиницю сибірку виділив Фурньє. В 1786–1789 рр. штаб-лікар С.С. Андрієвський в Челябінському окрузі (Уральське намісництво) досить ретельно вивчав поширення “виразки” (місцева назва хвороби) серед людей та тварин, сезонність, клініку та перебіг хвороби, патолого-анатомічні зміни тощо. Для того,

щоб довести заразливість хвороби, С.С. Андрієвський приймає рішення заразити самого себе, він пише у своєму звіті: “Потрібен був для того дослід достовірний, вагомий, що не підлягав ніякому сумніву і цей дослід я провів над самим собою, шляхом щепленої мені самим собою виразки”. Дослід був поставлений 18 липня 1788 р. у Челябінську в присутності лікаря В. Жуковського, городского Швейгофена та судді Оловянникова. С.С. Андрієвський важко перехворів і досить ретельно описав свою хворобу. Він запропонував назву хвороби, російською – “сибирская язва” (українською мовою “сибірка”), а також перші методики її лікування та профілактики, заходи боротьби з цією хворобою у людей і тварин. Роберт Кох в 1877 році відкрив збудника сибірки *Bacillus anthracis*. Луї Пастер в 1881 році розробив першу цільноклітинну вакцину проти сибірки. В 1888 р. Серафіні виявив у збудника сибірки капсулу. Преципітувальна сибіркова сироватка вперше була отримана Ascoli і Valenti (1910), вона була використана для діагностики сибірки в реакції преципітації, а реакція отримала назву – реакція Асколі (Korniienko L.Ye. et al., 2009).

У новітній історії збудника сибірки використовували як засіб біологічної війни як у Сполучених Штатах, так і за кордоном. У 1979 році випадковий викид спор сибірки з заводу з виробництва біологічної зброї в Свердловську (Росія, територія колишнього СРСР) призвів до зараження 77 людей. 66 із заражених померли протягом 1–4 днів після появи симптомів (у всіх померлих підтверджена сибірка). У вересні 2001 року державний службовець Науково-дослідного інституту інфекційних захворювань армії США навмисно розповсюдив спори сибірки через поштову службу США. В 11 людей, які контактували з інфікованими поштовими посиленнями, згодом діагностували інгаляційну сибірку, 5 із них загинули. У одинадцяти інших пацієнтів було діагностовано шкірну сибірку, всі вони вижили (Edmonds J. et al., 2016).

Етіологія. *Bacillus anthracis* – нерухома, спороутвірна, аеробна грампозитивна паличка. Отже, збудник сибірки існує у вигляді двох основних форм: вегетативної і спорової. Вегетативна форма в організмі інфікованої тварини може утворювати “капсулу”.

Спори можуть виживати в сухому ґрунті 60 років (Inglesby T.V. et al., 2002). Найбільш тривале зареєстроване виживання спор, приблизно 200±50 років. Спори виявлені в кістках, вилучених під час археологічних розкопок у Національному Парку Крюгера у Південній Африці (De Vos V., Turnbull P.C., 2004). Збудник класифікується Центром з контролю та профілактики захворювань (CDC) як патоген і біологічний агент “категорії А”. Спори можуть бути використані як біологічна зброя завдяки їх розміру 2–6 мікронів у діаметрі, що є ідеальним розміром для впливу на нижні дихальні шляхи людини. Крім того, спори сибірки добре піддаються аерозолізації (Bedi J.S. et al., 2022).

Бактерія *B. anthracis*, імовірно, виникла з *Bacillus cereus*, яка отримала дві позахромосомні плазмиди, *pXO1* і *pXO2*, з навколишнього середовища шляхом латерального генетичного перенесення.

Плазміда *pXO1* кодує тристоронній токсиновий комплекс наступним чином. 1) Захисний антиген (PA, 83 кДа): забезпечує проникнення токсинів у клітину господаря. 2) Фактор набряку (EF, 90 кДа): відповідає за токсин набряку (PA + EF). Завдяки цьому токсину, кальмодулін-залежна аденілатциклаза підвищує

внутрішньоцитоплазматичні рівні цАМФ, що призводять до порушення гомеостазу води, й спонукається набряк. Токсин набряку може спричинювати летальність у господаря, головним чином, через вплив на гепатоцити. 3) Летальний фактор (*LF*, 89 кДа): відповідає за летальний токсин (*PA* + *LF*). Це токсин металопротеази цинку, який може спричинювати гіперзапальний стан у макрофагах через активацію шляху окислювального вибуху та вивільнення реакційно здатних проміжних продуктів O_2 . Він розщеплюється та інактивується мітоген-активованими протеїнкіназами (*MAPKK*) 1–4, 6 і 7, які відіграють вирішальну роль у відповідь на різноманітні подразники, такі як мітогени, тепловий шок, протизапальні цитокіни та клітинні стреси. Він відповідає за вироблення протизапальних цитокінів (*TNF- α* і *IL-1 β*). Смертельний токсин спричиняє летальний результат, уражаючи, зокрема, серцево-судинну систему кардіоміоцитів і гладком'язових клітин судин. Плазмідна *pXO2* кодує білки, які синтезують капсулу полі- γ -*D*-глутамінової кислоти, яка забезпечує стійкість до фагоцитозу (Kalamas A.G., 2004; Suffredini D.A. et al., 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Спори сибірськи стійкі до нагрівання, сонячного світла, висихання та до багатьох дезінфікуючих засобів. Їх можна знищити формальдегідом або глутаральдегідом; рекомендується замочування у дезрозчині на ніч. Комерційні дезінфікуючі засоби на основі перекису водню/оцтової кислоти, водний діоксид хлору, дихлорізоціанурат натрію та високі концентрації перекису водню (26–50%) також вважаються ефективними для деяких видів дезінфекції. 10% розчин *NaOH* або 5% розчин формальдегіду можна використовувати для дезінфекції тваринницьких приміщень, загонів та обладнання. Гіпохлорит натрію також рекомендується для деяких цілей, якщо органічні матеріали відсутні. Ефективність розчинів гіпохлориту проти спор *B. anthracis* залежить від *pH* і концентрації вільного доступного хлору. Щоб стати ефективним спорицидним засобом, побутовий відбілювач необхідно розвести водою і довести до *pH* 7. Рекомендується доволі тривала експозиція. Комерційні серветки на основі гіпохлориту натрію можуть бути ефективними в разі забруднення незначних ділянок.

Газоподібну стерилізацію можна здійснити за допомогою діоксиду хлору, пароподібного перекису водню та газоподібного формальдегіду, за певних параметрів вологості та температури. Можливість індукування проростання спор з метою створення менш стійких вегетативних клітин була запропонована, але ефективність цього методу ще не оцінювалася. Спори сибірки також можна знищити шляхом автоклавування за температури 121°C (250°F) протягом щонайменше 30 хвилин. Гамма-випромінювання використовується для знезараження продуктів тваринного походження, а також пошти із заражених поштових відділень. Контаміновані руки та кисті рук можна вимити з милом і гарячою водою, а потім занурити на одну хвилину в дезінфікуючий засіб, наприклад органічний розчин йоду або 1 проміле розчину перхлориду ртуті. Дезінфікуючі засоби на спиртовій основі, які зазвичай використовуються для миття рук, не є ефективними проти спор сибірки. Існує мало інформації про час і температуру, які необхідні для знищення спор *B. anthracis* у харчових продуктах. Хоча спори сибірки можна знищити за 10 хвилин за температури кипіння, вони

залишаються життєздатними протягом 30 хвилин за 98°C (WHO, 2008; CFSPH, 2024).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. В історичному аспекті сибірка реєструвалась більш як у 200 країнах світу. Нині сибірка у сільськогосподарських і диких тварин реєструється практично на усіх континентах. Спалахи сибірки в диких тварин фіксували в країнах Азії, Північної і Центральної Америки, Близького Сходу й Африки. В Європі вона здебільшого спостерігається на півдні, тоді як у Північній Америці випадки захворювання наразі трапляються в обмежених вогнищах на заході та середньому заході США (Kamal et al., 2011; Lukhnova et al., 2018; Walsh et al., 2018; Manish et al., 2020). Біовар *Bacillus cereus anthracis* був виявлений у тропічних лісах Африки на південь від Сахари, де, як показують дослідження він може бути широко розповсюджений. Подібні організми, які мають лише *pX01*-подібні (токсинні) плазмідні, були виявлені у людей в кількох південних штатах США (Флорида, Техас, Луїзіана). Збудник подібний до *B. cereus*, який спричиняв шкірні ураження, був виявлений в Індії (WHO, 2008; CFSPH, 2024).

Як наслідок глобального потепління, сибірка почала реєструватись в північних широтах, де раніше вона практично не проявлялась. З цієї причини хворобу було визначено як клімато-чутливу інфекцію (Revich et al., 2012; Parkinson et al., 2014; Walsh et al., 2018).

Щорічно сибірку фіксують майже в 100 країнах світу у тварин 54 видів. В розвинутих країнах спалахи цього захворювання серед людей або є спорадичними, або взагалі відсутні, проте в бідних країнах Азії, Північної Америки й Африки це захворювання є доволі розповсюдженим. Хоча загалом нині цю інфекцію часто реєструють в Африці, Азії, Близькому Сході, Північній і Південній Америці, Європі й Австралії. Масові спалахи сибірки серед тварин остаточно призводять до значних показників захворюваності серед людей. Адже щорічна захворюваність на сибірку у світі коливалася у минулому столітті у межах 20.000–100.000 людей (Hugh-Jones, 1999; Kamal et al., 2011; Doganay & Demiraslan, 2015; Munyua et al., 2016). Нині щороку в усьому світі реєструється приблизно 2.000–20.000 випадків сибірки (Makurumidze et al., 2021). На думку Carlson et al. (2019) 1,83 мільярда людей живуть у регіонах ризику виникнення сибірки. Мало того, нині збудника сибірки визнано найбільш небезпечним агентом біотероризму (Klietmann & Ruoff, 2001; Webb, 2003). Кількісною групою ризику щодо захворюваності на сибірку вважають приблизно 64 млн людей і 1,1 млрд голів худоби (Carlson et al., 2019). У підтримці стаціонарності ґрунтових вогнищ сибірки провідне значення мають траводні тварини певних територій, які можуть гарантувати постійну реконтамінацію ґрунтів (Yamtina & Makarov, 2018). Підраховано, що 95% випадків сибірки у людини припадає на шкіряну форму, на один випадок захворювання людини шкіряною формою припадає 10 забитих і перероблених туш інфікованих збудником сибірки тварин, приблизно на кожні 150 шкіряних форм припадає один випадок генералізованої форми (Makarov & Mahamat, 2019). Китайські дослідники, аналізуючи епідеміологічну ситуацію в Китаї за період 1955–2014 років вказували, що більшість (97,7%) зареєстрованих випадків сибірки в людей були представлені шкірною формою (Li et al., 2017; Li et al., 2020).

Загалом сибірка є сезонним захворюванням у багатьох ендемічних районах, з тенденцією до виникнення в теплу пору року. На додаток до спорадичних випадків, можуть спостерігатися періодичні спалахи що вражають домашніх та/або диких тварин. Деякі епізоотії були пов'язані з посухою, сильними дощами або повеннями. Спалахи спостерігаються переважно в одного або кількох видів тварин, проте в інших видів вони переважно спорадичні. Дикі тварини різних видів можуть бути уражені в різні пори року. Наприклад, серед слонів в одному з регіонів Намібії пік захворюваності й смертності на сибірку припадав на початок вологого сезону, але рівнинні копитні, як правило, найбільш страждали наприкінці сезону дощів. У розвинених країнах домашні тварини в ендемічних вогнищах зазвичай захищені вакцинами, і спалахи серед цих видів стали рідкістю. Зрідка з'являються повідомлення про виникнення сибірки за межами ендемічних регіонів, як правило, пов'язані із зараженням додатковим кормом, і часто трапляються у домашніх тварин у холодну пору року. Клінічні випадки спостерігаються здебільшого у травоядних тварин ніж у всеїдних і м'ясоїдних, і рівень смертності зазвичай у них вищий. Однак, схоже, існують відмінності у сприйнятливості між видами в межах цих широких груп. Наприклад, куду (*Tragelaphus strepsiceros*) і зебри (*Equus quagga*) часто гинуть від сибірки під час спалахів в Африці, в той час як рівень смертності, як правило, нижчий у деяких інших травоядних тварин. Значний відсоток африканських буйволів (*Syncerus caffer*) і антилоп гну (*Connochaetes taurinus*) мають антитіла до *B. anthracis*, що вказує на те, що вони піддавалися впливу цього організму, але вижили. Аналогічно, багато хижаків, схоже, харчуються інфікованими тушами без значної смертності, але гепарди (*Acinonyx jubatus*) часто гинуть після зараження, і дуже мало гепардів були серопозитивними під час досліджень. Періодичний вплив меншої кількості збудника може допомогти в природній імунізації деяких видів: леви, як повідомляється, досить стійкі до збудника сибірки і, як правило, мають високий рівень серопозитивності. Однак спалахи сибірки реєстрували в левиних прайдах після періоду низької поширеності хвороби серед їхньої здобичі. Серед домашніх тварин клінічні випадки зазвичай закінчуються летально, тоді як свині часто одужують. Відносно мало випадків сибірки було задокументовано у собак, хоча летальні випадки все ж трапляються. Мало відомо про ізоляти *B. cereus*, які несуть плазмід, подібні до сибіркових. Однак, біовар *B. cereus anthracis* здається, є основною причиною смертності в тропічних лісах Кот-д'Івуару, де він зазвичай уражає значну кількість різних видів ссавців. Цей організм виявляється високовірулентним для нелюдиноподібних приматів і дуйкерів Максвелла (*Cephalophus maxwellii*), судячи з кількості загиблих тварин та відсутності антитіл у популяціях тварин, які зазнали впливу цього збудника (WHO, 2008; Ghosh N. et al., 2014; Chambers J. et al., 2023; CFSPH, 2024).

Сибірка все ще залишається серйозною хворобою в деяких країнах, і час від часу спостерігаються спалахи серед людей. В Африці, наприклад, хвора на сибірку корова, може сприяти зараженню десятків людей. Однак, захворюваність на сибірку різко знизилася в розвинених країнах. У багатьох країнах ця хвороба нині зустрічається нечасто і спорадично, переважно як професійна хвороба серед ветеринарів, працівників сільського господарства та людей, які обробляють шкури, волосся, вовну та вироби з кісток. Люди, як видається, помірно стійкі до

B. anthracis, і антитіла можуть бути виявлені у окремих представників, які не хворіли на цю хворобу в анамнезі. Індивідуальна резистентність може відрізнятися. Як уже зазначалось, на шкірну форму цього захворювання припадає щонайменше 90–95% природних випадків сибірки. Шлунково-кишкова форма сибірки є рідкісною, але спалахи іноді вражають десятки людей, які їли одну й ту ж їжу. Природні випадки інгаляційної сибірки рідкісні; однак, аерозольна біологічна зброя як очікується, може спричинити високий відсоток таких випадків.

У 2001 році спори сибірки, надіслані у заражених листах, спричинили 11 випадків інгаляційної сибірки і 11 випадків шкірної форми сибірки в США. Ін'єкційна сибірка також є рідкісною; однак, нещодавно в Європі було зареєстровано кілька випадків ін'єкційної сибірки пов'язаних із зараженим героїном. Рівень смертності залежить від форми захворювання. Шкірна форма сибірки, призводить до летального результату в 5–30% нелікованих випадків, але менш ніж у 1% пацієнтів, які лікуються антибіотиками. Смертність вища, коли є значні, численні ураження шкіри, або вони охоплюють голову, шию та верхню частину тулуба. В спеціальній літературі описано відносно незначну кількість спалахів шлунково-кишкової сибірки. Зареєстровані летальні випадки становили від 4% до 60–75% за абдомінальної форми і від 12% до 50% за орофарингеальної форми. Ефективне лікування, ймовірно, сприяє низькій смертності в деяких випадках; однак важке захворювання іноді траплялося набагато рідше, ніж легкі випадки. Летальні випадки є більш вірогідними серед дітей. Ін'єкційна сибірка, пов'язана із зараженим героїном (його перевозили у заражених спорами козячих шкірах), мала загальний рівень смертності 33%, але деякі лікарні повідомляли про незначну кількість смертельних випадків або їх відсутність (Jernigan D.B. et al., 2002; Abbara A. et al., 2014; Bauerfeind R. et al., 2015).

Смертність від інгаляційної сибірки може бути високою, якщо тільки лікування не розпочато дуже рано. За попередніми оцінками рівень смертності за цієї форми наближається до 90–100%, але новіші, більш інтенсивні схеми лікування можуть бути більш ефективними. Під час біотерористичної атаки 2001 року, пов'язаної з використанням поштових відправлень, рівень смертності серед пацієнтів з інгаляційною формою сибірки становив 45%. Однак, як тільки пацієнт досягає фульмінантної стадії, за даними одного дослідження, рівень смертності становить понад 90% незалежно від схеми лікування. Сибірковий менінгоенцефаліт також смертельно небезпечний, з оціночним показником смертності 92% (WHO, 2008; CFSPH, 2024).

Веgetативні форми збудника сибірки (*Bacillus anthracis*) нестійкі. Вони гинуть у трупі тварини протягом 2–3-х діб. За тиждень труп може звільнитися від збудника сибірки, за умови, що його не розтинали. Спори *Bacillus anthracis*, навпаки, надзвичайно стійкі. Протягом багатьох років вони можуть зберігатися в воді, трупах, десятки років у ґрунті (нині доведена можливість розмноження збудника у ґрунтах) (Schmid & Kaufmann, 2002). Сибірка це інфекційна хвороба, яка належить до сапрозоонозів, коли збудники мають переважно вільний спосіб життя, не прив'язаний до хребетних тварин, й резервуарами й джерелами збудника є фактори абіотичного середовища. Поняття “абіотичного” середовища є значно більш широким, адже кожне середовище включає колосальну кількість

паразитарних та інших симбіотичних систем, які епідеміологи та епізоотологи трактують як таку собі “абіотичну” субстанцію (вода, ґрунт тощо). Зовнішнє середовище – це, передусім, біота, тому що абіотичного середовища в природі фактично не буває (Korniienko et al., 2009; Belov & Ogarkov, 2010).

Попри постійні протиепідемічні й профілактичні заходи збудник сибірки продовжує циркулювати в екосистемах, впливає на кількість і регуляцію диких тварин, й часто стає причиною спалахів серед людей і тварин. Аналіз і розуміння таких епідеміологічних особливостей може допомогти в прогнозуванні небажаних наслідків і їх профілактиці (Vergnaud, 2020; Timofeev et al., 2021). *Bacillus anthracis* широко поширений у ґрунтах Європи, а осередки хвороб тварин трапляються, зокрема, у південній та східній Європі. У цих районах трапляються спорадичні випадки захворювання людей, а іноді додаткові випадки виникають після споживання або використання забруднених імпортованих матеріалів або надходять з країн за межами Європи, де сибірка є доволі поширеною (Schmid & Kaufmann, 2002). Дослідники вказують, що на переживання й розповсюдження збудника в ґрунтах може впливати кількість опадів й характеристика ґрунтів (лужні ґрунти є кращими для існування збудника). Адже, сприятливими умовами для виникнення сибірки є вологі й теплі зими, які різко переходять у посушливе літо, а спори збудника опиняються на поверхні ґрунту (Hugh-Jones & Blackburn, 2009; Carlson et al., 2019; Pittiglio et al., 2022). Інші фактори які сприяли виникненню та поширенню спалахів сибірки включають високу щільність поголів'я (Chen et al., 2016), а також переміщення та випасання, наприклад, переміщення населення та торгівлю (Blackburn et al., 2015).

Більшість ссавців сприйнятливі до сибірки. Хвороба здебільшого спостерігається у травоядних тварин (велика рогата худоба, вівці, кози тощо), тоді як повідомляється, що свині, коні, собаки та верблюди є помірно сприйнятливими. Захворювання також часто зустрічається у диких тварин (леви, гієни, слони, шакали, жирафи, зебри тощо). Травоядні тварини вважаються основним господарем сибірки. Після смерті господаря бактерії в туші піддається впливу повітря через крововиливи, розкриття туші тощо.

Бактерії формують спори та зберігаються в ґрунті протягом тривалого часу. Ґрунт у цьому разі буде виступати як джерело і фактор передачі збудника інфекції для тварин або людей. Крім того, регіони з високою вологістю, лужними ґрунтами та високою кількістю органічних речовин (важкогумусні чорноземи) забезпечують не лише резервування збудника, а й його розмноження й накопичення (Dey R. et al., 2012; Hoffman, P. S., & Glomski, I. J. (2012). Korniienko L.Y. et al., 2022; Bedi J.S. et al., 2022).

Сприйнятливі тварини підтримують циркуляцію в ендемічних районах. Заражені стоки з підприємств, що переробляють продукти тваринного походження (шкіру, шкури, хутро, волосся, вовну, кістки), також можуть поширювати хворобу, а через імпортовані продукти тваринного походження (контаміновані спорами) з ендемічних районів збудник потрапляє у благополучні регіони.

За природних умов здебільшого хворіє велика рогата худоба, вівці, кози, коні, буйволи, верблюди, північні олені та норки, рідше – свині та м'ясоїдні. Птиця практично не хворіє, за винятком страусів, качок та хижих птахів.

Тварини, в тому числі травоядні, повинні з'їдати досить значні дози *B. anthracis*, щоб відбулося зараження оральним шляхом. Травоядні тварини зазвичай отримують спори з ґрунту або рослин на пасовищах; однак заражений корм (наприклад, фураж, кісткове борошно) був причиною деяких спалахів за межами ендемічних районів. Можливі й інші шляхи передачі інфекції. Описані випадки сибіркового маститу у корів, причому збудник, ймовірно, потрапив в організм тварини через дійки. У свиней *B. anthracis* місяцями зберігається в лімфатичних вузлах і мигдаликах візуально здорових свиней.

Вважається, що пряма передача між живими тваринами не вважається значимою для сибірки, але туші мають важливе значення для забруднення навколишнього середовища. Адже значна кількість бактерій присутня в біологічних рідинах і в крові, яка може витікати з природних отворів після смерті. Коли вегетативні форми бактерій потрапляють на повітря, з них утворюються спори, які й забруднюють ґрунт, коріння рослин та навколишню рослинність (WHO, 2008; Fasanella A. et al., 2014; CFSPH, 2024).

Спороутворення відбувається за температури від 21–37°C. Воно не відбувається за або нижче 9°C. Спороутворення не відбувається всередині закритого трупа, де, як вважається, вегетативна форма інактивується протягом декількох днів внаслідок гниття. Колючі комахи та мухи можуть поширювати *B. anthracis* механічно коли вони живляться на тваринах. У багатьох випадках ці комахи можуть поширювати збудник лише на прилеглу рослинність; однак є припущення, що кусаючі мухи можуть передавати *B. anthracis* тваринам під час деяких широкомасштабних спалахів. М'ясоїдні тварини зазвичай заражаються, коли вони їдять заражені тканини тварин (трупи). Падальщики, в тому числі стерв'ятники, можуть поширювати сибірку механічно після того, як поїдять падла. Хоча кількість спор, які проходять через травний канал цих тварин може бути незначною, вода може бути заражена, коли значна кількість стерв'ятників, які харчуються трупами, потім летять до місць водних поверхонь, які знаходяться поблизу.

Вважається, що спори з туш також концентруються у певних місцях, таких як ставки або низинні западини, під час дощів та повеней. Повідомлялося, що деякі місця були забруднені стічними водами з шкіряних заводів або переробних підприємств з переробки вовни/волосся. Багато дослідників вважають, що збудник сибірки не розмножується поза організмом. Однак, деякі дослідження показують, що спори можуть проростати за певних умов, і обмежена реплікація може відбуватися в деяких середовищах (чорноземні та важкі гумусні ґрунти). Реплікація також була продемонстрована всередині амеб, що мешкають у ґрунті, в лабораторних умовах, в змодельованому середовищі зі стоячою водою та вологим ґрунтом.

Спори сибірки можуть залишатися життєздатними протягом тривалого часу в ґрунті або продуктах тваринного походження, таких як шкури (в тому числі оброблені шкури) та вовна. У деяких випадках, як повідомлялося, в такому середовищі, спори також виживають протягом десятиліть. Під час лабораторних експериментів виявляли життєздатні спори через 2 роки у воді та 10 років у молоці та до 71 року на шовкових нитках. Як довго спори можуть становити практичну загрозу на забруднених територіях, менш зрозуміло. Хоча значна

Як уже зазначалось, у людей зазвичай розвивається шкірна форма сибірки після контакту шкіри з інфікованими тканинами тварин або продуктами тваринного походження. Описані випадки захворювання людей на сибірку після укусів мух. Люди можуть захворіти на інгаляційну форму сибірки в разі потрапляння спор в дихальні шляхи людини з продуктів тваринного походження, лабораторних культур або інших джерел. Кишкова форма сибірки зазвичай виникає внаслідок вживання в їжу сирих або недостатньо проварених тканин (наприклад, м'яса) інфікованої тварини, хоча є повідомлення про зовсім незвичні джерела зараження (наприклад, від шкіри на барабанах)(рис. 22).



Рис. 22 – Шляхи передачі збудника сибірки.

Передача збудника сибірки від людини до людини дуже рідкісне явище і спостерігається лише у випадках шкірної форми цього захворювання. Очевидним є інфікування плоду в утробі хворої на сибірку матері (описані випадки коли це не відбувалось) (*WHO*, 2008; *CFSPH*, 2024).

Тварини також можуть заражатися переважно шляхом вдихання спор під час випасання, ковтання спор під час споживання контамінованої води. Споживання зараженого корму, води та обробленого корму (м'ясо-кісткове борошно, м'ясні залишки) може призводити до розвитку захворювання. З цих причин Європейський Союз заборонив згодовувати м'ясо-кісткове тваринне борошно великій і дрібній рогатій худобі, свиням і коням. Низький травостій, особливо у посушливі періоди сприяє більшому контакту слизових рота тварин і ґрунту, який може містити спори. Колюча трава (також у посушливі періоди) механічно ушкоджує слизові рота, що також може сприяти інфікуванню. Дані

тривалих спостережень говорять за те, що хворобу майже не реєструють на територіях із кислими глинистими ґрунтами. В той же час, ґрунти багаті кальцієм, із нейтральною або лужною pH , переважно чорноземи, є місцем активного розвитку спор, і відповідно характеризуються наявністю значної кількості спалахів. Механічна передача збудника може відбуватись через мух та колючих комах. Забруднення ґрунтом хірургічних інструментів під час знерожування та кастрації також сприяє виникненню захворювання в тварин (Korniienko L.Y. et al., 2009; Bedi J.S. et al., 2022).

Продукти тваринного походження, включаючи м'ясо, шкіру, шерсть або кістки інфікованих тварин, можуть бути доволі сильно контаміновані спорами сибірки, які можуть бути важливим джерелом інфікування людини.

Особливому ризику піддаються люди, які контактують зі сприйнятливими тваринами, продуктами їхньої життєдіяльності та трупами, наприклад, ті, хто працює з хутром, кінським волосом, вовною, килимами, щітками, пензлями, пряжею, ганчір'ям, а також ті, хто зайнятий у виробництві клею з кісткового борошна. Крім того, в контакт можуть вступати працівники ветеринарної медицини, торговці тваринами, фермери, м'ясники, працівники транспортної галузі. Залежно від шляху проникнення збудника сибірки до організму людини хвороба може набувати різних форм. Приблизно 95% всіх випадків – це сибірка пов'язана з порізами.

Проведені розрахунки показують що за період 1920–2021 років було зареєстровано 25 095 спалахів сибірки у 10 031 населених пунктах України (Korniienko L.Y. et al., 2022). За повідомленнями медичних епідемічних джерел таких неблагополучних пунктів біля 13,5 тис.

Зменшення з часом кількості захворюлих тварин пояснюється широким охопленням і суворим контролем вакцинації тварин проти сибірки. За повідомленнями (Korotych & Pohrebniak, 1976), які аналізували захворюваність тварин на сибірку в Україні за період 1946–1970 років (п'ять п'ятирічних періодів), і встановили що за період 1946–1950 років захворіло 44,25% відносно всього періоду, 1951–1955 – 26,1%, 1956–1960 – 13,28%, 1961–1965 – 11,83%, 1966–1970 – 4,54%. Приблизно з 2002 року спалахи сибірки серед тварин в Україні можна характеризувати як виключно спорадичні. Так, у період 2002–2007 років реєструвалось не більше 4 неблагополучних з сибірки пунктів щорічно, а з 2008–2021 роки не більше 2 неблагополучних пунктів на рік і не більше 3 захворюлих тварин. У 2008–2009, 2011, 2013–2015, 2019–2020 роках спалахів сибірки, а відповідно і хворих тварин в Україні не реєстрували. Постійні профілактичні щеплення тварин поступово призвели до зниження захворюваності серед людей. За повідомленнями Vobylova et al. (2001) в Україні за період 1924–1926 років захворіло на сибірку 14702 людини. Автори також вказують на зниження захворюваності серед людей внаслідок профілактичної вакцинації серед тварин. Так, якщо у 1947 році захворіло 527 людей, то в 1957 році 287. За період 1950–1954 років захворіло 1213 людей, за 1955–1959 роки – 652, за 1960–1964 – 284, за період 1965–1969 – 131 людина. В 1978–1985 роках сибірка в людей реєструвалась спорадично. У 1982, 1987 і 1988 сибірку в людей не реєстрували. За

період 1986–1993 років виявили 23 захворілих людини. В 1994 році спалах сибірки було зареєстровано в АР Крим, захворіло 17 людей.

Загалом за останні 28 років (1994–2021 рр.) в Україні сибірку тварин було зареєстровано у 24 з 25 областей України, крім Житомирської. Всього, за аналізований період, зареєстровано 177 неблагополучних пунктів і 637 захворілих тварин (велика рогата худоба, дрібна рогата худоба, свині, коні, дикі і хутрові звірі, собаки)(3,59 тварини на один спалах). Серед великої рогатої худоби зареєстровано 382 хворих тварини у 146 неблагополучних пунктах, серед свиней 29 тварин у 16 неблагополучних пунктах, серед дрібної рогатої худоби 23 хворих тварини у 8 неблагополучних пунктах. Результати проведеної роботи показали, що індекс епізоотичності за сибірки всіх видів тварин за період 1994–2021 років становив – 0,71, зокрема за сибірки ВРХ – 0,57, за сибірки свиней – 0,35, за сибірки ДРХ – 0,28, за сибірки коней – 0,14. Результати проведеного еколого-географічного аналізу показали, що найбільша кількість неблагополучних пунктів серед тварин за аналізований період нами виявлена в Київській, Волинській, Харківській, Луганській, Хмельницькій, Черкаській, Одеській, Вінницькій областях. Незначну кількість неблагополучних пунктів за аналізований період виявлено в Закарпатській, Тернопільській, Херсонській, АР Крим, Полтавській, Дніпропетровській і Івано-Франківській областях.

За аналізований період в Україні на сибірку захворіло 68 людей. Випадки захворювання в людей з 1996 року зафіксовані в 11 областях. Всього за цей період зареєстровано 15 спалахів (4,46 людини на один спалах). Більшість спалахів є спорадичними, коли захворіло 1–2 людини. Під час спалахів в Одеській області захворіло 6 людей, в Київській – 7, в Донецькій області – 34 людини. Більшу кількість спалахів серед людей зареєстровано у Черкаській, Миколаївській, Одеській областях. Практично всім випадкам сибірки серед людей передували спалахи захворювання серед тварин – 13 із 15 або 86,6%. Індекс епідемічності склав – 0,38, індекс сполученості (за якого врахована кількість років з одночасною реєстрацією захворюваності тварин і людини) склав – 0,5. Саме вакцинація серед сприйнятливих тварин остаточно профілактує захворюваність на сибірку серед людей (Korniienko L.Y. et al., 2022).

Люди заражалися переважно через контакт з тваринами та продуктами їхньої життєдіяльності. Передача від людини до людини є можливою, але не має епідеміологічного значення. Переважно збудник проникає до організму через садна, травми та невеликі подряпини на шкірі. Передача через членистоногих не виключається. Особливо небезпечними є повітряно-крапельне зараження під час стриження овець або робота на шкіряних заводах.

Споживання м'яса або молока від інфікованих тварин також може призвести до інфікування і важкого захворювання. Навіть заражені шкури на екзотичних барабанах були джерелом інфекції (Bauerfeind R. et al., 2015).

Біовар *B. cereus anthracis* також, ймовірно, має широкий спектр господарів. Мало відомо про екологію ізолятів *B. cereus* які несуть *pX01*- та *pX02*-подібні плазмідні. Більшість *B. cereus* є сапрофітами і мешкають в навколишньому середовищі. Станом на 2017 рік цей збудник було виділено під час захворювання у кількох видів нелюдських приматів (включаючи шимпанзе, *Pan troglodytes*), дукерів (*Cephalophus spp.*), мангустів (родина *Herpestidae*) та дикобразів (родина

Hystriidae). Інші *B. cereus*, які мають плазмід, подібні до збудника сибірки, ще не були виявлені у природно інфікованих тварин. Біовар *B. cereus anthracis* ще не був виявлений у захворілих людей, хоча немає жодних підстав вважати, що людина не сприйнятлива до цього збудника (WHO, 2008; CFSPH, 2024).

Патогенез. Вірулентність збудника залежить від придбання 2 плазмід, одна з яких несе ген білкової капсули, а інша несе ген свого екзотоксину. Екзотоксин складається з трьох білків: захисного антигену, фактору набряку та летального фактору. Можливість зараження також залежить від механізму зараження та кількості спор. Підраховано, що для серйозного захворювання потрібно приблизно 10 000 спор. Однак після Свердловського інциденту 1979 року та навмисного розповсюдження сибірки поштою США у 2001 році ці цифри були поставлені під сумнів. Вважається, що кількість спор, необхідних для виникнення захворювання, може бути набагато меншою.

Захворювання сибіркою спричиняють спори збудника, які проростають у бацили всередині макрофагів інфікованого господаря. Потрапивши в організм господаря, бацили спричиняють захворювання, вивільняючи токсини, такі як захисний антиген, фактор набряку та летальний фактор, які викликають загибель клітин, лімфаденопатію та набряк (Chambers J. et al., 2023).

Клінічні прояви. Інкубаційний період у тварин становить від 2 до 5 (1–17) днів (CDC, 2024). Інкубаційний період для біовару сибірки *B. cereus* невідомий (CFSPH, 2024).

Повідомляється, що інкубаційний період шкірної форми сибірки в людей становить 1–20 днів, але більшість клінічних випадків розвиваються протягом 7–10 днів. Інкубаційний період шлунково-кишкової форми сибірки становить 1–7 днів, а ін'єкційна сибірка – 1–10 днів. Однак більшість випадків ін'єкційної форми сибірки виникали доволі швидко після ін'єкції. Інкубаційний період за інгаляційної сибірки дуже варіабельний. За оцінками дослідників, в обмеженій кількості випадків він становить 2–6 днів. Спори можуть залишатися життєздатними в легенях протягом декількох тижнів (в експериментах на приматах цей термін склав 100 днів). Протягом цього часу спори можуть проростати і спричинювати інгаляційну форму сибірки. Після одного випадкового викиду аерозольних спор у колишньому Радянському Союзі (1979 рік), випадки захворювання продовжували з'являтися у людей, які зазнали впливу цих аерозолів, протягом 6 тижнів.

Отже, у людей спостерігаються чотири форми захворювання: шкірна сибірка, ін'єкційна сибірка, шлунково-кишкова сибірка та легенева форма сибірки. Будь-яка з цих форм може перерости в небезпечну для життя септицемію або сибірковий менінгіт, але частота розвитку відрізняється. Повідомлялося про сепсис, спричинений збудником сибірки у новонароджених, а у деяких жінок, хворих на сибірку, спостерігалися передчасні пологи (CFSPH, 2024).

Першим симптомом *шкірної* форми у місці проникнення збудника інфекції є почервоніння, за яким слідує утворення невеликої папули, а через 12–24 години – пухирця, що містить серозно-кров'янисту або серозно-гнійну рідину. Наприкінці першого тижня в центрі пухирця утворюється виразка, згодом темно-синьо-червона кірка, яка поступово збільшується, чорніє, стає сухою і твердою. Навколишні тканини можуть набрякати (“злаякісна пустула”). Кілька карбункулів

можуть розвиватися одночасно. Уражі ділянки неbolючі, якщо не супроводжуються лімфангітом або лімфаденітом. Залежно від тяжкості перебігу захворювання можуть розвиватися загальні симптоми, такі як гарячка, нездужання, блювання й гіпотонія. Ця форма реєструється у 95% зареєстрованих випадків захворювання у людей. Характерним є набряк навколо вогнищ, іноді з вторинною везикулою, гіперемією, регіонарною лімфаденопатією. Здебільшого уражаються голова, шия, передпліччя та руки. У хворих може бути нездужання і головний біль; у третини хворих проявляється гарячка.

У європейських наркозалежних, які зробили ін'єкцію героїну, зараженого спорами сибірки, розвивалася підшкірна форма сибірки з масивними набряклими ділянками (деякі автори називають цю форму *ін'єкційною*). Про спалахи хвороби після ін'єкцій у 2009–2010 рр. повідомлялося у Шотландії та Англії, протягом 2012–2013 рр. у Північній Європі та Німеччині. В окремих випадках спостерігалось ураження тулуба та кінцівок, але без типових для сибірки уражень шкіри. Повідомлялося про гарячку, компартмент-синдроми та шок (Abbbara A. et al., 2014).

Легенева (інгаляційна) форма сибірки (мінімальна інфекційна доза від 8 000 до 50 000 спор) характеризується інкубаційним періодом 1–60 діб (в середньому 9–10 діб). Розвиток цієї форми починається з неспецифічних симптомів, таких як біль у горлі, сухий кашель і помірно висока температура, після чого з'являється тахікардія, задишка, хрипи, висока температура, пітливість, тахіпное, гематемезис (блювання з кров'ю), кривава діарея, менінгіт і, зрештою, шок і кома. Ця форма сибірки діагностується шляхом характерного рентгенологічного виявлення симетричного розширення середостіння (що вказує на геморагічний медіастиніт – запалення середостіння) або за допомогою комп'ютерної томографії, яка показує аномально збільшені заглоткові лімфовузли та накопичення рідини в дихальних шляхах. У нелікованих випадках смертність становить майже 100%.

Кишкова форма сибірки (інкубаційний період від 1 до 7 днів) починається з анорексії, нудоти і блювань; згодом з'являється біль у животі, гематемезис, кривава діарея і шок. В разі ураження нижнього відділу шлунково-кишкового тракту відбувається ураження кишечника переважно в термінальній частині клубової або сліпої кишки.

На розтині виявляють виразки та некротичні ділянки в кишковому тракті, ділянки крововиливів у брижі, нерідко – значний геморагічний лімфаденіт. Якщо не лікувати таку форму перебігу, більше 50% хворих гине; в разі лікування кількість летальних випадків трохи зменшується до <40%.

Деякі дослідники додатково виділяють *орофарингеальну* форму сибірки, яка виникає після орального зараження. Вона зазвичай розвивається через 1–7 днів після вживання зараженого м'яса; однак повідомлялося про інкубаційні періоди до 16 днів. Форма характеризується болем у горлі, болем під час ковтання, болючою лімфаденопатією і, зрідка, масивним набряком шиї. На слизових оболонках рота і горла з'являються вогнища запалення розміром 2–3 см, які можуть виразкуватися і вкриватися сірувато-білою псевдомембраною. Крім набряку шиї та регіонарної лімфаденопатії, виникає сепсис, можливе порушення дихання і смерть. У хворого розвивається нудота, блювання та діарея, яка може бути з кров'ю; також може розвинути виражений асцит або коагулопатія.

Пізніші симптоми можуть включати задишку та зміну психічного стану з шоком і смертю, що настає через 2–5 днів після початку захворювання (Bedi J.S. et al., 2022; CDC, 2024).

Сибірковий менінгіт може бути ускладненням будь-якої з чотирьох провідних форм захворювання. Після продромального періоду, що триває 1–6 днів швидко розвиваються типові ознаки менінгоенцефаліту. Пацієнти швидко втрачають свідомість і помирають протягом 24 годин. У спинномозковій рідині загинувших часто виявляють кров (WHO, 2008; Katharios-Lanwermeier S. et al., 2016; CFSPH, 2024).

Сибірка завжди є небезпечною для життя інфекцією. Якщо не лікувати шкірну форму сибірки, летальність становить 10–40% (найбільш значні показники у разі розвитку септицемії або менінгіту). Смертність від легеневої, кишкової та менінгеальної форм сибірки без надання раннього й своєчасного лікування наближається до 90–100% (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин сибірка є гострою, підгострою або хронічною генералізованою інфекцією. Більш сприйнятливі види мають тенденцію до розвитку гострого захворювання, тоді як підгострі та хронічні випадки здебільшого реєструються у резистентних господарів. Похитування, тремтіння і задишка іноді спостерігаються незадовго до смерті, за якими слідує швидкий колапс і, в деяких випадках, термінальними судомами. Жуйні тварини з гострою формою сибірки хворіють протягом короткого періоду (зазвичай до 2 днів) і гинуть. Спочатку може спостерігатися гарячка і збудження, але за цими ознаками часто реєструється депресія, заціпеніння і анорексія. Інші клінічні ознаки можуть включати дезорієнтацію, м'язовий тремор, задишку, гематурію, діарею, гіперемію слизових оболонок та дрібні розсіяні крововиливи на шкірі та слизових оболонках. У тільних корів можуть відбутися аборти, а виробництво молока може сильно знизитися. Молоко може бути кров'янистим, знебарвленим або мати жовтуватий відтінок. Кров'яністі виділення з таких отворів, як ніс, рот і задній прохід іноді спостерігаються в термінальній стадії. У деяких жуйних тварин розвиваються підшкірні набряклі набряки, часто у вентральній частині шиї, грудної клітки та плечей, але іноді і в інших місцях включаючи геніталії. Про легеневу форму сибірки, з продуктивним кашлем і гострим перебігом, повідомлялося рідко. Шкірна форма сибірки спостерігалася у деяких раніше вакцинованих тварин під час під час спалахів цього захворювання в Канаді. Ці тварини, здавалося, не мали жодних системних ознак, але у них з'явилася різна кількість зростаючих ділянок темної, некротизованої шкіри на одній або обох сторонах тіла. Уражена шкіра з часом злущувалася, залишаючи криваві, вкриті кіркою ділянки, які спонтанно загоювались за кілька тижнів. Сибірковий мастит, клінічні ознаки якого переважно обмежувалися вим'ям, також був зареєстрований у корів під час цієї хвороби. Поява сибірки у диких травоядних тварин варіюється залежно від виду, але має тенденцію нагадувати хворобу у домашніх жуйних тварин. Наприклад, перебіг захворювання в овець, часто є блискавичним. Підозрою щодо сибірки є раптова смерть, значний набряк, шок, коліки, а також ротові/носові/кишкові кровотечі. Кров не згортається, трупне залякання не відбувається.

У коней також перебіг переважно блискавичний (2–3 доби від початку захворювання до загибелі), можуть виникати набряки в ділянці грудей, живота,

ший. Клінічні ознаки у цього виду включають гарячку, анорексію, депресію, інші ознаки сепсису, сильні коліки та в деяких випадках – криваву діарею. У деяких тварин з'являються набряки на ший, грудині, нижній частині живота та геніталіях. Набряк ший може викликати задишку. Уражені коні зазвичай гинуть протягом 3 днів, але деякі можуть померти пізніше.

Свині вважаються відносно стійким до цього збудника видом, у них переважають хронічні форми перебігу. Ураження виникають в ділянці ший, у вигляді набряків горла, заглоткових і шийних лімфатичних вузлів (за хронічних форм перебігу, їх абсцедування). Септицемія та раптова смерть іноді трапляються у цього виду тварин. Свині можуть мати труднощі з ковтанням, задишку і можуть задихнутися. Ураження кишківника може призвести до анорексії, блювань, діареї (яка може бути кривавою) або запору. Повідомлялося також про чорні некротизовані папули на шкірі та слизових оболонках. Деякі свині, хворі на сибірку одужують. Одужалі, безсимптомні тварини можуть мати активні ураження мигдаликів і шийних лімфатичних вузлів, які виявляють під час забою.

Собаки та коти загалом вважаються стійкими до збудника сибірки. Собаки, які споживали рештки трупів тварин, загинувших від сибірки, можуть страждати від сильного запалення та набряку горла, шлунка, кишечника, губ, щелеп, язика і ясен. Природно набута сибірка у собак, котів та диких м'ясоїдних зазвичай нагадує хворобу у свиней, з шлунково-кишковими та/або глотковими ознаками. Один з оглядів опублікованих випадків у собак свідчить про те, що масивний набряк голови, ший та середостіння є найпоширенішою ознакою у цього виду. Смерть зазвичай була результатом токсикозу і шоку, набряку і задухи. У собак описаний геморагічний гастрентерит. Важкий гострий гастроентерит також спостерігався у інших м'ясоїдних і всеїдних тварин. У деяких випадках м'ясоїдні тварини гинули від сибірки з незначною кількістю або без значних попередніх клінічних ознак або взагалі без них.

У птахів спостерігається надгостра (апоплектична) форма перебігу із швидкою загибеллю. Менш гострі випадки можуть проявлятися карбункульозними ураженнями на гребені або кінцівках. У більшості видів тварин за гострого перебігу спостерігають значне підвищення температури тіла, задишку, ціаноз, запори та діарею.

Вільноживучі нелюдиноподібні примати, інфіковані біоваром *B. cereus* можуть померти протягом кількох годин після появи перших клінічних ознак. Хоча останнє може вказувати на те, що клінічні ознаки у диких тварин помічають вже лише у термінальній стадії хвороби (WHO, 2008; Korniienko L.Y. et al., 2009; CFSPH, 2024).

Патолого-анатомічні зміни. У загинувших тварин ригідність здебільшого відсутня, але спленомегалія та геморагічні інфільтрати в підшкірній клітковині та під серозними оболонками тканин дозволяють запідозрити сибірку. Туша, як правило, роздута і швидко розкладається. Іноді з отворів тіла сочиться темна, смолиста кров; однак, деякі дослідники припускають, що це не є загальною ознакою і навіть якщо це відбувається, крові не може багато. Набряки можуть бути виявлені у окремих тварин, особливо навколо горла та ший.

Слід уникати розтину трупів, щоб запобігти зараженню навколишньої території спорами. Якщо розкрити тушу жуйної тварини, будуть помітні ознаки

септицемії. Кров темна, густа і не згорнута. Згустки крові також мають тенденцію виглядати желатиноподібними через аномальне згортання крові. У підшкірних тканинах можуть з'явитися набряклі кров'янисті випоти. Останні також можна виявити між скелетними м'язами та під серозними оболонками органів. Селезінка зазвичай збільшена і класично має консистенцію "ожинового джему", хоча такий вигляд спостерігається не завжди, особливо у дрібних жуйних тварин. Уражені лімфатичні вузли зазвичай набряклі та ущільнені, часто з крововиливами. Петехії та екхімози також часто зустрічаються на різних серозних поверхнях, епікарді та ендокарді. У слизовій оболонці кишечника часто виявляють крововиливи та виразки. Спостерігається перитоніт і надмірна кількість перитонеальної рідини, печінка і нирки можуть бути набряклими. Подібні внутрішні ураження можна спостерігати у коней; у решти тварин ураження можуть обмежуватися набряком і ураженнями ший та горла. Всеїдні та м'ясоїдні тварини можуть мати ураження, схожі з септицемією, але це трапляється рідше, ніж регіональне ураження глотки або шлунково-кишкового тракту. Уражені ділянки травного тракту та прилеглих тканин часто набряклі та сильно запалені, можуть містити крововиливи, виразки та некротичні ділянки. Також може спостерігатися перитоніт. У деяких зовні здорових свиней, під час забою виявляють сибіркові ураження шийних лімфатичних вузлів і мигдаликів. Лімфатичні вузли в цих випадках, як правило, збільшені і мають строкатий лососевий або цегляно-червоний колір на поверхні розрізу. Останні можуть містити невеликі сірувато-жовті некротичні вогнища. Мигдалики можуть бути вкриті дифтерійними плівками або виразками. Описаних випадків сибірки у птахів небагато. У страусів описані такі ураження, як потемніння шкіри, гіперемія і набряк дихальних шляхів, а також геморагічно-некротичні вогнища у внутрішніх органах. У окремих птахів також спостерігали геморагічний ентерит.

В спеціальній літературі є повідомлення про те, що *B. cereus* biovar *anthracis* спричинює грубі та мікроскопічні ураження, подібні до тих, що спричиняє *B. anthracis* (Hoffmaster A.R. et al., 2006; WHO, 2008; Ghosh N. et al., 2014; Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022; CFSPH, 2024).

Діагностика. Сибірку у тварин діагностують шляхом виявлення *B. anthracis* у зразку крові з туші. Кров погано згортається в уражених тварин, і зразки можна отримати, зробивши невеликий надріз вушної вени або шляхом забору крові шприцом з будь-якої доступної вени. Бактеріємія у свиней зустрічається рідко, і невеликий шматочок ураженої лімфатичної тканини для дослідження може бути відібраний для дослідження з дотриманням правил асептики. *B. anthracis* також можна виявити в тканинах, аспіратах та мазках з глотки. Мазки або зразки з носових раковин можуть бути відібрані від старих туш (>3 днів). Також можна спробувати виявити збудник з ґрунту, забрудненого термінальними виділеннями, у разі, якщо *B. anthracis* не вдається виділити з туші, що розкладається.

Діагностика легеневої та кишкової форм сибірки у людини є складнішою, проте анамнез пацієнта може дати підказку. За шкірної форми сибірки роблять мазки з везикулярного ексудату, в разі легеневої форми матеріал для мазка отримують за допомогою капілярної трубки; потім зразок направляють на мікроскопію (фарбування за Грамом, Фотом або Мак-Фадьяном) і роблять посів на культуральні середовища. Біопсію шкіри можна проводити з використанням

антибіотиків для запобігання дисемінації; зразок також може бути використаний для імуногістохімічного аналізу.

Діагноз за легеневої форми можна підтвердити мікроскопією та посівом мокротиння.

В разі підозри на кишкову форму сибірки проводять посів калу, блювотних мас, виділень з носа, рота або ануса, перитонеальної рідини та/або мезентеріальних лімфовузлів.

Бактеріємія спостерігається в більшості випадків легеневої та кишкової форм сибірки і виявляється за допомогою посіву крові. В разі менінгіту спинномозкова рідина кривава і містить значну кількість бацил *B. anthracis*, добре росте і часто утворює спори за температури 37 °C (Bauerfeind R. et al., 2015).

Проводять бактеріологічне дослідження з урахуванням біохімічних характеристик *B. anthracis*. Використовують селективні середовища: поліміксин-лізоцим-EDTA-таллоацетат (PLET) агар. На кров'яному агарі збудник формує негемолітичні колонії з неправильними межами, на рідких середовищах колонії мають вигляд перевернутої ялинки. На сироватковому агарі колонії мають вигляд голови медузи або хвоста комети. Ставлять реакцію Макфадея: поліхромне фарбування метиленовим синім (у позитивних випадках видно сині бацили з фіолетовою капсулою) (WHO, 2008; Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Збудник сибірки не має гемолітичних властивостей, і на відміну від інших представників групи *B. cereus*, він не рухливий. Хоча він не утворює капсули за аеробного вирощування *in vitro*, капсули можуть бути індуковані за допомогою спеціалізованих методів культивування (наприклад, інкубація в крові протягом декількох годин або вирощування на поживному агарі з 0,7% бікарбонату натрію за 37°C з відповідною концентрацією CO₂). В практиці ветеринарних лабораторій збудник сибірки зазвичай можна ідентифікувати за чутливістю до специфічних бактеріофагів, відомих як гамма-бактеріофаги. Більшість штамів чутливі до пеніциліну, а також мають характерне утворення “перлинного намиста” у присутності цього антибіотика. Для ідентифікації бактерій можуть бути використані молекулярні методи досліджень (ПЛР). ПЛР-аналізи, які, як правило, ґрунтуються на виявленні *pX01*, *pX01* та *pX02* плазмід, можуть допомогти діагностувати сибірку безпосередньо в діагностичних зразках. Може бути застосована петлева ізотермічна ампліфікація (LAMP). Існування патогенних штамів *B. cereus* з *pX01*- і *pX02*-подібними плазмідами (наприклад, біовар *B. cereus anthracis*) може ускладнити ідентифікацію. Генетичні методи, такі як мультилокусні аналізи зі змінною кількістю тандемних повторів (MLVA), можуть бути використані для відстеження штамів, що спричинили спалах.

Біопробу, в якій використовували зараження морських свинок, замінили молекулярними методами досліджень. Однак можливість постановки біопрови не відкидається, якщо інші діагностичні методи виявились неефективними.

Імунохроматографічний тест на сибірку (AICT) – це польовий тест, який виявляє компонент токсину сибірки в крові. Він використовується в Австралії для швидкої ідентифікації тварин, які нещодавно загинули з підозрою на сибірку.

Дослідницькі лабораторії можуть використовувати реакцію імунофлуоресценції для виявлення *B. anthracis* у крові або інших рідинах і тканинах. Проте цей метод не є загальноприйнятим для діагностики.

Шкірний тест на гіперчутливість з використанням антраксину (*Anthraxin T*) використовується в деяких країнах (наприклад, РФ), для ретроспективної діагностики сибірки.

Серологія здебільшого використовується в дослідженнях і рідко застосовується для діагностики сибірки у тварин. Опубліковані результати застосування ІФА, імуноблотингу (вестерн-блотинг) та латерального імунохроматографічного аналізу.

Використовують реакцію Асколі: це термостабільний тест на преципітацію антигену, розроблений у 1911 році. Метод старий, але він все ще використовується в кількох країнах для виявлення залишкових антигенів у тваринних тканинах. Тест не є високоспецифічним, оскільки антигени, що виявляються, спільні з такими у *Bacillus spp.*

Тест або реакція Макфадья. Це процедура фарбування мазків крові або тканин мертвих тварин. Капсульний матеріал збудника сибірки можна виявити за допомогою реакції Макфадья, яка включає фарбування поліхромним метиленовим синім. Позитивний результат характеризується наявністю синіх стрижнів на фоні фіолетово-рожевого капсульного матеріалу.

Молекулярна діагностика включає постановку полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Крім того, використовується молекулярне типування за допомогою мікрочипів ДНК, гель-електрофорез в імпульсному полі (*PFGE*), мультилокусний аналіз тандемного повторення змінного числа (*MLVA*) тощо. Застосовуються також серологічні методи діагностики. Широко використовують імуноферментний аналіз (ІФА) на мікропланшетах, вкритих протективним антигеном (*PA*) і летальним фактором (*LF*). Розроблені прямий флуоресцентний аналіз (*DFA*) і флуоресцентний резонансний аналіз із перенесенням енергії (*FRET*), які також можна використовувати у разі наявності тест-систем.

Отже, у тварин діагноз ґрунтується на виявленні капсульних форм збудника в мазках-відбитках та культуральному дослідженні. В екстрактах продуктів тваринного походження (переважно шкіри) антиген *B. anthracis* можна виявити методом термопреципітації (Асколі та Валенті), але цей тест не є високо специфічним і не використовується для дослідження зразків з навколишнього середовища.

Як уже зазначалось *B. cereus*, які спричинюють сибіркоподібне захворювання, є рухливими, хоча деякі з них не рухливі. Ізоляти *B. cereus*, включаючи біовар *B. cereus anthracis*, не чутливі до гамма-бактеріофагу (WHO, 2008; Ghosh N. et al., 2014; Bauerfeind R. et al., 2015; Żakowska D. et al., 2015; Gulseren D. et al., 2017; Kolton C.B. et al., 2017; Zimmermann F. et al., 2017; Schwarz N.G. et al., 2017; Bedi J.S. et al., 2022; CFSPH, 2024).

Диференційна діагностика. За шкірної форми сибірки в людей потрібно виключати *бешиху*, *укуси комах*, *сап*, *туляремію*; за легеневої форми сибірки виключають *хламідіоз/орнітоз*; за кишкової форми сибірки виключають *сальмонельоз*, *холеру*, *отруєння грибами*, *ртуттю* та *миш'яком*; у разі сибіркової септицемії слід виключати *церебральну малярію* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Під час диференціації *B. anthracis* від інших бацил антракоїдів враховують, що збудник сибірки має капсулу, у антракоїдів вона відсутня, збудник сибірки нерухомий, антракоїди – рухливі, на кров'яному агарі збудник сибірки не

проявляє гемолітичних властивостей, антракоїди їх проявляють, збудник сибірки розріджує желатину повільно, антракоїди – швидко, збудник сибірки чутливий до пеніциліну, антракоїди – ні, збудник сибірки чутливий до впливу γ -фага, антракоїди – не чутливі, збудник сибірки патогенний для тварин, антракоїди – ні (Bedi J.S. et al., 2022).

Специфічна профілактика. У всьому світі тваринам з профілактичною метою застосовують вакцину проти сибірки зі штаму *Sterne 34F2* (безкапсульна [*pXO1*+/*pXO2*-]). Цей препарат забезпечує імунологічний захист насамперед завдяки антитілам, які утворюються на специфічний протективний антиген (РА). У вакцинованих тварин дотримуються періоду витримки для забою на м'ясо (3–6 тижнів до забою). Молоко від щеплених корів використовують без обмежень.

Живі спорові вакцини з безкапсульних штамів *B. anthracis* були розроблені в Росії та Китаї і застосовувалися на людях і тваринах. У США та Великобританії було схвалено дві вакцини. Це протисибіркова адсорбована вакцина (АВА) та протисибіркова преципітована вакцина (АПВ). Обидві виробляються з культуральних фільтратів токсигенних штамів *B. anthracis* і обидві містять захисний антиген як основний імуноген. АВА можна вводити (і) підшкірно на 1-, 14- і 28-й день, а бустер дозу – через 6, 12 і 18 місяців; або (ii) внутрішньом'язово на 1- і 28-й день, а також через 6, 12 і 18 місяців. В обох випадках рекомендується введення бустер доз кожного року. Використання вакцин обмежене особами з високим ризиком, наприклад, це працівники лабораторій або військовослужбовці. Сучасна безклітинна вакцина для людини, така як *Biothrax*TM, нині доступна у Великобританії та США (Bedi J.S. et al., 2022).

Лікування. Лікування тварин антибіотиками може бути ефективним, якщо його розпочати на ранній стадії. Пеніциліни зазвичай застосовують для лікування сибірки у тварин, хоча можуть застосовуватися й інші препарати. Стрептоміцин із пеніциліном можна задавати для синергічної дії. Також рекомендовані тетрацикліни, але думки щодо їхньої ефективності для худоби, хворої на сибірку не однозначні. Хворим тваринам також може знадобитися підтримувальна терапія. В окремих країнах заборонено лікувати тварин, хворих на сибірку (CFSPH, 2024).

Лікування людини важливо почати із застосування пероральних антибіотиків протягом 24 годин після контакту з хворими тваринами. За шкірної форми сибірки, спричиненої чутливими до пеніциліну штамми застосовують пеніцилін G 4 млн. МО кожні 4 год внутрішньовенно (в/в) або амоксицилін 3 × 500 мг/добу перорально (п/о) протягом 7–10 днів; альтернативно – доксициклін 2 × 100 мг/добу п/о (у разі біотерористичних атак протягом 60 днів). Якщо чутливість збудника до антибіотиків невідома використовують ципрофіксацин 2 × 500 мг/добу п/о або левофіксацин 500 мг/добу в/в або п/о протягом 60 днів, або доксициклін 2 × 100 мг/добу п/о протягом 60 днів. Необхідний постільний режим, компреси, заміщення рідини та електролітів. Хірургічне втручання протипоказане. У разі легеневої та кишкової форм сибірки, септицемії та менінгіту застосовують ципрофіксацин 400 мг в/в кожні 12 год, або левофіксацин 500 мг в/в кожні 12 год, або доксициклін 100 мг в/в кожні 12 год плюс кліндаміцин 900 мг кожні 8 годин та/або рифампіцин 300 мг в/в кожні 12 годин. Необхідна інтенсивна терапія. Дітям завдають менші дози антибіотиків (Turnbull

P. et al., 2008; Bauerfeind R. et al., 2015; Bradley J.S. et al., 2014; McComb R.C., Martchenko M., 2016).

Профілактика. Епідеміологія сибірки включає зовнішнє середовище, свійську худобу, диких тварин, людину та навколишнє середовище. Цей складний кругообіг збудника робить сибірку ідеальним прикладом вирішення проблеми цього захворювання у контексті Єдиного здоров'я. Тому заходи профілактики та контролю повинні бути спрямовані на ланцюг способу передавання.

Профілактичні заходи обов'язково повинні включати: – вакцинацію худоби для формування колективного імунітету в ендемічних районах; – обмеження випасання худоби на забруднених пасовищах; – належне карантинування імпортованих тварин; – дотримання заборони на імпорт худоби з ендемічних щодо цього захворювання регіонів; – виконання законів щодо заборони забою та споживання м'яса і продуктів тваринного походження від інфікованих тварин; – постійне відстеження та знищення зараженого м'яса та продуктів тваринного походження.

Під час спалаху сибірки застосовують наступні заходи: – уникають розтину або патолого-анатомічного дослідження “підозрюваних” загинув тварин; – закупорюють отвори загинув тварин ватою, змоченою в фенолі/лізолі; – безпечно утилізують підозрілі і контаміновані туші згідно з інструкціями (труп тварин загинув від сибірки спалюють); – проводять дезінфекцію місць загибелі тварин лізолом або 3–5 % формальдегідом; – також проводять дезінфекцію забійних, переробних підприємств та торговельних точок відповідно до інструкцій.

Отже, профілактичні заходи щодо сибірки в людей повинні враховувати наступні складові: – важливе значення має швидке виявлення та підтвердження випадків лабораторними методами; – надійний нагляд і відстеження випадків має бути пріоритетним в ендемічних районах; – забезпечення належного медичного втручання під час спалахів; – реалізація просвітницьких програм для груп професійного ризику.

Потрібно проводити профілактичні заходи щодо уникнення забруднення навколишнього середовища трупами бродячих або диких тварин, брати до уваги наявність старих скотомогильників і захоронень тварин, загинув від сибірки. Тому в ендемічних регіонах, особливо в контексті екстенсивної системи тваринництва, потрібна додаткова обережність (Bedi J.S. et al., 2022; Bauerfeind R. et al., 2015).

Люди зазвичай заражаються сибіркою від інфікованих тварин або їхніх тканин. Ветеринарний нагляд за забоєм тварин діє як додатковий запобіжний захід. У деяких випадках можуть бути введені торгові обмеження на певні продукти тваринного походження з країн, де сибірка поширена і неконтрольована. Покращення стандартів промисловості зменшило професійний ризик для людей, які працюють зі шкурами, вовною, кістковим борошном та іншими продуктами тваринного походження. Однак, низькі рівні забруднення збудником все ще існують навіть у тих районах, де сибірка не є ендемічною. Використання масок для обличчя, схоже, значно зменшує ризик зараження серед людей, які обробляють заражену вовну та козячу шерсть. У лабораторіях виконують належні практики безпеки, включаючи використання шаф біологічної

безпеки. Ветеринари повинні використовувати захисний одяг під час огляду хворих тварин. Вони також повинні уникати розтину тварин щодо яких є підозра у попередньому захворюванні на сибірку. Вакцини доступні для людей з високим ризиком зараження. Постконтактна антибіотикопрофілактика триває щонайменше 60 днів, і вакцинація рекомендується людям які зазнали впливу аерозолів спор збудника. Людей зазвичай можна вакцинувати під час прийому антибіотиків, оскільки більшість країн використовують лише інактивовані вакцини проти сибірки. Проте, в деяких країнах все ще можуть використовувати живі вакцини, які не можна використовувати одночасно з антибіотиками. Постконтактна антибіотикопрофілактика, протягом коротшого періоду, також може знадобитися людям, які їли заражене м'ясо. Її зазвичай не рекомендують застосовувати після шкірного контакту; однак, будь-які відкриті ділянки тіла слід негайно промити, а за шкірою слід спостерігати для виявлення ранніх ознак інфекції. Шкірні сибіркові ураження повинні ретельно закриватись і ізолюватись до тих пір, поки від початку застосування антибіотиків не пройде 24–48 годин (WHO, 2008; CFSPH, 2024).

Отже, найважливішим профілактичним заходом для профілактики сибірки в людей є контроль цього захворювання у тварин. Останнє включає раннє розпізнавання інфекції *B. anthracis* з подальшою ізоляцією, закриттям стаєнь або цілих ферм на карнтин, спалюванням загиблих тварин, лікуванням інфікованих тварин і тварин з підозрою на інфекцію, вилученням продуктів тваринного походження і дезінфекцією підозрілих предметів 10% водним розчином гіпохлориту натрію, лугами або іншими дезінфікуючими засобами з подальшою обробкою хлором, оксидом етилену, пароподібним перекисом водню або газоплазовими установками (*Abtox* або *Sterrad*). Спори гинуть під впливом 60 Кобальту (від 20 до 30 кГр). У разі контакту зі спорами необхідна пероральна профілактика ципрофіксаціном (2×500 мг/добу) або доксицикліном (2×100 мг/добу) протягом 10 днів, в разі біотерористичних атак (з передбачуваним контактом зі спорами) протягом 60 днів. Інший протокол передбачає поєднання негайної вакцинації з антибіотикотерапією протягом 6 тижнів. Для роботи з *B. anthracis* або потенційно зараженими особинами, слід дотримуватися практик 3 рівня біобезпеки (BSL) (Turnbull P. et al., 2008; Bauerfeind R. et al., 2015).

СТАФІЛОКОКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Нині зростає кількість повідомлень про зоонозні інфекції людей спричиненими стафілококами.

Характеристика збудників. Рід *Staphylococcus* (стафілокок, що в перекладі з грецької означає “виноградне гроно”) складається з декількох видів та підвидів. Серед них бактерія *S. aureus* вважається одним з найпоширеніших харчових патогенів у всьому світі і переважно асоціюється зі стафілококовими харчовими отруєннями (Beyene T. et al., 2017).

Це грампозитивний, нерухомий, каталазопозитивний, факультативний анаеробний кок, який під час мікроскопічного дослідження виявляється парами, короткими ланцюжками або скупченими у “виноградні грона” сонмища. *S. aureus* є умовно-патогенним мікроорганізмом, який може спричинювати численні інфекційні захворювання різного ступеня тяжкості як у людей, так і у тварин.

Патоген привернув увагу громадськості через високу смертність, пов’язану з появою таких резистентних штамів як метицилін-резистентний золотистий стафілокок (*MRSA*), про який вперше було повідомлено у 1960-х роках, а нині останній вважається поширеним внутрішньолікарняним патогеном. Крім того, поява *MRSA* у домашніх тварин і можливість перехресного зараження людини викликають серйозне занепокоєння через його зоонозний потенціал (Craft K.M. et al., 2019).

Золотистий стафілокок є одним з найбільш стійких серед неспоротвірних патогенів людини. Збудник може рости в широкому діапазоні температур (7–47,8°C, з оптимумом для росту 30–37°C), *pH* (4,2–9,3, з оптимумом 7,0–7,5) та концентрації хлориду натрію (до 15% *NaCl*). Особливістю організму є його здатність рости за рівня активності води (*aw*) до 0,83 (оптимальний ріст відбувається за *aw* >0,99). Ці характеристики дозволяють бактерії виживати в різноманітних харчових продуктах, переважно тваринного походження (Kadariya J. et al., 2014). Збудник має різноманітні фактори вірулентності, які окремо та в поєднанні, можуть призвести до тяжкого перебігу інфекції. Позаклітинні активні речовини, які сприяють патогенності, включають коагулазу, гемолізину, нуклеазу, кислу фосфатазу, ліпазу, протеазу, фібринолізин, ентеротоксини та токсини токсичного шокowego синдрому (*FDA*, 2012).

Декілька видів *S. aureus* (включаючи як коагулазопозитивні, так і коагулаzoneгативні штами) можуть виробляти термостабільні ентеротоксини, які спричинюють гастроентерит у людини. Ці токсини стійкі до протеолітичних ферментів, таких як трипсин і пепсин, що дозволяє їм проникати неушкодженими через травний тракт (Argudín M.Á. et al., 2010). Описано близько 26 стафілококових ентеротоксинів (*SE*) та ентеротоксиноподібних типів, серед яких класичні типи включають *SEA*, *SEB*, *SEC* (з *SEC1*, *SEC2*, *SEC3*, *SEC ovine* та *SEC bovine*), *SED* та *SEE*, й вони здебільшого причетні до спалахів харчових захворювань (Argudín M.Á. et al., 2010).

Найбільш важливими зоонозними стафілококами є коагулазопозитивні *S. aureus* і *S. pseudintermedius*. Зоонозне значення *S. intermedius* і *S. delphini* до кінця не було зрозумілим, оскільки попередні дослідження не відокремлювали види *S. intermedius*, *S. pseudintermedius* і *S. delphini*, які можна з упевненістю розділити лише за допомогою молекулярних методів.

Лише кілька років тому вважалося, що слизові людей та тварин колонізовані або інфіковані певними еко/біоварами *S. aureus*. Молекулярно-генетичний аналіз, проведений з метою вирішення проблем із стійкими до метициліну штамами *S. aureus* (MRSA), підтвердив, що існують такі адаптовані типи збудника, які рідко долають видовий бар'єр. Однак деякі типи виявляються у людей і тварин (коней, собак, котів, черепах, кажанів, свиней, папуг), і вони можуть легко передаватися один одному.

Помітним серед таких типів збудника є клональний кластер CC/ST 398, який зустрічається в багатьох країнах і пов'язаний, перш за все, зі свинями, телятами та домашньою птицею, але також здебільшого його ізолюють від людей. І навпаки, певні типи *S. aureus* людини, такі як MRSA-ST1 і ST22, можуть передаватися тваринам, які, ймовірно, й є джерелами інфекції для людини. Молекулярні механізми різних адаптивних “екovarів” *S. aureus* досліджуються в кількох лабораторіях. Здається, важливу роль відіграє змінна присутність певних факторів вірулентності *S. aureus*, які можуть різною мірою впливати на господарів. Серед цих факторів – лейкоцидин Пантона-Валентина, протеїн A та варіанти рецептора гемоглобіну (детермінанта поверхні заліза, *IsdB*), які необхідні стафілококам для поглинання заліза. Згідно з останніми дослідженнями, коагулазонегативні умовно-патогенні види *S. haemolyticus* і *S. sciuri* також можуть бути зоонозними збудниками. *S. aureus* широко поширений і тимчасово або постійно колонізує шкіру та слизові оболонки багатьох ссавців, птахів і рептилій. Найважливішим місцем колонізації у людини є ніздрі. *S. pseudintermedius* (раніше ідентифікований як *S. intermedius*) виявляється переважно у собак і котів. Група *S. intermedius* також виявляється у лисиць, тхорів, коней, ослів, дельфінів і голубів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Золотистий стафілокок повсюдно поширений у навколишньому середовищі та має широкий спектр господарів, включаючи людину, сільськогосподарських тварин та птахів (Beuene T. et al., 2017). Збудник присутній у носових шляхах, горлі та шкірі 50% або більше здорових людей (FDA, 2012). Таким чином, забруднення харчових продуктів *S. aureus* може відбуватися безпосередньо від інфікованих тварин, з яких виробляють харчові продукти, крім того, контамінація може бути наслідком недотримання гігієнічних протоколів під час переробки харчових продуктів, роздрібної торгівлі та зберігання харчових продуктів або внаслідок пережесного забруднення у споживача через недотримання правил гігієни. Деякі продукти харчування тваринного походження, включаючи молоко та молочні продукти, м'ясо, птицю та яйця, є факторами передачі, які часто асоціюються зі стафілококовими спалахами харчових отруєнь (Argudín M.Á. et al., 2010). Золотистий стафілокок є частим колонізатором людської популяції та одним з найпоширеніших опортуністичних бактеріальних патогенів людини, що спричиняє значну захворюваність та смертність у всьому світі (Lowy F.D., 1998). Будь-який клініцист, особливо той, що працює в галузі інфекційних захворювань, підтвердить частоту, складність і потенційну катастрофічність інвазивних інфекцій, спричинених цим патогеном. Хоча в глобальному масштабі колонізація людини та інфікування *S. aureus* знаходяться на першому плані, цей збудник має довгу еволюційну історію як опортуністичний патоген з численними

господарями. *S. aureus* колонізує приблизно 20–30% людей, персистуючи на слизових носа (Wertheim H.F. et al., 2005) і часто в інших місцях, таких як шкіра, горло, пахвові западини, пах і кишечник (Williams R.E., 1963). Взаємодія між потенційним патогеном і мікробіотою господаря досліджується все глибше, висвітлюючи роль інших комменсалів у формуванні колонізації *S. aureus* (Krismer V. et al., 2017). Колонізація нешкідлива, але є фактором ризику розвитку подальших інфекцій (часто спричинених колонізуючим штамом (Clarridge J.E. et al., 2013). Останні можуть варіювати від легких інфекцій шкіри та м'яких тканин до серйозних інвазивних інфекцій, включаючи остеомієліт і септичний артрит, бактеріємію або сепсис, пневмонію та ендокардит (Lowy F.D., 1998). Інфекції, спричинені *S. aureus*, можуть бути гострими, рецидивними або хронічними та персистувальними (Raineri E.J. et al., 2022).

Широта механізмів уникнення імунітету у *S. aureus* відображає довготривалий характер взаємодії бактерії з людиною, що характеризується персистувальною колонізацією та періодичними інвазивними інфекціями. *S. aureus* продукує широкий спектр факторів вірулентності та уникнення імунітету, які перешкоджають імунній відповіді людини. Нейтрофіли є основним захистом від стафілококових інфекцій. Стафілококові фактори, які порушують адаптивні реакції В-клітин і Т-клітин та знижують захисний імунітет, добре описані. Також домінують фактори, що підривають вроджену імунну відповідь, такі як пригнічення хемотаксису та кілінг нейтрофілів, пригнічення активації комплементу та фагоцитозу, кілінг клітин господаря та аглютинація стафілококів (Thammavongsa V. et al., 2015; Spaan A.N. et al., 2017; Raineri E.J. et al., 2022; Howden B.P. et al., 2023).

Зоонозні стафілококові інфекції також виникають, коли бактерії потрапляють у рани на шкірі, наприклад, під час роботи з тканинами чи кістками тварин, або через укуси чи подряпини, спричинені контактом із колонізованими чи інфікованими тваринами. Також можливе інфікування людей після їх контактів з гнійними інфекціями у тварин. У зоні особливого ризику люди, які утримують або доглядають за тваринами, фахівці ветеринарної медицини, м'ясники та ті, хто часто контактує з сирим м'ясом (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Бактерії можуть спричинювати різні захворювання, починаючи від шкірних уражень і закінчуючи серйозними інфекціями такими як сепсис, некротичний фасцит, ендокардит, некротична пневмонія та токсичний шок або синдром токсичного шоку (FDA, 2012). Крім того, MRSA асоціюється з тяжкими внутрішньолікарняними інфекціями, які можуть призводити до потенційно небезпечних для життя станів (Craft K.M. et al., 2019). Спалахи харчових отруєнь здебільшого пов'язані з вживанням продуктів харчування, забруднених ентеротоксигенними *S. aureus* або вживанням готового ентеротоксину (тобто інтоксикацією). Збудник може бути знищений звичайною термічною обробкою, але руйнування життєздатних клітин теплом не знищує біологічну активність готових стафілококових ентеротоксинів. Інтоксикаційна доза стафілококових ентеротоксинів становить менше 1,0 мкг і зазвичай цей рівень токсину досягається, коли *S. aureus* перевищує 100 000 організмів/г у харчових продуктах. Цей рівень свідчить про антисанітарні умови, за яких продукт може бути шкідливим для здоров'я (FDA, 2012). Більше того,

стафілококові ентеротоксини можуть діяти як суперантигени, які можуть стимулювати напрацювання значних популяцій *T*-клітин (приблизно 20–30%), що призводить до вироблення цитокінів (Pinchuk I.V. et al., 2010).

Ентеротоксини стимулюють блювальний центр ЦНС і пригнічують всмоктування води та натрію в тонкому кишечнику. Вони відповідальні за симптоми гострого гастроентериту.

Захворювання має короткий інкубаційний період, а клінічні ознаки з'являються протягом 2–4 годин після споживання їжі. Хвороба характеризується нудотою, блюваннями, остудою, головним болем і спазмами в животі з діареєю або без неї і, як правило, без гарячки. Іноді трапляються тяжкі наслідки у сприйнятливих осіб, таких як діти, особи з ослабленим імунітетом та люди похилого віку (FDA, 2012; Argudín M.Á. et al., 2010).

Якщо стафілококи потрапляють у механічні рани, першим кроком є колонізація. Інфекції виникають лише в разі травм шкіри або слизових оболонок, наприклад, внаслідок нещасних випадків, хірургічних операцій або під час катетеризації.

Спектр імовірних зоонозних стафілококових інфекцій широкий. Імунокомпетентні господарі реагують місцевими запаленнями, такими як імпетиго, фолікуліт, целюліт, абсцеси, фурункули/карбункули або генералізована піодермія. Якщо інфекція поширюється, може виникати бактеріємія, пневмонія, остеомієліт, синусит, мастоїдит, отит, ендокардит та абсцес мозку.

У тварин *S. aureus* спричинює інфекції, подібні до людських, тобто гнійні або іноді гранулематозні запалення шкіри та слизових оболонок. Часто виявляють мастит (у великої рогатої худоби, овець і кіз), зовнішній отит, синусит, артрит, запалення анальної залози (у собак), остеомієліт, пневмонію, септицемію.

S. pseudintermedius є опортуністичним збудником і одним із переважних збудників гнійних шкірних інфекцій, зовнішніх отитів, ранових інфекцій, абсцесів, піометри та маститів у собак і котів. Цей збудник також переважно спричинює піодермії у собак (Bauerfeind R. et al., 2015). Носове носійство *Staphylococcus intermedius* (майже напевно *S. pseudintermedius* до його перейменування) було зареєстровано серед людей, які контактували з собаками (Harvey R.G. et al., 1994), *Staphylococcus pseudintermedius* був вперше описаний як новий вид групи *Staphylococcus intermedius* (SIG) у 2005 році (Devriese L.A. et al., 2005). Три інші коагулазопозитивні стафілококи, *S. delphini*, *S. intermedius*, *S. cornubiensis* та один коагулазонегативний штам, *S. ursi*, також є членами SIG (Carroll K.C. et al., 2021). *S. pseudintermedius*, і особливо штамми з численною лікарською стійкістю (MDR), визнані збудниками шкірних інфекцій, таких як собача піодермія та інфекції хірургічних ран, особливо у собак (van Duijkeren E. et al., 2011; Rubin J.E., Chirino-Trejo M., 2011; Somayaji R. et al., 2016). *S. pseudintermedius* також був ізольований у котів та коней (van Duijkeren E. et al., 2011), але він не настільки поширений, як у собак, де ним колонізовано до 77–90% здорових тварин (Perreten V. et al., 2010; Rubin J.E., Chirino-Trejo M., 2011). Окрім того, *S. pseudintermedius* є нормальним коменсалом собак, він також відомий своїм складним опортуністичним потенціалом, особливо у господарів з ослабленим імунітетом. Крім того, *S. pseudintermedius* був причетний до різних випадків колонізації людини та інфекцій, які виникали переважно через тісний

контакт між собаками-компаньйонами та людьми (Chuang C.Y. et al., 2010; Stegmann R. et al., 2010; Blondeau L.D. et al., 2020; Small C. et al., 2021; Asleh M. et al., 2022). *S. pseudintermedius* почав привертати увагу в останні роки з появою метицилін-резистентного *S. pseudintermedius* (MRSP), який є стійким до похідних бета-лактамів та інших небета-лактамних антимікробних препаратів (Moses I.B. et al., 2023).

Діагностика. Етіологічний діагноз ставиться за допомогою мікроскопії та посівів гною, ексудату, виділень, крові або матеріалу з органів. Діагностика виду включає колоніальну морфологію та пігментацію, толерантність до *NaCl*, певні фактори, пов'язані з вірулентністю (гемолізін, коагулаза, фактор злипання, термонуклеаза), біохімічні реакції та чутливість до новобіоцину.

Широко використовуваним критерієм ідентифікації патогенних стафілококів є їхня здатність виробляти коагулазу. Пігментація золотистих колоній, продукування коагулази, ферментація маніту і трегалози та продукування термостабільної термонуклеази відрізняють *S. aureus* від інших видів стафілококів. Найпоширенішими середовищами, що використовуються для виділення стафілококів, є манітно-сольовий агар і агар Берда-Паркера.

Молекулярні методи досліджень (наприклад, ПЛР у реальному часі й кількісна ПЛР) та імунологічні методи (ІФА, тест аглютинації, гель-дифузійна аглютинація, гель-дифузія, флуоресцентний імуноферментний аналіз тощо) є швидкими інструментами для виявлення контамінації *S. aureus*. Для епідеміологічних досліджень використовувалися такі методи типування, як гель-електрофорез в імпульсному полі (PFGE) макрорестрикційних фрагментів *SmaI*, мультилокусне типування послідовності (MLTS), мультилокусний ферментний електрофорез (MLEE), *SCCec* і спа-типсування (FDA, 2012; Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Необхідно виключати вплив агентів, що спричиняють подібні інфекції (*стрептококи, пастерели, псевдомонади*) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Оскільки у стафілококів часто зустрічається численна резистентність до антибіотиків, антибіотикограма перед початком терапії є обов'язковою. У разі виявлення рідкісних бета-лактамазанегативних штамів краще лікувати тварин бензилпеніциліном (ізоксазолілпеніциліном). Якщо є алергія на пеніцилін або якщо збудником інфекції є MRSA, показані ванкоміцин, лінезолід або даптоміцин (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Контакт з тваринами або догляд за ними включає звичайні запобіжні заходи, у деяких випадках навіть використання рукавичок. Рани від укусів і подряпин необхідно очищати й дезінфікувати (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика стафілококової інфекції та/або інтоксикації вимагає стратегій, спрямованих на переривання різних ланцюгів передачі інфекції. У минулому багато спалахів були пов'язані з продуктами харчування, які потребують обробки або приготування, та/або не зберігаються за належної температури в холодильнику (40°F або 4,4°C), а також з продуктами харчування, що потребують температури (40°F або нижче). Якщо їжа зберігається за кімнатної температури протягом тривалого часу, організм може виробляти свій токсин, розмножуючись у харчових продуктах. Тому уникнення зловживання часом і температурою під час

зберігання харчових продуктів з високим ризиком вмісту *S. aureus* має важливе значення для запобігання розмноженню бактерії та подальшого вироблення ентеротоксину.

Профілактика повинна включати також ретельне приготування їжі та запобігання забрудненню і перехресному зараженню. Поінформованість населення щодо гігієнічного поводження з продуктами харчування тваринного походження, дезінфекції обладнання та поверхонь, правильного приготування їжі, обладнання та поверхонь, правильного приготування та зберігання їжі тощо.

Профілактичні системи, такі як аналіз ризиків та критичні контрольні точки (*HACCP*), належна виробнича практика (*GMP*) та належна гігієнічна практика (*GHP*) повинні бути впроваджені закладами харчування (Bedi J.S. et al., 2022).

СТРЕПТОКОКОВІ ІНФЕКЦІЇ

Патогенні представники роду *Streptococcus* спричиняють легкі та важкі бактеріальні захворювання в людей і тварин. Ці організми зазвичай колонізують одну або кілька систем організму, є коменсалами й можуть спричинювати опортуністичні інфекції у своїх господарів. Однак вони не є повністю специфічними для господаря, і деякі стрептококи, асоційовані з тваринами, можуть виявлятися і у людей. Багато випадків зоонозів є спорадичними, але такі збудники як *S. equi subsp. zooepidemicus* або асоційований з рибами штам *S. agalactiae* можуть спричинювати спалахи. *S. suis*, носіями якого переважно є свині, може спричинювати стрептококові менінгіти, септицемії, синдром токсичного шоку в людини, що багаторазово зафіксовано в деяких країнах Азії. Стрептококи, резервуарами яких є переважно люди (*S. pyogenes* або *S. pneumoniae*), іноді також можуть передаватися тваринам. Ці, так звані, “зворотні зоонози” можуть спричинювати захворювання людини, якщо інфікована тварина, наприклад, корова хвора на субклінічний мастит з колонізацією *S. pyogenes*, й передаються людям у зворотному напрямі. Іноді їх присутність у тварини може перешкоджати зусиллям контролю, спрямованим на захист людей. Описані випадки рецидивного стрептококового фарингіту в людей, спричиненого *S. pyogenes*, коли собака господаря був безсимптомним його носієм. В таких випадках тварин потрібно лікувати одночасно з людьми (CFSPH, 2020).

Характеристика збудників. Збудники грампозитивні, яйцеподібні або рідше округлі бактерії зі схильністю до утворення ланцюжків. Видова диференціація в медичних/ветеринарних лабораторіях ґрунтується на біохімічних і гемолітичних властивостях, а також на антигенних полісахаридах клітинної стінки, які є основою для типування серогруп за Ленсфілдом.

Таксономія та номенклатура стрептококів змінилися за останні роки завдяки хемотаксономічним аналізам, ДНК-ДНК гібридизації та секвенуванню генів 16 S рРНК. Відповідно, рід *Streptococcus* можна розділити на кілька груп: гнійні (включаючи групи A, C і G за Ленсфілдом), *mutans* (*S. hyovaginalis*), *mitis* (*S. sanguinis* і *S. pneumoniae*), групи *salivarius*, *anginosus* і *bovis* з окремими видами (Bauerfeind R. et al., 2015). У клінічних лабораторіях про виявлення ізоляту повідомляють лише на рівні групи, наприклад, стрептокок групи C, без визначення його виду. Багато гострих стрептококових захворювань спричиняються бета-гемолітичними стрептококами, які повністю лізують еритроцити, що оточують колонію. Альфагемолітичні збудники спричиняють частковий гемоліз, пов'язаний з зниженням гемоглобіну еритроцитів (“позеленення”). Третя група збудників не гемолітична, її представників називають збудниками з проявом гамма-гемолізу. Однак відмінності між альфа-гемолізом і гамма-гемолізом незначні, тому обидві групи часто називають не бета-гемолітичними.

Класифікація за Ленсфілдом ґрунтується на серологічній ідентифікації антигенів клітинної стінки, а стрептококів групи B на характеристиці капсульних антигенів. 20 серогруп Ленсфілда позначаються літерами від A до H і від K до V. Деякі види *Streptococcus* не мають традиційних антигенів групи Ленсфілда. Кожна група Ленсфілда може містити більше ніж один вид стрептококів, а представники деяких видів можуть належати до більш ніж однієї групи

Ленсфілда. Однак іноді переважає один патогенний вид у групі Ленсфілда, яка стає майже синонімічною цьому збуднику. Наприклад, *S. pyogenes* є, безумовно, найпоширенішим бета-гемолітичним збудником групи *A* стрептококу людини, і позначення “стрептокок групи *A*” зазвичай вказує саме на цей організм. Подібним чином позначення стрептокок групи *B* часто використовується як синонім *S. agalactiae* у людей або тварин, хоча є менш значні бета-гемолітичні стрептококи групи *B*, наприклад *S. troglodytidis* (CFSPH, 2020).

Більшість стрептококових захворювань у людей спричинені адаптованими до людини видами, такими як *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* або адаптованим до організму людини штамом *S. agalactiae*. Станом на 2020 рік зоонозні стрептококи, описані у людей, включають *S. canis* (група Ленсфілда *G*; бета-гемолітичний), *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* (група *Lancefield C і L*; альфа-гемолітичний, бета-гемолітичний або негемолітичний), *S. equi subsp. zooepidemicus* (група Ленсфілда *C*; бета-гемолітичний), *S. halichoeri* (група Ленсфілда *B*; негемолітичний), *S. iniae* (без антигенів групи Ленсфілда; бета-гемолітичний), *S. suis* (пов’язаний з групою *D* за Лансфілдом; не є бета-гемолітичним) і деякі пов’язані з тваринами генотипи *S. agalactiae* (група Ленсфілда *B*; переважно бета-гемолітичні). Деякі інші стрептококи також прийнято вважати зоонозними, наприклад, *S. porcinus*, адаптований до тварин *S. gallolyticus subsp. gallolyticus*). Можливо, група тваринних стрептококів з зоонозними характеристиками значно ширша й вони можуть заразити людей за певних обставин.

Нині *S. suis* має щонайменше 35 серотипів. Обмежена кількість серотипів, такі як 2, 3, 7 і 9, спричиняють більшість хвороб у свиней. Серотип 2 здебільшого виявляється у людей, але інші збудники, включаючи серотипи 5 і 14, також можуть бути ізолювані. Деякі генетично відмінні ізоляти *S. suis*, згадувані як *S. suis*-подібні мають нові назви – *S. orisratti*, *S. parasuis*, *S. ruminantium*.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Доведений факт, що окремі стрептококи зберігаються в організмі людини, включно з *S. pyogenes* та *S. pneumoniae*. Адаптовані до людини генотипи *S. agalactiae*, виділяються зрідка від безсимптомних або хворих тварин. Такі збудники спричиняють зворотні зоонози. Від тварин вони можуть потрапляти до організму людини, а іноді можуть поширюватися між тваринами (CFSPH, 2020).

Збудники, носіями яких є домашні тварини – *S. canis*, *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae*, *S. equi subsp. zooepidemicus*, *S. suis*, *S. agalactiae* є доволі поширені і, ймовірно, існують там, де мешкають їх звичайні господарі. Серотипи *S. suis* мають антигенні й патогенні відмінності залежно від регіону, відповідно рівні захворюваності серед свиней і людини різні. *S. iniae* нині часто виявляють в Північній Америці, країнах Карибського басейну, частині Азії (наприклад, Японії, Китаї, Сінгапурі, Тайвані), Австралії та Близькому Сході. *S. halichoeri* виявляли в деяких країнах Європи, Південній Кореї. *S. agalactiae* ST283 виявляється в країнах Азії. Нещодавно збудник було виявлено у риб, які вирощувались у ставках в Південній Америці.

Представники роду *Streptococcus* іноді виступають як первинні збудники, але здебільшого вони є частиною нормальної флори тварин і людини, як правило, верхніх дихальних шляхів, сечостатевої системи або інших слизових оболонок, молочної залози або шкіри. Ці збудники іноді призводять до виникнення

опортуністичних інфекцій в носіїв, але їх передача між господарями не обов'язково призводить до виникнення захворювання. Стрептококи часто передаються під час близького безпосереднього контакту, але аерозолі іноді можуть відігравати певну роль, і деякі з останніх були виявлені в недоварених продуктах зі свинини (наприклад, *S. suis*, *S. equi subsp. zooepidemicus*), конини (*S. equi subsp. zooepidemicus*), риби (*S. agalactiae* ST283, *S. halichoeri*) або непастеризованих молочних продуктів (*S. equi subsp. zooepidemicus* тощо). *C. iniae* часто спричинює зараження людини через садна на шкірі та проколи шкіри під час чищення риби. Як збудник поширюється між рибами недостатньо зрозуміло; однак останні можуть бути інфіковані перорально. Збудник, який потрапляє до організму людини через рани може поширюватися у внутрішні органи. На будь-яких факторах передачі стрептококи можуть зберігатися в навколишньому середовищі від кількох днів до кількох місяців, особливо в органічних матеріалах у вологих, прохолодних умовах.

Стрептококи переносяться безсимптомно в значній кількості здорових тварин і, як правило, спричинюють опортуністичні (секундарні) інфекції. Однак деякі збудники за певних факторів впливу на організм тварин можуть діяти як первинні патогени. Це *S. equi subsp. zooepidemicus*, пов'язаний з геморагічною пневмонією у собак (хвороба має високі показники летальності); генотип ST209 цього збудника спричинив епізоотію (епідемію) респіраторної хвороби коней в Ісландії у 2010 році (було уражено приблизно 77 000 тварин, однак смертність виявилась незначною); і, ймовірно, цей збудник спричинив спалахи серед свиней у Китаї та Індонезії в 1975 р. і 1994 р. відповідно. Здебільшого спалахи (фіксують також і спорадичні випадки) геморагічної пневмонії у собак реєструються в розплідниках. Рівень захворюваності та смертності майже завжди залежить від синдрому.

S. canis може спричинювати значну смертність у новонароджених кошенят, коли він вперше потрапляє в розплідник, але зазвичай цей показник знижується до менше 5% протягом року, якщо у кішок відсутня імуносупресія. Переважно уражуються котенята від молодих маток. Смертність в цьому разі становить 30–50%. Реєструють також спалахи менінгоенцефаліту серед риби, що вирощується у штучних водоймах. Спалахи спричинені *S. agalactiae* призводили до загибелі 42% кролів в кролівничих господарствах Китаю.

Спалахи спричинені *S. suis* виникають здебільшого у великих стадах свиней (порушення окремих факторів пов'язаних з утриманням і санітарією; основними факторами є стрес, погана вентиляція, перенаселеність; на прояв захворювання також впливає вік свиней). Новонароджені поросята можуть заразитися цим збудником під час пологів або від свиноматки незабаром після народження, але більшість інфекцій поширюється між відлученими поросятами, часто безсимптомними носіями, що призводить до колонізації до 60–100% в цій віковій групі. Ураженими можуть бути близько 2–15% поголів'я в стаді, але супутні захворювання або несвоєчасне лікування можуть призвести до підвищення захворюваності, іноді > 50%. Смертність зазвичай становить близько 5%, але може досягати 20% (CFSPH, 2020).

Зоонозні види стрептококів, які спричинюють хвороби у людини виявляються нечасто, однак дослідники зазначають, що багато інфекцій можуть

бути недодіагностованими. Більшість інфекцій є спорадичними, але спалахи можуть виникнути після контакту з зараженими тваринами або контамінованою їжею (CFSPH, 2020).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період в людини залежить від форми перебігу захворювання. Багато інфекцій виникають у межах кількох днів, і стрептококовий токсичний шокоподібний синдром може з'явитися й призводити до летальних наслідків протягом кількох годин (CFSPH, 2020).

Streptococcus spp. може спричинювати багато різних захворювань в людей, включаючи інфекції шкіри та м'яких тканин (наприклад, абсцеси, целюліт, піодермії); стрептококовий фарингіт, пневмонію та інші респіраторні захворювання; септичний артрит, остеомієліт, ендокардит, менінгіт та інші локалізовані інфекції внутрішніх органів; септицемії і стрептококовий токсичний шокоподібний синдром. Наслідки стрептококозу можуть включати аутоімунні явища, особливо постстрептококовий гломерулонефрит. Зоонозні стрептококози зазвичай спричинюють ті самі синдроми як і збудники, які зберігаються в організмі людини. *S. equi subsp. zooepidemicus*, зокрема, виділено за широкого спектру захворювань від легких до важких, від шкірних інфекцій до синдрому токсичного шоку і постстрептококового гломерулонефриту. Спалахи харчового походження, спричинені *S. equi subsp. zooepidemicus* або *S. agalactiae* ST283 можуть призводити до серйозних уражень, таких як пневмонія, менінгіт, ендокардит, септичний артрит і гострий нефрит. *S. canis* і *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* також спричинюють різні синдроми. Однак здебільшого *S. iniae* виявляють за локалізованих уражень (целюліт, остеомієліт, септичний артрит, ендокардит, менінгіт та інші синдроми). *S. halichoeri* може спричинювати інфекції шкіри та м'яких тканин, синусити, сепсис. *S. suis* частково асоціюється з менінгітом. Неврологічні ознаки часто з'являються після початкового транзиторного захворювання, вони нагадують перебіг грипу і можуть включати сильний головний біль, запаморочення, атаксії, ригідність ший та, в деяких випадках, психічні зміни. Деякі пацієнти також мали висипання, екхімози, міалгії або біль у суглобах. Після одужання в окремих людей поширеними були втрата слуху (різного ступеня), артрити, вертиго та ендокальміт. *S. suis* також може спричинювати інші захворювання у людей, зокрема ендокальміти, пневмонії, септицемію, ураження очей, перитоніти і стрептококовий токсичний шокоподібний синдром. Останній характеризується гарячкою (за раптового підвищення температури), супроводжується еритематозними блідими висипаннями на кінцівках, гіпотонією, діареєю, петехіями, екхімозами та поліорганною дисфункцією та може закінчуватись смертю протягом кількох годин після появи клінічних ознак (CFSPH, 2020).

Патолого-анатомічні ураження за стрептококозів залежать від синдрому й можуть включати абсцеси, целюліт або ураження шкіри. Спостерігають також ознаки артрити, остеомієліту, ендокальміту, маститу, запалення нижніх дихальних шляхів, пневмонії, плевриту, ентериту, септицемії та інших станів. Аборти зазвичай пов'язані з плацентитом. Геморагічна пневмонія та тяжкий плевральний випіт, часто з кров'яною піною в носовій порожнині та дихальних шляхах, є основними ураженнями у собак за геморагічної пневмонії спричиненої *S. equi subsp. zooepidemicus*. У риб, заражених *S. iniae* виникає внутрішньочерепний

набряк і тяжкий геморагічний панофтальміт. В окремих риб виявляли перитоніт, асцит і розсіяні крововиливи або петехії в порожнині тіла і навколо анальної зони. Під час забою на м'ясо в інфікованих *S. suis* тварин виявляють плямисту еритему шкіри, лімфаденопатію, збільшення селезінки, артрит із наявністю прозорої або каламутної рідини, а в окремих випадках фібринозний полісерозит. В мозку за менінгіту виявляють застійні явища, набряки тощо. Легені можуть мати ознаки фібринозно-гнійної або інтерстиціальної бронхопневмонії (CFSPH, 2020).

Діагноз на стрептококоз підтверджується шляхом виявлення грампозитивних коків (парами або ланцюжками) в зафарбованих мазках з уражених тканин, ексудату, крові або спинномозкової рідини (ліквор). Стрептококовий токсичний шокоподібний синдром зазвичай визначається за клінічними ознаками й підтверджується виділенням бактерій.

Остаточний діагноз зазвичай ставлять за наявності позитивного результату культивування бактерій. Стрептококи можна визначити за морфологією їх колоній, прояву гемолізу на кров'яному агарі, біохімічних і серологічних досліджень. Зазвичай їх диференціюють від *стафілококів* із застосуванням каталазної проби (стрептококи каталазонегативні); однак *S. halichoeri* може формувати слабку каталазопозитивність навіть на середовищах без додавання крові. У клінічних лабораторіях, стрептококи часто визначаються як такі, що належать до групи Ленсфілда. Можна використовувати традиційні серологічні дослідження, а також молекулярні методи (ПЛР). Поширені бета-гемолітичні стрептококи легко ідентифікуються в групі Ленсфілда за фенотипними тестами, але окремі види може бути важко розпізнати й їх необгрунтовано плутають з іншими збудниками. Ідентифікувати небетагемолітичні стрептококи, як правило, складніше.

ПЛР-тести для ідентифікації збудника розроблені щодо *S. equi subsp. zooepidemicus*, *S. canis*, *S. suis*, *S. dysgalactiae* та *S. iniae*. Але масово, нажаль, вони не використовуються. Розроблений комерційний імуофлюоресцентний тест для риб для виявлення *S. iniae* (CFSPH, 2020).

Діагностика стрептококових інфекцій у людини аналогічна до такої у тварин. Однак зоонозні стрептококи, зокрема такі збудники як *S. iniae*, іноді помилково ідентифікуються як *S. suis* (переважно збудник пневмококового менінгіту). ПЛР-тести іноді використовують для ідентифікації *S. suis* у СМР (CFSPH, 2020).

Лікування. Стрептококові захворювання в тварин лікуються антибіотиками, особливо бета-лактамами, макролідами та хінолонами. Додаткові заходи, такі як хірургічна санація некротичних тканин, іноді буває необхідною. Швидке лікування є критичним для стрептококового токсичного шокоподібного синдрому (CFSPH, 2020).

Стрептококові інфекції в людини лікуються антибіотиками (часто тих груп, які застосовуються й в тварин), за необхідності препарати поєднують з підтримувальною терапією (CFSPH, 2020).

Профілактика й запобігання колонізації тварин стрептококами з наступним їх носійством є тяжким завданням. Адже за визначенням стрептококози є "факторними хворобами" в тваринництві й вплив стресу або інших факторів часто сприяє активації збудника й виникненню хвороби (Lytvyn

V.P. et al., 2002). Рани слід утримувати в чистоті, а також дотримуватися належної гігієни й техніки доїння. Вода гарної якості і зниження щільності риби в водоймі зменшують тяжкість спалахів, спричинених *S. iniae* на рибних фермах. *S. equi subsp. zooepidemicus* спричинює спалахи у морських свинок, здебільшого коли хворих або тварин-носіїв підселяють до здорових чи інтактних тварин. Морських свинок зі збільшеними шийними лімфатичними вузлами слід вилучити з колонії або лікувати до заживлення гнійників. Депопуляція може знадобитися в деяких колоніях тварин, де клінічні ознаки стають доволі поширеними. На фермах з утримання свиней дотримуються заходів біобезпеки й біозахисту, проводять технологічні дезінфекції тощо. У стадах, де *S. suis* є проблемою, за тваринами уважно спостерігають й у разі виявлення уражень негайно лікують антибіотиками. Проти окремих збудників доступні вакцини (наприклад проти *S. suis*; біопрепарат зменшує частоту виникнення захворювань, але не усуває інфекцію в стаді). Ці вакцини є серотипоспецифічними; універсальні вакцини проти всіх варіантів цього збудника наразі недоступні. Комерційні вакцини проти *S. iniae* виготовляються й використовуються. Аутогенні вакцини проти *S. equi subsp. zooepidemicus* застосовуються у морських свинок (CFSPH, 2020).

Щоб запобігти інфекціям шкіри та м'яких тканин у людини, слід обережно ставитися до всіх шкірних контактів з тваринами або тваринними продуктами, рани слід утримувати в чистоті. Особливого догляду потребує шкіра під час чищення риби або забою на м'ясо свиней. Потрібно відмовитись від вживання непастеризованих молочних продуктів, недоварених продуктів зі свинини або сирової риби для запобігання захворюванням харчового походження, спричиненим *S. equi subsp. zooepidemicus*, *S. suis* або *S. agalactiae* ST283 відповідно. Ветеринарам під час лікування хворих тварин необхідно застосовувати захисний одяг та рукавички. В деяких випадках може знадобитися захист органів дихання, наприклад, під час контактів із собаками з геморагічної пневмонією або під час епідемій *S. suis* в регіонах, де зоонозні серотипи є доволі поширеними (CFSPH, 2020).

ІНФЕКЦІЇ *STREPTOCOCCUS EQUI* (ГРУПА C)

У людей, виникнення хвороб пов'язаних із цими зоонозними агентами фіксується лише спорадично та проявляється різними клінічними симптомами.

Етіологія, епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *S. equi subsp. zooepidemicus* здебільшого зустрічається як зооноз, причому частіше ніж *S. equi subsp. equi*. *S. equi subsp. ruminantium* також може проявляти зоонозний потенціал.

У межах роду *Streptococcus* *S. equi subsp. zooepidemicus* є збудником інфекції з найширшим спектром дії. Частими носіями цієї бактерії є тварини, перш за все коні, у яких вона колонізує дихальні та статеві шляхи. Захворювання тварин (коней, великої рогатої худоби) включають ранові інфекції, ендометрит, артрит, мастит і септицемію. У коней є частим збудником респіраторних (фарингіт, бронхопневмонія), інфекцій статевих шляхів (ендометрит, аборт), септичного артриту лошат. У розплідниках собак *S. equi subsp. zooepidemicus* є причиною тяжких геморагічних пневмоній (Bauerfeind R. et al., 2015).

Загалом *S. equi subsp. zooepidemicus* може вражати багато видів тварин, для них це типовий умовно-патогенний мікроорганізм. У коней цей збудник інколи

вважає слизові верхніх дихальних шляхів і лімфовузли, проявляється як секундарна хвороба, після вірусної інфекції. Можуть уражуватись нижні дихальні шляхи. В цьому разі виникає плевропневмонія, особливо в молодих коней. Такі респіраторні інфекції є опортуністичними. Генотип *ST209* цього збудника може спричинювати епізоотичні спалахи. В Ісландії були описані спалахи респіраторного захворювання, де збудник цього генотипу виступав як первинний патоген. У хворих коней виявляли слизово-гнійне виділення з носа, сухий кашель, який іноді зберігався протягом декількох тижнів. Безпрецедентна епідемія/епізоотія респіраторних захворювань, яка вразила майже всю популяцію коней – 77 000 тварин. Хоча загалом смертність була низькою, загибель тварин від пневмонії або сепсису все-таки реєструвалася (Björnsdóttir S. et al., 2017; Bergmann R. et al., 2019).

Деякі інші захворювання, які можуть бути спричинені *S. equi subsp. zooepidemicus* у коней включають ураження шкіри та м'яких тканин (наприклад, абсцеси), мастит, цервіцит, метрит, плацентит з абортами, розвиток септицемії в лошат.

S. equi subsp. zooepidemicus також є важливим патогеном у морських свинок. Результатом ураження цього виду тварин можуть бути опортуністичні інфекції, які спричинюють розвиток лімфаденіту в ділянці шиї, який характеризується наявністю зливних абсцесів в шийних лімфатичних вузлах та інших органах і може прогресувати до постійного синдрому викривлення шиї, пневмонії або септицемії у деяких тварин. Збудник також може бути причиною незрілої матки або виникнення в ній абсцесів, які негативно впливають на фертильність. Серед цих тварин можуть виникати гострі пневмонії та септицемія з високою летальністю.

Цей мікроорганізм може спричинювати різні ураження у собак (септицемія, пневмонія, ранові інфекції, стрептококовий токсичний шокоподібний синдром). Він разом із іншими збудниками відповідальний за виникнення тяжкої геморагічної пневмонії з високою летальністю в цього виду тварин. Геморагічна пневмонія починається з виділень з носа (згодом вони стають геморагічними), вологого кашлю та гарячки, і може прогресувати до депресії, анорексії, тахіпноє, гематемезису (криваві блювання). У хворих собак часто розвивається сильний респіраторний дистрес і швидко погіршуються загальний стан, зазвичай такі тварини гинуть протягом 24–48 годин, хоча більш легкі випадки обмежуються виділеннями з носа та фарингітами.

У 1994 р. *S. equi subsp. zooepidemicus* спричинив серйозну епідемію серед свиней в Індонезії, а також поширився на мавп. Синдроми, зареєстровані у хворих тварин включали поліартрит, бронхопневмонію, плеврит, діарею, епікардит, ендокардит і менінгіт. Більшість хворих тварин гинули протягом кількох днів. Хоча спалах згодом припинився, дослідження показали циркулювання збудника в цьому регіоні серед перехворілих і здорових тварин. Подібний спалах було зареєстровано серед свиней у Китаї в 1975 році. Дослідники вказують, що могли бути й нерозпізнані випадки захворювання в цього виду спричинені *S. equi subsp. zooepidemicus* у інших регіонах планети.

S. equi subsp. zooepidemicus може спричинювати спалахи інфекційного маститу у овець. Цей збудник призводив до виникнення абсцесів, пневмоній,

метритів і ендокардитів у тхорів; септицемії у свійської птиці та дрібних ссавців; смертельного менінговентрикуліту в снігового барса, який утримувався в неволі (останній пов'язували із згодовуванням тварині зараженої збудником конини) (CFSPH, 2020).

S. equi subsp. equi зустрічається майже виключно у коней і є збудником гострого та гарячкового захворювання верхніх дихальних шляхів з регіонарним абсцедуючим лімфаденітом. Однак бактерію можна також виділити з носоглотки, гортанного мішка, легеневого слизу та статевих шляхів здорових коней.

S. equi subsp. ruminantium був вперше описаний у 2004 році як третій підвид *S. equi*, який був виявлений в Іспанії в молоці овець і кіз, хворих на мастит. Додаткове виявлення збудника у вільноживучих, наприклад, хворих гієн і зебр вказує на ширший спектр господарів. Повідомлення про смертельну генералізовану інфекцію та випадок бактеріємії з ендокардитом у Франції свідчать про патогенність цього підвиду для людини. Була підозра на зараження від тварин, але останнє не було доведено. Носіями збудника можуть бути морські свинки і мавпи. Крім того, збудник було виділено від південно-американських верблюдів, собак, котів та інших котячих, тхорів, нелюдиноподібних приматів, тюленів і птахів.

У людей *S. equi subsp. zooepidemicus* може спричинювати бактеріємію, менінгіт, артрит або ендокардит (Yuen K.Y. et al., 1990; Bradley S.F. et al., 1991; Ural O. et al., 2003; Altreuther M. et al., 2013; Velineni, S., & Timoney, J. F., 2013; Pelkonen S. et al., 2013; Fulde M., Valentin-Weigand P., 2013). Багато з зареєстрованих випадків були пов'язані зі споживанням непастеризованих молочних продуктів або контактом із кінями (Hinckley L. S., 1985; Pelkonen S. et al., 2013; Edwards A.T. et al., 1988; Trell K. et al., 2017). *S. equi subsp. zooepidemicus* може спричинювати клінічний або субклінічний мастит у кіз, овець та великої рогатої худоби (Hinckley L.S., 1985; Pisoni G. et al., 2009; Trell K. et al., 2017). Оскільки субклінічний мастит може бути непомітним, споживання непастеризованого молока або відповідного сиру є фактором ризику цього зоонозу (Hinckley L.S., 1985; Edwards A.T. et al., 1988). На прикладі зоонозу, пов'язаного з кінями, Pelkonen S. et al. (2013) повідомили про три не пов'язані між собою випадки тяжких захворювань у людей, спричинених *S. equi subsp. zooepidemicus* ST10 і ST209. Всі три пацієнти мали тісний контакт з кінями, і штам *S. equi subsp. zooepidemicus* ST10 також був виділений від здорового коня в стайні пацієнта, який був носієм *S. equi subsp. zooepidemicus* ST10.

S. equi subsp. equi та *S. equi subsp. zooepidemicus* мають приблизно 80% ідентичності геномної послідовності з патогеном людини *Streptococcus pyogenes* (Beres S.B. et al., 2008; Holden M.T. et al., 2009; Björnsdóttir S. et al., 2017). Фібрoneктин-, IgG- та колаген-зв'язувальні білки, а також капсула гіалуронової кислоти, позаклітинні нуклеази, стрептолізини та суперантигени є подібними у цих видів. Обидва види містять щонайменше один димерний поверхнево закріплений білок, який називається M або M-подібний білок. *emm*-типуювання *S. pyogenes* (ген *emm* кодує білок M) зазвичай використовується для диференціації ізолятів (<https://www.cdc.gov/strep-lab/index.html>).

У людей 0,25–7% усіх стрептококових інфекцій можна віднести до стрептококів групи C. Британське дослідження показало, що 9–17% усіх бета-

гемолітичних стрептококів, виділених від людей, належать до серогрупи С, і 3% з них були визначені як *S. equi subsp. zooepidemicus*.

У зоні особливого ризику знаходяться працівники, які займаються доглядом за тваринами, фермери, торговці тваринами та інші люди, які часто контактують з кіньми та домашніми тваринами (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2020).

Про ураження людей *S. equi subsp. zooepidemicus* здебільшого повідомлялося в осіб з ослабленим імунітетом та супутніми захворюваннями, проте уражуються й здорові люди. Описані випадки захворювання людей після контакту з цілком клінічно здоровими тваринами, а також після контактів з хворими на респіраторні хвороби кіньми або собаками. Також зареєстровано кілька спалахів, пов'язаних із споживанням непастеризованих молочних продуктів. Рівень смертності змінюється залежно від синдрому. Стрептококовий токсичний шокоподібний синдром особливо тяжкий за наслідками через швидкий початок і клінічний перебіг, адже реєструють летальні прояви навіть за умови лікування. Летальність іноді може становити більше 60% (CFSPH, 2020).

Збудник передається головним чином через інтенсивний контакт із зараженими тваринами, які виділяють мікроорганізми у значних кількостях з витоками з носа, з гноем із ран або через споживання сирого молока чи продуктів його переробки. Через укуси собак і кішок передається переважно *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Симптоми проявляються у вигляді ранових інфекцій (імпетиго), інфекцій верхніх дихальних шляхів, лімфаденопатій, пневмоній, плевритів, ендокардитів, септицемії, менінгітів, артритів і синдрому стрептококового токсичного шоку. Пацієнти з ослабленим імунітетом страждають частіше. Пізнім ускладненням може бути гломерулонефрит. Рівень смертності може досягати 29% (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Проводять бактеріологічне дослідження із посівом на специфічні живильні середовища (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Залежно від локалізації захворювання необхідно виключити багато бактеріальних і вірусних хвороб (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування включає застосування пеніциліну $G\ 4 \times 2$ до 5 млн. МО/добу в/в; аміноглікозиди мають синергічний ефект. Також рекомендовані цефалоспорини третього покоління (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Слід уникати тісного контакту з інфікованими тваринами, а також не споживати непастеризоване молоко (Bauerfeind R. et al., 2015).

ІНФЕКЦІЇ *STREPTOCOCCUS SUIIS* (ГРУПИ R, S, T)

Інфекції *S. suis* у людей реєструються все частіше. Ці збудники часто вражають мозкові оболонки та восьмий черепний нерв. *S. suis* є провідним збудником стрептококозу як у домашніх свиней, так і у диких кабанів, й його виявляють в усьому світі (Gottschalk M., Segura M., 2019).

Етіологія. Збудником інфекції є *S. suis*, нині відомо 35 сероварів. Основним зоонозним сероваром є серовар 2. Штами сероварів 1, 4, 14 і 16 нечасто виділяються від хворих людей. Більшість спорадичних випадків є секвенцією типу ST-1.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Наскільки відомо, основним резервуаром *S. suis* серовару 2 є свині, кількість бактеріоносіїв різна в кожному окремому стаді. Три чверті випадків інфікування людини *S. suis* спричинені серотипом 2. Свині-бактеріоносії переносять збудник переважно у мигдаликах, але останній також може колонізувати слизові оболонки ротової порожнини та статевих органів, а також кишковий тракт. Збудник був ізольований від інших видів, таких як велика рогата худоба, вівці, кози, зубри, коти, собаки і коні, і виявився поширеним у деяких груп диких кролів (*Oryctolagus cuniculus*) в Європі і курей у В'єтнамі (CFSPH, 2020).

Про окремі випадки захворювання людей також повідомлялося в Німеччині, Данії, Франції, Великобританії, Нідерландах, Швеції, Північній Америці, Австралії та Новій Зеландії. Наразі більшість випадків зареєстровано в Південно-Східній Азії. У Китаї було зареєстровано дві епідемії: у 1998 (25 хворих і 14 летальних випадків) та у 2005 році (215 хворих та 38 летальних випадків). У зоні особливого ризику м'ясники, продавці м'яса, фермери, ветеринари та люди, які переробляють свинину (Bauerfeind R. et al., 2015).

Інфікування людини відбувається у разі контакту з живими або забитими свинями, свининою. Кон'юнктивіт і невеликі садна або подряпини, рвані рани є воротами для проникнення збудника. Контаміновані інструменти (наприклад, ножі) також сприяють передачі мікроорганізма через порізи. Збудник може передаватись через укуси тварин. Не можна виключати, що зараження відбувається під час споживання сиров'якої або недостатньо провареної свинини (Bauerfeind R. et al., 2015).

Протягом тривалого часу вважалося, що інфекції в людей, спричинені *S. suis* є взагалі доволі спорадичними. Проте в останні 10–30 років кількість відомих випадків цієї інфекції почала обчислюватися на тисячі (більше 1600 у 2019 році). Більшість випадків зареєстровані в країнах з інтенсивним свиноводством, і часто стали реєструвати захворювання серед молодих людей. Рівень смертності від різних синдромів становить 1–20% (для менінгіту, спричиненого *S. suis* – 1–7%). Під час контакту із свинями безсимптомно колонізуються верхні дихальні шляхи й шкіра. У людей носіїв *S. suis* можуть виникати опортуністичні інфекції, особливо якщо в них знижується імунітет. В групі ризику впливу цього збудника знаходяться працівники свиноводських ферм, боєнь, м'ясники, ветеринари тощо. Інфекції харчового походження зареєстровані в різних частинах Азії, де недоварені продукти зі свинини, особливо недоварена кров, кишки та інші нутрощі, регулярно вживаються в їжу. В цьому разі у хворих здебільшого розвивається менінгіт.

В Китаї було зареєстровано три великих спалахи захворювання, спричинені *S. suis* серед людей. Перші два спалахи реєструвались у 1998 та 2005 роках. Було зареєстровано 25 випадків і 14 смертей. Перший спалах захворювання в людей стався після виникнення захворювання в свиней. Збудник поширився серед людей після тісного контакту з хворими свинями. Під час іншого спалаху було зареєстровано більш ніж 200 випадків, 66 з яких були лабораторно підтверджені, а летальність становила 18%. Збудник може спричинювати й значно менші за інтенсивністю спалахи (спорадичні випадки) в усьому світі, проте більшість випадків можуть бути пропущені. Значний спалах цього захворювання серед

людей зареєстровано й у 2021 році. Аналіз повногеномної послідовності показав, що серед 33 людських ізолятів у Шеньчжені переважав серотип 2 (75,76%), за яким слідував серотип 14 (24,24%), а найпоширенішими типами послідовностей (*ST*) були *ST7* (48,48%) і *ST1* (39,40%). Також були виявлені *ST242* (9,09%) і *ST25* (3,03%), про які повідомлялося нечасто (*CFSPH*, 2020; Ji L. et al., 2023). Кілька великих спалахів інфекції серед людей було зафіксовано в Таїланді, що призвело до смертей та значних економічних втрат у постраждалих провінціях (Kerdsin A., 2022).

Клінічні прояви. Після інкубаційного періоду, який триває від кількох годин до 14 днів, у пацієнтів з'являються ознаки менінгіту; у >50% захворілих людей уражується восьмий черепний нерв із втратою слуху та рівноваги. Може наставати глухота. Реєструють летальні випадки. Також повідомлялося про септичні інфекції без менінгіту. Виявляють ускладнення, які включають увеїт, енд офтальміт, пневмонію, ендокардит, міокардит, артрит (колінні суглоби), спондилодисцит, офтальмоплегію (3-й черепний нерв), епідуральний абсцес і синдром стрептококового токсичного шоку.

У свиней інфекція здебільшого перебігає інапарантно, з персистуванням збудника в організмі тварин протягом тижнів і місяців. *S. suis* має тенденцію спричинювати спорадичні випадки поліартриту або гострого менінгіту та септицемії у молочних поросят. Часто, клінічні ознаки гострого менінгіту та інші ураження цей збудник спричинює у нещодавно відлучених поросят і свиней на відгодівлі. Свині, хворі на менінгіт, мають ознаки атаксії, відведення вух назад, приймають незвичайні пози (наприклад, поза собаки, що сидить), реєструють сліпоту, ністагм, судоми та інші неврологічні ознаки. Внутрішній і середній отит можуть призводити до глухоти та вестибулярних дисфункцій. В хворих свиней реєструють також такі ознаки як ендокардит, міокардит, аборти та абсцеси.

S. suis іноді може спричинювати захворювання в інших видів, з розвитком менінгіту, артриту, бронхопневмоній, перитоніту, абортів або септицемії у великої рогатої худоби; менінгіту, пневмоній, інфікування гортанного мішка або остеомієліту в коней; пневмонії, менінгоенцефалітів або дерматитів в котів; ендокардитів у ягнят; менінгітів у зубрів; раптової смерті або інфекцій сечовивідних шляхів у собак; септицемій у птахів (*CFSPH*, 2020).

Висока щільність поголів'я, низькі стелі та погана вентиляція в тваринницьких приміщеннях сприяють інфікуванню. В таких приміщеннях в окремих тварин виявляють артрит, менінгіт, серозит, ендокардит та отит (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. В анамнезі, як правило виявляється контакт зі свинями або свининою, у людей часто реєструється клінічна картина менінгіту, що супроводжується втратою слуху та порушенням рівноваги.

Діагноз підтверджується посівом спинномозкової рідини, крові та, можливо, синовіальної рідини на специфічні живильні середовища. *S. suis* демонструє альфа-гемоліз на агарі з овечою кров'ю. Ідентифікація виду вимагає біохімічного тестування. *S. suis* належить до серогруп *R*, *S* або *T*. Серотипування проводиться в референс-лабораторіях. Швидка діагностика може бути здійснена за допомогою специфічної ПЛР *S. suis* типу 2 (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Збудниками менінгіту в людини можуть бути *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus neoformans* та віруси (ентеровіруси, віруси простого герпесу та паротиту) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Для лікування застосовують пеніцилін G 4×2 до 5 млн. МО/добу (препарат вибору). Оскільки існують штами, стійкі до пеніциліну, перед початком хіміотерапії потрібна антибіотикограма. Ефективний також ампіцилін у поєднанні з аміноглікозидами. Прогноз сприятливий, якщо діагноз поставлений на ранній стадії та терапія розпочата негайно.

Профілактика. Під час контактів з інфікованими свинями та свининою слід надягати рукавички. Руки та рани необхідно очищати та дезінфікувати. Свинину перед вживанням необхідно прогрівати принаймні до 70 °C протягом 10 хв (Bauerfeind R. et al., 2015).

ІНФЕКЦІЇ *STREPTOCOCCUS PYOGENES* (SEROGROUP A)

Бактеріальний сепсис залишається основною причиною захворювань у людей (Cohen J. et al., 2015). Сепсис, що виникає у жінок після пологів, так званий, пuerперальний сепсис (пологова гарячка, післяродовий сепсис) й досі є причиною смерті понад 75 000 жінок щороку в усьому світі і викликає особливе занепокоєння в країнах, що розвиваються (Say L. et al. 2014). Пуерперальний сепсис також має історичне значення, оскільки епідемії прокотилися по пологових будинках у XVIII–XIX століттях і різко підвищили рівень материнської захворюваності та смертності (Holmes O., 1843; Colebrook L., 1956). Причина епідемії була дуже суперечливою і була пояснена лише завдяки новаторській роботі Ігнаца Земмельвейса (1861), який продемонстрував, що антисептичні методи можуть запобігти захворюванню, а також завдяки розвитку теорії мікробів. Таким чином, пуерперальний сепсис є хрестоматійним прикладом внутрішньолікарняної інфекції. Згодом накопичилися докази того, що епідемії були спричинені бактерією *Streptococcus pyogenes*, також відомою як стрептокок групи A (GAS) (Lancefield R.C., Hare R., 1935), але молекулярна основа цього захворювання залишалася невідомою. Епідеміологічні дослідження неодноразово вказували на те, що антиген, позначений як R287,8, який має властивості адгезину 9 і зазвичай зустрічається у штаммах *emm28*, асоціюється зі штамми *S. pyogenes*, що спричиняють спалахи пуерперального сепсису (Gaworzewska E., Colman G., 1988; Chuang I. et al., 2002; Luca-Harari B. et al., 2008; Deutscher M. et al., 2011; Golińska E. et al., 2016; Chochua S. et al., 2017; Catton E.A. et al., 2023).

Streptococcus pyogenes спричинює важкі та небезпечні для життя інфекції у людей, наприклад, скарлатину, бешихове запалення, фарингіт, целюліт, некротичний фасцит, стрептококовий токсичний шок, ревматичний гломерулонефрит та малу хорею. У тварин стрептококи A іноді виділяли від великої рогатої худоби, собак і людиноподібних мавп. Передбачається, що ці тварини також могли бути джерелами збудника інфекції, але, ймовірно, через ланцюг людина-тварина-людина (Bauerfeind R. et al., 2015).

ІНФЕКЦІЇ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE* (SEROGROUP B)

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Велика рогата худоба є важливим резервуаром для *Streptococcus agalactiae*. Цей збудник також поширений серед верблюдів. Є повідомлення про виявлення *S. agalactiae* (стрептокок групи B) у багатьох інших видів, таких як дрібні жуйні, ламы, коні, свині, собаки, коти, кролі, гризуни (включаючи морських свинок), морські ссавці (дельфіни, тюлені), риби, рептилії (крокодили, змії, смарагдові варани) і жаби. Вважають що окремі стрептококи, виявлені у хворих крокодилів і вирощених жаб, були отримані ними від людей. *S. agalactiae* часто виділяли з організму прісноводних і морських риб, як в аквариумах, так і у вільноживучих особин. Деякі з цих збудників могли потрапити до організму риб від людей. Резервуарним господарем генотипу ST283 *S. agalactiae*, який неодноразово спричинював захворювання в людей є риба. Однак окремі дослідники припускають, що збудник передається від людини рибі (наприклад, зі стічними водами) (CFSPH, 2020).

Більшість інфекцій, спричинених *S. agalactiae* в людини, походять від штамів, які переносяться людьми, але цей збудник також, час від часу передається між великою рогатою худобою та людьми, які працюють з цими тваринами. Часто організм людини колонізується цим збудником безсимптомно (типовий факторний або умовно-патогенний мікроорганізм) (CFSPH, 2020).

Клінічний перебіг. *S. agalactiae* є частою причиною субклінічного маститу у великої рогатої худоби. У деяких регіонах така патологія досить поширена. Реєструють клінічні або субклінічні мастити у овець, кіз, верблюдів. Причому, інфекції, крім маститу, часто охоплюють шкіру та м'які тканини, спричинюють казеозний лімфаденіт. У Китаї цей збудник було виявлено під час масового спалаху серед кролів. Інфекція характеризувалася гарячкою, гострим респіраторним дистресом, “веслування кінцівками” та судомами. *S. agalactiae* також було виявлено під час маститу у коней, абсцесів у лам, ендокардиту у собак, неонатальної септицемії та інших хвороб собак і кішок, некротичного фасциїту в крокодилів тощо (CFSPH, 2020).

Streptococcus agalactiae протягом тривалого часу вважався зоонозом через його патогенний прояв на тварин, особливо на велику рогату худобу (мастит) і людей (септицемія та менінгіт у новонароджених, пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів). Проте порівняльний аналіз фено- та генотипів і повне секвенування клінічних ізолятів показали, що більшість штамів *S. agalactiae* виділених від великої рогатої худоби та людини значно відрізняються між собою і що види складаються з двох “ековарів”. Лише в дуже небагатьох випадках була виявлена ідентичність між штамми людини та тварин, тому інфекції *S. agalactiae* у великої рогатої худоби, здається, відіграють незначну роль, якщо взагалі є, причиною інфекцій людини (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні випадки захворювання в людини були асоційовані з рибою (генотип ST283 *S. agalactiae*). Спалахи можуть мати як спорадичний, так і епідемічний характер. Один великий спалах було зареєстровано в Сінгапурі в 2015 році серед людей, які вживали популярну страву з сирої риби. Збудник уражав здорових молодих людей, людей похилого віку або людей з ослабленим імунітетом. Зараження після збору врожаю може відігравати певну роль у деяких спалахах, пов'язаних з рибою. В одному з досліджень було показано, що

поширеність *S. agalactiae* в рибі зросла з 1% у порту до 28% на ринках (CFSPH, 2020). Збудник може колонізувати сечостатеві та травні шляхи людини й асоціюватися з небезпечними для життя ускладненнями інвазивних інфекцій у вагітних жінок (Hsu J.F. et al., 2021; Tulyaprawat O. et al., 2021). *Streptococcus agalactiae* часто присутній у складі нормальної фекальної та/або вагінальної флори, є основною причиною тяжких бактеріальних інфекцій у новонароджених (Schuchat A., 1998).). Характеристика штамів *S. agalactiae*, спочатку за допомогою мультилокусного ферментного електрофорезу (MLEE) (Musser J. et al., 1989; Quentin R. et al., 1995), а потім за допомогою типування мультилокусних послідовностей (Jones N. et al., 2003) та інших методів (Bidet P. et al., 2003; Takahashi S. et al., 2002), виявила існування двох чітко диференційованих ліній цього виду (саме ліній виділених від людини). Перша – гомогенна лінія, що складається зі штамів серотипу III, а друга – генетично різноманітна лінія, що складається з ізолятів усіх капсульних серотипів, включаючи серотип III. Розподіл штамів, відповідальних за неонатальний менінгіт, між цими двома філогенетичними групами не є випадковим (Musser J. et al., 1989; Quentin R. et al., 1995). Тому можна очікувати, що штами *S. agalactiae*, відповідальні за неонатальний менінгіт, повинні мати особливі генетичні ознаки, що пояснюють їхню здатність до інвазії в ендотелій головного мозку новонароджених (van der Mee-Marquet N. et al., 2006).

ІНШІ ІНФЕКЦІЇ *STREPTOCOCCUS SPP.*

Спеціальна література містить значну кількість статей про інфікування людей стрептококами, крім тих, що згадувалися раніше, які спричинені штамми тварин.

Етіологія. Описані окремі випадки зоонозних захворювань, спричинених стрептококами груп *G*, *L*, *E*, *P*, *U*, *V*. Повідомлялося про патогенний вплив *S. iniae*.

Стрептококи групи *G* (представлені переважно *S. dysgalactiae subsp. equisimilis*, *S. canis*) спричиняють інфекції у багатьох видів тварин, наприклад у собак і котів (респіраторні та урогенітальні інфекції, зовнішні отити, ранові інфекції, мастити, піодермії, ендокардити, септицемії), й у великої рогатої худоби (мастити), коней, норок, лисиць, гризунів та кролів.

У Європі стрептококи серогрупи *L* (представлені *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae*) були виділені від свиней (спричиняють септицемії, артрити, ендокардити, лімфаденіти, менінгіти), собак (інфекції сечовивідних шляхів та шкіри) та птиці (назофарингеальні інфекції), коней, кажанів-вампірів (*Desmodus rotundus*). Стрептококи серогруп *E*, *P*, *U* і *V* (*S. porcinus*) були виділені з мигдаликів свиней у Скандинавії, і вони спричиняли спорадичні септицемії у людей.

S. iniae (без антигенів Лансфілда) був вперше описаний у 1976 році як причина підшкірних абсцесів у прісноводних дельфінів у регіоні Амазонки. Описані випадки цього захворювання також у прісноводних дельфінів (*Inia geoffrensis*) і афалін (*Tursiops truncatus*), які утримувались у неволі. Збудник уражує багато видів риби за її штучного вирощування. Він також може вражати більше 20 видів прісноводних і морських риб (райдужна форель – *Oncorhynchus mykiss*; кижуч – *O. kisutch*; тиляпія – *Oreochromis spp.*; жовтохвіст – *Seriola*

quinqueradiata; червоний горбиль – *Sciaenops ocellatus*; окунь й дорада тощо), збудник також поширений у жаб у всьому світі, а також у фруктових кажанів (*Pteropus alecto*). В Китаї збудник становить проблему під час масового вирощування жовтого сома. Встановлена можливість експериментальної інфекції у лабораторних мишей. Як збудник менінгоенцефаліту, некротичного міозиту та септицемії, він набуває все більшого економічного значення для рибальства в Північній Америці, Японії та Європі. До групи особливого ризику зараження вищевказаними стрептококами належать люди, які мають інтенсивний контакт зі свинями (м'ясники, працівники бійні), собаками, котами, свійською птицею та рибою (рибалки, торговці рибою) (CFSPH, 2020; Xu H. et al., 2024).

S. iniae реєстрували переважно у людей, які мали живий контакт або готували свіжу рибу для приготування, і в них були рани на руках. Більшість клінічних випадків зареєстровано у осіб старше 50 років, людей з ослабленим імунітетом (середній вік уражених біля 70 років). Однак можуть постраждати молоді здорові люди. Описані випадки захворювання у молодих людей після укусів крабів (CFSPH, 2020).

Streptococcus halichoeri здебільшого зустрічається в морському середовищі. Спочатку він був виявлений у сірих тюленів (*Halichoerus grypus*), але згодом виділявся від інших морських ссавців (наприклад, морського лева Стеллера, *Eumetopias jubatus*) і риб (*herring*). Звіти про наземні види включали випадки у європейського борсука (*Meles meles*) і собак. Цей збудник виділяли від інфікованих норок (*Neovison vison*), блакитних лисиць (*Vulpes lagopus*) і єнотоподібних собак (*Nyctereutes procyonoides*) під час спалаху, фактором передачі могла бути риба, яка була в раціоні цих тварин (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2020).

S. halichoeri спричинює ранові інфекції та системні ураження. Цей збудник виявляли в рештках загинлого морського лева Стеллера. Цей збудник вважають відповідальним за виникнення епідемічної некротичної піодермії (FENP), що уражає норку, блакитних лисиць і єнотоподібних собак у Фінляндії. Первинним збудником все-таки вважали *A. phocae*. *S. halichoeri* виявляли під час багатьох бактеріальних інфекцій у цих тварин, й завжди вони були причиною пневмоній, метритів, кон'юнктивітів і дерматитів, окремо або поряд з іншими патогенами.

В спеціальній літературі фігурують повідомлення про виявлення *S. halichoeri* в наземних ссавців включно з випадками смертельного піогранулематозу, плевропневмонії та важкого перикардиту у поранених диких тварин, зокрема, в борсука європейського в реабілітаційному закладі; церебральної інфекції у чорного ведмеда. Його було виділено під час спалаху отиту в собак, який погано піддавався лікуванню стандартними методами; а також із абсцесів після виникнення операційних інфекцій та інших поверхневих інфекцій у собак (CFSPH, 2020).

Раніше вважалося, що *S. halichoeri* становить зоонозний ризик здебільшого для працівників, які мають справу з тюленими і ветеринарів; однак, його виділення від оселедця, а також собак, норки та інших наземних тварин свідчить про значний патогенний потенціал останнього. Нині в спеціальній літературі описані випадки зараження людини у віці 40 років і старше (середній вік уражених становив 63 роки) (Shewmaker P.L. et al., 2016; CFSPH, 2020).

Задokumentовані інфекції *S. canis* у людей дуже рідкісні, однак можливо не всі вони виявляються, оскільки багато *G* груп стрептококових інфекцій далі не ідентифікуються. Стрептококоз, який спричинює *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* зовсім недавно визнано зоонозним (CFSPH, 2020).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Стрептококи серогруп *E*, *G*, *L*, *P*, *U* та *V* можуть передаватися під час прямого контакту з інфікованими тваринами та їх виділеннями, а також через укуси та подряпини. Інфекції *S. iniae* часто виникають після контамінації ран, які виникають під час обробки риби або заражених предметів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. У людей підвиди *S. dysgalactiae* (серогрупи *G* і *L*) спричинюють фарингіти, плеврити, артрити, ендокардити і септицемію. Наприклад, *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* виділяли у разі шкірних інфекцій у працівників бійні (збудник передавався від свиней). Крім того, *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* зазвичай асоціюється з клінічним або субклінічним маститом у великої рогатої худоби, важким целюлітним станом і токсичним шокоподібним синдромом. Є повідомлення про виявлення *S. dysgalactiae subsp. dysgalactiae* в інших господарів. В спеціальній літературі описані мастити в овець і кіз, гнійний поліартрит у ягнят, септицемія у риб і собак, а також септицемія й енцефаліт у кажанів-вампірів (CFSPH, 2020).

S. porcinus спорадично виявляли у жінок з сечостатевими інфекціями та у пацієнтів з бактеріємією та рановими інфекціями. Інфекції, спричинені *S. iniae*, характеризувались бактеріємією, целюлітами, ендокардитами, менінгітами, остеомієлітами і септичними артритами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Загалом *S. canis* є умовно-патогенним мікроорганізмом, що вражає переважно собак і кішок. Він може спричинювати різні захворювання, в тому числі інфекції шкіри та м'яких тканин, артрити, репродуктивні ураження, мастити, пневмонії, септицемії та стрептококовий токсичний шокоподібний синдром, а також шийний лімфаденіт у 3–6-місячних кошенят і зовнішній отит у собак. У кішок цей збудник іноді спричинює неонатальну септицемію. Уражені кошенята виглядають нормально після народження, проте повільно набирають масу тіла й зазвичай гинуть у 7–11-денному віці. Смерті передують ремітивна гарячка, окремі тварини можуть мати набряклий пупок. Уражуються здебільшого найбільш слабкі кошенята. Стрептококовий токсичний шокоподібний синдром виявляють у собак і котів. Це важке гарячкове захворювання, яке характеризується гострим початком, швидким прогресуванням і високим рівнем смертності. Клінічні ознаки у собак включають пригнічення й слабкість, блювання, непродуктивний кашель, скутість рухів, ригідність м'язів, швидкі неконтрольовані фасцикуляції м'язів, інтенсивний біль і геморагічні ознаки, такі як виділення мокротиння з кров'ю, носові кровотечі й кривавий пронос. Час від початку клінічних ознак до смерті може становити всього 7 годин. *S. canis* може спричинювати мастити у великої рогатої худоби тощо (CFSPH, 2020).

Як вже зазначалось раніше, *S. iniae* переважно вражає риб. Менінгоенцефаліт, панофтальміт, ураження шкіри та некротичний міозит є поширеними синдромами за наявності цього збудника у вирощуваної риби. У диких тропічних рифових риб за ураження *S. iniae* виявляли ознаки респіраторних уражень, петехії навколо плавників й порушення плавальних рухів. У

прісноводних дельфінів цей збудник було виділено з поодиноких або численних підшкірних абсцесів. За ураження цим збудником у хворих дельфінів також спостерігали септикопіємію з енцефалітом і пневмонію (*CFSPH*, 2020).

Діагностика. Проводять бактеріологічне дослідження та наступні біохімічні тести для ідентифікації виду/підвиду. Серогрупи визначають з використанням специфічних антитіл (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Залежно від симптоматики, диференціюють бактеріальні та вірусні інфекції (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Для лікування застосовують пеніцилін $G\ 4 \times 2$ до 5 млн. МО/добу в/в; залежно від тяжкості захворювання необхідно використовувати інші антибіотики, можливо, у поєднанні з аміноглікозидами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Слід уникати тісного контакту з інфікованими тваринами, а також споживання непастеризованого молока (Bauerfeind R. et al., 2015).

ТУЛЯРЕМІЯ

Туляремія – це зоонозна хвороба, яка вражає лімфатичні вузли людини. Хворіє багато видів тварин. У деяких популяціях диких гризунів і зайцеподібних збудник туляремії може спричинювати септицемії та епідемії. Збудник передається від тварин до людини. У людей перебіг інфекції може залишатися безсимптомним або проявляється маніфестація, від виразок шкіри з регіонарною лімфаденопатією до важких плевролегеневих і тифоподібних генералізованих захворювань.

Хвороба широко поширена у північній півкулі, переважно в Північній Америці, Скандинавії, Росії та Японії. Кілька ендемічних клінічних випадків також були виявлені в регіонах, де раніше хвороба не реєструвалась (Австралія, Південна Корея, Південний Судан). Зрідка це захворювання може навіть імпортуватися в країну з тваринами. У 2002 році туляремія потрапила в Чеську Республіку з хворими луговими собаками із США.

Бактерія є високо вірулентною для людини та багатьох тварин, таких як гризуни, зайці та кролі. Дикі тварини є основним резервуаром збудника для людини. Туляремія вважається професійним захворюванням для людей, особливо для мисливців, м'ясників, працівників сільського та лісового господарства. Зараження людини здебільшого відбувається під час обробки та приготування в їжу впольованих зайців. Серед домашніх тварин коти можуть передавати хворобу людині, тоді як собаки вважаються відносно стійкими.

У багатьох частинах світу туляремія відома під особливими назвами: хвороба Френсіса; хвороба ринкових чоловіків; хвороба м'ясників; кроляча гарячка; чума долини Пахвант або оленьча гарячка (США); хвороба Ято-б'о або Охара (Японія); гарячка лемінгів (Норвегія) (CFSPH, 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Історична довідка. Історія туляремії та її збудника *F. tularensis* сягає початку 1900-х років, коли доктор George McCoy досліджував спалах бубонної чуми в Каліфорнії. Спалах збігся з масовою загибеллю білок у прилеглих районах (McCoy G.W., 1910). Між 1908–1910 роками команда McCoy провела розтин понад 105 000 білок і виявила в зразках *Bacillus pestis* (згодом перейменовану на *Yersinia pestis*), що підтвердило спалах бубонної чуми. Однак мікробіологічні мазки з деяких уражених білок не виявили характерних бацил *B. pestis* (Degabriel M. et al., 2023). Коли бактерію нарешті очистили і пофарбували, її назвали *Bacterium tularense* (McCoy G.W., Chapin C.W., 1912), на честь округу Туларе в Каліфорнії, одного з районів, уражених епідемією. Перший випадок туляремії у людини був підтверджений у 1914 році (Wherry W.B., Lamb V.H., 2004) у пацієнта із запаленням очей, що проявлялося виразками і набряком повік, інфекція прогресувала до збільшення лімфатичних вузлів, абсцесів, гарячки й загальної слабкості. Згодом доктор Edward Francis досліджував випадки загадкової гарячкової хвороби, яка, як передбачалося, передавалася через укуси оленьчих мух (*Public Health Weekly Reports*, 1919). Він виростив збудника, якого ідентифікував в 1919 році як *Bacterium tularensis*. Між 1917 і 1919 роками було зареєстровано два десятки випадків захворювання, один з яких був смертельним. У наступні роки доктор Edward Francis ретельно вивчав хворобу, яку він назвав туляремією (*Public Health Weekly Reports*, 1921), та її збудника, *Bacterium tularensis*, зібравши дані про 14 000 випадків до 1944 року (Jellison W.L., 1972), і

навіть сам захворів на цю хворобу. Вчений ретельно описав кожен випадок, каталогізувавши переносників, шляхи зараження, симптоми, наслідки, гістологію та мікробіологію зразків пацієнтів (Francis E.A., 1928; Francis F.E., 1928; *Public Health Weekly Reports*, 1937).

Історично туляремія була проблемою громадського здоров'я в колишньому Радянському Союзі та США, де масштабні спалахи відбувалися під час і після Другої світової війни (Bedi J.S. et al., 2022; Degabriel M. et al., 2023).

Етіологія. Збудником захворювання є бактерія *Francisella tularensis* (раніше відома як *Pasteurella tularensis*), належить до родини *Francisellaceae* і класу γ -*Proteobacteria*. Це внутрішньоклітинна, грамнегативна, аеробна, нерухома кокоїдна або плеоморфна паличка, яка потребує для вирощування спеціальних поживних середовищ, що містять цистин або цистеїн.

Нині виділяють п'ять видів: *F. tularensis*, *F. philomiragia*, *F. noatunensis*, *F. hispaniensis* і *F. asiatica*.

F. tularensis складається з чотирьох підвидів: – підвид *tularensis* (*nearctica*; біовар або підтип *A*) зустрічається лише в Північній Америці та є дуже вірулентним для більшості ссавців. Іноді його виявляли в Австрії та Словаччині, можливо, він був завезений з Північної Америки; – підвид *holarctica* (*palaeartica*; біовар типу *B*) виявляється в Північній Америці, Європі, Сибіру, Ізраїлі, Ірані та Японії. В обох підвидах можна виділити кілька субпопуляцій з різним географічним розподілом і різними перевагами господаря; – підвид *mediasiatica* до цього часу виявлявся лише в республіках Центральної Азії колишнього Радянського Союзу; – підвид *Novicida* був виявлений в США, Канаді та Іспанії, а також в Австралії як єдиній країні в південній півкулі. Останні два підвиди є патогенними для людей і тварин з помірною або низькою вірулентністю.

F. philomiragia відносно рідкісний, менш вірулентний і спричинює гранулематозні запалення у тварин і людей; в останньому випадку пацієнти з ослабленим імунітетом, які мали контакт із солонуватою або солоною водою, перебувають у групі особливого ризику. Збереглося лише одне повідомлення про виділення *F. hispaniensis* з крові пацієнта. *F. noatunensis* і *F. asiatica* є збудниками хвороб риб.

Francisella tularensis підвид *tularensis* (біовар або підтип *A*) є одним з найбільш інфекційних патогенів людини. Інфекційна доза для людини є незначною (10 бактеріальних клітин) в разі підшкірного зараження, і 25 бактерій в разі аерозольної передачі (WHO, 2007). Через дуже високу інфекційність та відносну стійкість в аерозолях, збудник віднесено Центром з контролю та профілактики захворювань (CDC) до агентів біологічного тероризму категорії “A”. У більшості країн високовірулентний підвид *tularensis* належить до групи ризику 3 (високий ризик для працівника лабораторії, але низький ризик для суспільства). Проте інші підвиди збудника належать до групи ризику 2 (помірний ризик для працівника лабораторії та низький ризик для суспільства) (WHO, 2004).

Отже, вид *F. tularensis* включає три підвиди, кожен з яких відрізняється своїми метаболічними характеристиками та вірулентністю: *F. tularensis* subsp. *tularensis*, *F. tularensis* subsp. *holarctica* та *F. tularensis* subsp. *mediasiatica*. Як уже зазначалось, два з цих підвидів, *tularensis* (штами типу *A*) і *holarctica* (штами типу *B*), відповідальні за випадки туляремії у людей (Sjöstedt A., 2007), причому

перший зустрічається тільки в Північній Америці, а інший – у всій Північній півкулі. Третій підвид, *mediasiatica*, присутній у Центральній Азії, але ніколи не був ізольований від людини. Крім того, екологічний вид *F. novicida* іноді фігурує як четвертий підвид, а в спеціальній літературі співіснують дві назви *F. novicida* і *F. tularensis subsp. novicida* (Johansson A. et al., 2010). *F. novicida* має нижчі метаболічні потреби, ніж *F. tularensis*, і має понад 97% гомології геному з *F. tularensis* (Larsson P. et al., 2009). *F. novicida*, схоже, має лише водне середовище існування, оскільки ніколи не була ізольована від членистоногих або дрібних тварин. Вони мають низьку вірулентність для людини. Дійсно, повідомлялося про рідкісні випадки інфікування людей *F. novicida*, переважно у пацієнтів з ослабленим імунітетом, після контакту із забрудненою водою (Kingry L.C., Petersen J.M., 2014).

F. tularensis можна знищити різними дезінфікуючими засобами в тому числі розчинами 1% гіпохлориту, 70% етанолу, глутаральдегіду і формальдегіду. Він також може бути інактивований вологим теплом (121°C/250°F протягом принаймні 15 хв.) і сухим теплом (160–170°C/320–338°F протягом принаймні 1 години).

Збудник зберігає життєздатність від кількох тижнів до кількох місяців у різних джерелах, включаючи туші та шкури інфікованих тварин, зерновий пил, солом, воду та ґрунт. Живі бактерії виділяли через 3 роки з м'яса кролів, яке зберігалось за мінус 15 °C (CFSPH, 2017; Seiwald S. et al., 2020).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Понад 250 видів наземних і водних тварин можуть уражуватись *F. tularensis*. Природними резервуарами збудника є дикі зайці та гризуни, такі як дикі кролі, хом'яки, щури, миші, лемінги, білки. Збудника виділяли від ласок, лисиць, ведмедів, койотів, опосумів, різних диких птахів (фазани, перепілки, куріпки), сільськогосподарських (велика рогата худоба, вівці), і домашніх (собаки, коти) тварин. Збудник є облигатним паразитом, але в ендемічних районах його також можна виявити в поверхневих водах і донних відкладеннях. Принаймні підвид *holarctica* здатний розмножуватися у водних найпростіших. У хребетних *F. tularensis* веде факультативно внутрішньоклітинний спосіб життя.

Отже, *Francisella tularensis* поширюється в навколишньому середовищі переважно різними наземними та водними ссавцями, такими як білки, кролі, зайці, бобри, ондатри та гризуни (полівки лугові та водяні). Повідомлялося, що дикі гризуни (наприклад, полівки) та лагоморфи підтримують популяції *F. tularensis subsp. tularensis* та *F. tularensis subsp. holarctica* в міжепідемічні періоди в деяких регіонах. Однак лагоморфи та гризуни самі можуть тяжко хворіти і, таким чином, можуть виступати лише як підсилюючі господарі збудника. Вважається, що туляремія має резервуари в навколишньому середовищі (WHO, 2007). Широкий спектр членистоногих був ідентифікований у передачі туляремії між ссавцями-господарями, такими як кліщі (*Amblyomma*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis* та *Ixodes*), мухи (*Chrysops spp.*) та комарі (*Aedes spp.*, *Culex spp.*, *Anopheles spp.*)(WHO, 2007). Деякі з цих видів кліщів можуть передавати збудника трансваріальним шляхом і можуть виступати природним резервуаром (Tärnvik A. et al., 2004).

Загалом *F. tularensis* має кілька резервуарів. По-перше, ця бактерія може інфікувати багато видів тварин, включаючи лагоморфних і дрібних гризунів, які є основними джерелами інфекції для людини [Sjöstedt A., 2007; Gyuranecz M. et al., 2011; Maurin M., Gyuranecz M., 2016). По-друге, іксодові кліщі є переносниками, а також ймовірними резервуарами *F. tularensis* через транстадіальну передачу цього збудника у цих членистоногих. Комарі та оленячі мухи також можуть передавати *F. tularensis* людям і тваринам на певних територіях, але не вважаються довготривалими резервуарами цього збудника. Нарешті, численні дослідження вказують на існування гідро-телуричного резервуару *F. tularensis*, який, однак, не був детально охарактеризований (Sjöstedt A., 2007; Maurin M., Gyuranecz M., 2016). Вперше туляремія, що передається водним шляхом, була описана в 1930-х роках в колишньому СРСР (Karpoff S.P., Antonoff N.I., 1936). Зараження людини *F. tularensis* може відбуватися з різних водойм, і клінічна картина туляремії в першу чергу пов'язана зі способом зараження (Hennebique A. et al., 2019). Випадки туляремії, пов'язані з водоймами, є поширеними і можуть набувати характеру великих епідемій. Таким чином, туляремія є основною проблемою громадського здоров'я в країнах, де переважають випадки цього захворювання, що передаються водним шляхом. Ці випадки можуть виникати через споживання забрудненої *F. tularensis* питної води, як, наприклад, у Туреччині (Sahin M. et al., 2007; Willke A. et al., 2009; Balci E. et al., 2014; Aktas D. et al., 2015) та сусідніх з нею країнах (Reintjes R. et al., 2002; Kantardjiev T. et al., 2006; Chitadze N. et al., 2009; Grunow R. et al., 2012; Hristovski K.D. et al., 2016), а також у Норвегії (Berdal B.P. et al., 2000; Brantsaeter A.B. et al., 2007; Larssen K.W. et al., 2011), де регулярно повідомляється про масштабні спалахи туляремії, спричинені *F. tularensis subsp. holarctica*. Питна вода, як джерело інфікування людей штамами *F. tularensis* типу B регулярно підтверджується у Швеції (Eliasson H., Bäck E., 2007; Lindhusen Lindhé E. et al., 2018) та Центральній Європі (Mignani E. et al., 1988; Długańczyk J. et al., 2010). Інфікування людей відбувалося після споживання забрудненої води з комунальних систем водопостачання, особливо в країнах з поганими санітарними умовами, старими водопровідними мережами та неналежним очищенням води. Споживання непідготовленої поверхневої води або води з колодязів також спричинювало захворювання. Отже, лікарям слід пам'ятати, що туляремія може проявлятися у вигляді підгострого або хронічного фарингіту, пов'язаного з шийною лімфаденопатією, особливо у пацієнтів, які живуть або подорожують країнами, де часто трапляються випадки туляремії, що передаються водним шляхом. Крім того, медичне опитування щодо контакту з туляремією повинно включати в себе питання про вживання непідготовленої води. Досі такий спосіб зараження людей спостерігався в обмежених районах і був пов'язаний лише з *F. tularensis subsp. holarctica*. Однак подібні випадки можуть відбуватися по всій Північній півкулі, де зустрічаються штами типу B. *F. tularensis subsp. tularensis* також асоціюється з водним середовищем (Teutsch S.M. et al., 1979; Feldman K.A. et al., 2001; Matyas B.T. et al., 2007) і також може спричинювати випадки туляремії, пов'язані з питною водою.

В ендемічних країнах хвороба має сезонний характер, а захворюваність на неї є найвищою наприкінці весни, влітку та на початку осені (Markey B.K. et al., 2013). В Австралії *F. tularensis subsp. holarctica* була виявлена в опосумів

(*Pseudocheirus peregrinus*). Серед домашніх тварин туляремія здебільшого реєструється в овець, кішок, кролів, собак, свиней, коней, норок, що вирощуються на хуторі, домашніх гризунів та інших видів. Спалахи цього захворювання також спостерігалися серед приматів, що утримуються в неволі. Велика рогата худоба є відносно стійкою до хвороб, хоча в спеціальній літературі повідомлялося про кілька клінічних випадків. Інфекції іноді трапляються у птахів, рептилій, земноводних, раків, моллюсків і риб; однак деякі з цих тварин могли бути тимчасово заражені *F. tularensis* з навколишнього середовища (наприклад, води). *F. tularensis subsp. mediasiatica* виявлялась у зайців і піщанок. *F. tularensis subsp. novicida* нині не виявлена у природно інфікованих тварин, хоча експериментально встановлена можливість інфікування мишей, морських свинок і кролів, і деякі з цих тварин захворіли.

Зоонозний потенціал. Усі чотири підвиди *F. tularensis* можуть вражати людей. Хоча нині відсутні відомості щодо зоонозного характеру *F. tularensis subsp. novicida* і *F. tularensis subsp. mediasiatica* (CFSPH, 2017).

Туляремія людей здебільшого реєструється в Північній Америці, Європі, Азії, Близькому Сході і Північній Африці. В межах ендемічного регіону клінічні випадки зустрічаються частіше у деяких регіонах (наприклад, південно-центральні штати США, скандинавські країни), ніж в інших. Інфекції також були задокументовані у тварин і людей в Австралії. Ендемічний випадок захворювання людини було зареєстровано в Південному Судані.

Серед населення України випадки туляремії мають спорадичний характер. Так, впродовж 2014–2022 років загалом реєструвалося 12 випадків: по одному у 2014 (Черкаська область), 2015 (Волинська), 2017 (Сумська), 2021 (Волинська) та 2023 (Миколаївська) роках; по два випадки – у 2018 (Волинська і Миколаївська) та 2022 (обидва в Сумській області) роках і три випадки – у 2020 році (два в Херсонській та один в Сумській областях). Згідно статистичних даних у 2016 та 2019 рр. позитивних випадків не реєструвалося.

Чотири підвиди *F. tularensis* мають різний географічний розподіл. *F. tularensis subsp. tularensis* зустрічається майже виключно в Північній Америці, є лише деякі поодинокі повідомлення про виявлення його в Європі. Різні підтипи цього збудника виявляють в різних частинах Північної Америки.

Отже, *F. tularensis subsp. holarctica* широко поширена в Північній півкулі, включаючи Північну Америку, а також зустрічається в Австралії. *F. tularensis subsp. mediasiatica* виявлена на обмежених територіях Середньої Азії. Про виявлення *F. tularensis subsp. novicida* повідомлялося в Північній Америці та Таїланді. Два збудники, які виділені від людей в Іспанії та Австралії, спочатку були ідентифіковані як *F. tularensis subsp. novicida*, були перекласифіковані як *F. hispaniensis*. Збудник, виявлений у Судані, був ідентифікований як *F. tularensis*, і його підвид невідомий (CFSPH, 2017).

Таким чином, туляремія реєструється в країнах Північної півкулі; випадки захворювання у людей відповідає географічному розподілу захворюваності у тварин. Епідеміологічно важливі вогнища знаходяться в США і Росії. У Європі туляремія зустрічається в усіх країнах, крім Великобританії, Ісландії та Португалії. Ендемічні вогнища реєструються в Скандинавії, Чехії, Словаччині, Австрії, Швейцарії, Німеччині (узбережжя Північного моря, Мекленбург,

Франконія). Випадки у людей або спорадичні, індивідуальні, або вражають невеликі групи; однак епідемії з >100 випадків були також задокументовані. В групі ризику знаходяться мисливці, таксидермісти, кухарі, люди, які працюють з дичиною, на фермах і в лабораторіях.

F. tularensis може потрапити до організму аліментарним шляхом (ковтання), респіраторним шляхом (вдихання), контактним шляхом через забруднення слизових оболонок (через кон'юнктиву) і пошкодження шкіри, або трансмісивним шляхом (укуси членистоногих). Відносно мало відомо про наявність цього збудника в виділеннях; його навіть було виділено в сечі та/або калі кількох видів експериментально заражених полівок. Клінічні випадки часто пов'язані з контактом із тканинами або кров'ю інфікованих тварин. Люди і тварини можуть заразитися під час вживання води, споживання в їжу тваринних продуктів з недостатньою термічною обробкою або інших харчових продуктів, які були забруднені виділеннями від хворих тварин або трупів. В окремих видів тварин збудник передається під час канібалізму (лугові собачки). Полювання або зняття шкури з тварин та інші незахищені контакти з тканинами (включаючи м'ясо під час підготовки їжі та відбору зразків тканин під час розтинів) є важливими шляхами передачі збудника людям. Люди також заражаються під час контактів з живими тваринами або під час облизування, укусу або подряпин, які вони завдають. Деякі з таких тварин можуть клінічно не хворіти, але в роті або на кігтях, може бути присутній збудник, після їх контакту із зараженими гризунами або іншими господарями. Передача збудника туляремії через воду у тварин може відбуватися після занурення в забруднену воду. Окремі випадки захворювання людей були пов'язані із вживанням забрудненої води, в тому числі колодязної. У фермерів іноді виникали респіраторні туляремійні ураження після збирання сіна (Tärnvik A., Chu M. C., 2007; Hepburn M.J., Simpson A.J., 2008; Maurin M., Gyuranecz M., 2016; Maurin M. et al., 2024).

Передачі збудника із зовнішнього середовища сприяє тривале виживання *F. tularensis* (збудники *F. tularensis* subsp. *tularensis* and *F. tularensis* subsp. *holarctica*). Адже цей збудник виживав протягом кількох тижнів, і навіть місяців в трупах та шкурах інфікованих тварин, зерновому пилі, соломі, воді та ґрунті. Виявилося, що *F. tularensis* subsp. *tularensis* і *F. tularensis* subsp. *holarctica* довше зберегалися в солонуватій воді (2–3 тижні або більше), ніж у прісній, де виживання було відносно коротким. Однак збудник у прісній воді може довше зберігатися в організмі водних найпростіших. Членистоногі переносники також важливі для передачі. Відомо, що різні види іксодових кліщів є біологічними векторами. Крім пов'язаних із кліщами спорадичних клінічних випадків кліщі можуть відігравати важливу роль у спричиненні спалахів серед овець. Трансстадійна передача збудника була продемонстрована в деяких видів кліщів, але можливість трансваріальної передачі остаточно не доведена. Колючі комахи, наприклад, мухи з родини *Tabanidae* (наприклад, оленяча муха, *Chrysops discalis*) і комарі можуть діяти як механічні переносники. Окремі мухи можуть переносити збудник протягом двох тижнів (рис. 23).

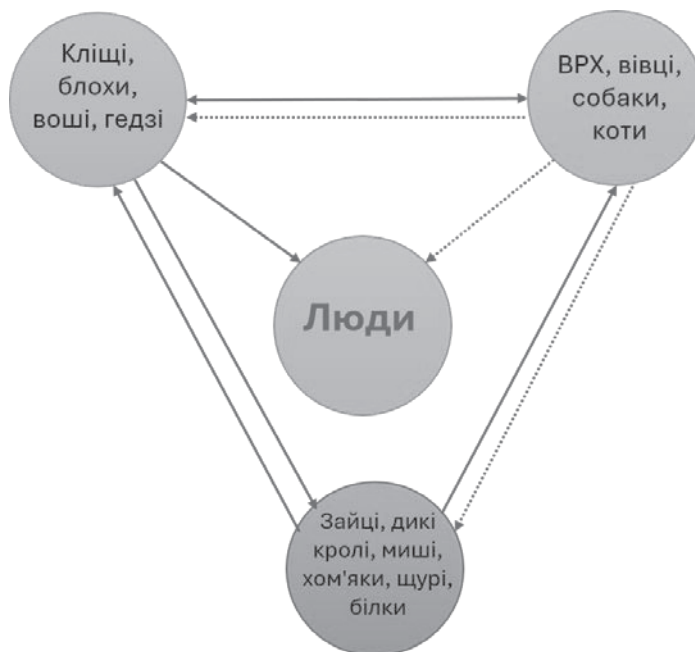


Рис. 23 – Найбільш важливі шляхи передачі *Francisella tularensis*.

Трансстадійна передача була продемонстрована в комарів, які можуть потрапити до організму у вигляді личинок водного середовища та залишитися інфікованими, після дорослішання. *F. tularensis* також було виявлено в інших членистоногих, хоча їх роль у передачі часто спекулятивна. *F. tularensis subsp. holarctica* виділено від кліщів (родини *Gamasidae*), яких виявляють у гризунів у Європі, і кліщі можуть передавати збудник іншим гризунам в лабораторіях. *Ceratopogonids* (кусачі мошки) і *Simulidae* (чорні мошки) також можуть бути потенційними векторами. Блохи можуть залишатися інфікованими протягом декількох тижнів, але вважаються маловажливими, оскільки вони не передають збудник легко між тваринами в лабораторіях. Було повідомлення про зараження плодових мушок (*Drosophila melanogaster*) в лабораторних умовах. В організмі клопів збудник може виживати до 4,5 місяців.

Про передачу двох видів збудника туляремії *F. tularensis subsp. novicida* і *F. tularensis subsp. mediasiatica* відомо мало. *F. tularensis subsp. novicida* була виявлена в солоній або солонуватій воді та ґрунті. Деякі інфекції людини цими збудниками пов'язані із зануренням у воду, або були пов'язані із ковтанням забрудненого льоду (CFSPH, 2017).

F. tularensis є потенційною біологічною зброєю. З культурами слід працювати в лабораторіях рівня біобезпеки 3 (Bauerfeind R. et al., 2015).

Мікроорганізм дуже вірулентний для людини. У природних умовах хвороба, що походить від хребетних, передається під час прямого контакту від диких тварин. Бактерія здатна проникати в організм людини не тільки через мінімальні дефекти (MID 10), але й через слизові оболонки (переважно кон'юнктиву). Більшість заражень відбувається через порізи під час обробки м'яса заражених зайців, а також через укуси кровосисних членистоногих (кліщів, блох, вошей) або укусів котів чи білок. Вдихання пилу, забрудненого екскрементами інфікованих гризунів (від 10 до 50 мікроорганізмів), що може статися під час збору врожаю, й також може призвести до інфікування. Також

можливе зараження через слизову оболонку ротової порожнини під час споживання зараженої їжі ($MID 10^8$) або питної води. Передача від людини до людини не спостерігається (Bauerfeind R. et al., 2015).

Кліщі є важливими переносниками *F. tularensis*, які можуть передавати бактерію між кролями, зайцями та гризунами, а також можуть слугувати міжепізоотичним резервуаром. Кінські мухи, комарі, воші, колючі комахи та мухи також можуть бути переносниками збудника. Тварини можуть заразитися під час вживання в їжу недостатньо оброблених тваринних тканин або інших продуктів, які були забруднені збудником (різними шляхами).

В групі ризику щодо захворюваності на туляремію знаходяться мисливці, працівники ветеринарної медицини, фермери, лісники та фахівці з дикої природи, які мають високу ймовірність контакту з дикими тваринами.

Туляремія не передається від людини до людини. У людей *F. tularensis* передається через укуси членистоногих переносників, які раніше харчувалися на інфікованій тварині, через прямий контакт з інфікованими тваринами, інфікованими тканинами та/або рідинами тварин, ексудатом з ураженої шкіри, крові та респіраторних витоків, під час вживання зараженої води або їжі. На відміну від *F. tularensis* (тип A), *tularensis holarctica* (тип B) переважно асоціюється зі струмками, ставками, озерами, річками та напівводними тваринами, такими як ондатри та бобри (рис. 24).

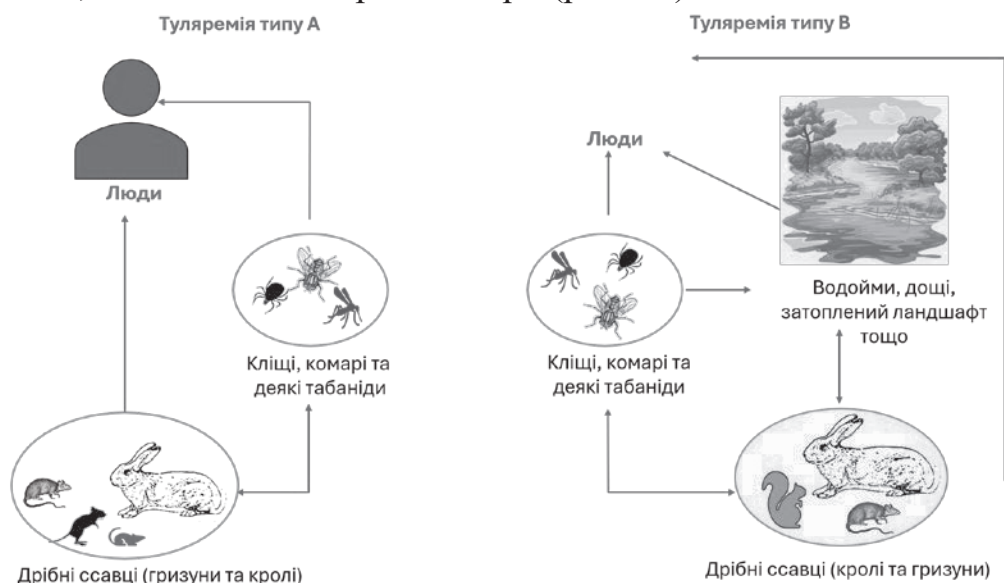


Рис. 24 – Схематична передача різних видів збудника туляремії.

Цей спосіб передачі інфекції є набагато більш поширений в Європі, ніж у США. Ізоляти підвиду *novicida* також були пов'язані з водним шляхом передачі (випадки в Австралії, Іспанії та США) (Whipp M.J. et al., 2003). Інфікування людини також відбувається через вдихання зараженого пилу або аерозолі. Останнє часто відбувається під час сільськогосподарських або ландшафтних робіт, особливо коли техніка створює "пиловий стовб" (наприклад, трактори або косарки) в тих місцях де перебували хворі тварини або трупи. Хоча це трапляється рідко, такий тип контакту може призводити до легеневої туляремії (одна з найбільш важких форм захворювання).

Туляремія відносно поширена і в деяких випадках дуже смертельна для багатьох видів диких тварин. Зокрема, регулярно трапляються епізоотії у зайцеподібних і гризунів. Також в спеціальній літературі описані епізоотії серед овець в Айдахо, в штатах Монтана і Вайомінг. Випадки у овець часто реєструються відразу після епізоотій серед зайцеподібних або гризунів, а інфекція передається переважно через кліщів. Дорослі вівці здебільшого мають репродуктивні ознаки включно з абортами, які можуть досягати 50%. Рівень смертності може становити 10–15% (переважно гинуть ягнята, серед дорослих овець гибель доволі незначна). Клінічні випадки цього захворювання доволі поширені у котів (відбувається зараження під час полювання на гризунів). Хворі коти часто мають серйозні клінічні ознаки, і ці тварини часто гинуть, якщо їм не надати своєчасну допомогу. За легких випадків перебігу у котів, згодом у них виявляють серопозитивність. Спалахи також спостерігалися в лугових собак, норок, яких вирощували на хутро та нелюдиноподібних приматів. Під час окремих спалахів у приматів траплялися клінічні випадки, насамперед у молодих тварин. Деякі з цих випадків були важкими за перебігом, але більшість тварин мали відносно легкі ознаки і хвороба в них доволі успішно лікувалася антибіотиками. Собаки, койоти, велика рогата худоба і деякі інші види, все-таки відносно стійкі до туляремії, і в них здебільшого, переважають легші випадки або субклінічні інфекції. Є відносно мало інформації щодо впливу *F. tularensis subsp. novicida* на тварин. На основі експериментів у гризунів і кролів визначили, що цей мікроорганізм, спричинює м'якшу за перебігом хворобу, ніж *F. subsp. tularensis subsp. tularensis*, але високі дози збудника під час зараження в експерименті призводили до смертельного захворювання (CFSPH, 2017).

Туляремія людини здебільшого виникає як спорадичні випадки, але регулярно повідомляється про спалахи, спричинені одним або кількома клонами *F. tularensis* (Pérez-Castrillón J.L. et al., 2001; Reintjes R. et al., 2002; Celebi G. et al., 2006; Kantardjiev T. et al., 2006; Svensson K. et al., 2009; Hauri A.M. et al., 2010; Larssen K.W. et al., 2011; Johansson A. et al., 2014). Кількість зареєстрованих випадків туляремії за останні роки зросла в більшості ендемічних країн. Європейський центр з контролю та профілактики захворювань (ECDC) повідомив про 641 підтверджений випадок туляремії людини в Європі у 2020 році (захворюваність – 0,15 на 100 000 осіб на рік), більшість з яких сталася у Швеції та Фінляндії. У США з 2011 по 2019 рік було зареєстровано 1984 випадки туляремії людини (середній показник захворюваності – 0,07 випадків на 100 000 осіб на рік), переважно в Арканзасі, Міссурі, Оклахомі та Канзасі (Bishop A. et al., 2023). Туляремія є значною проблемою громадського здоров'я з 2000-х років у Туреччині (Erdem et al., 2014).

Як вже неодноразово зазначалось, туляремія є професійною хворобою для мисливців, м'ясники, фермерів, обробників хутра/вовни, ветеринарів, лаборантів та інших осіб, які можуть контактувати з інфікованими тваринами або їх тканинами. Деякі спалахи в людей були пов'язані з епізоотіями серед диких або одомашнених тварин (наприклад, лемінгів, зайців, овець). Клінічні випадки захворювання можуть виникати після прямого контакту з інфікованими тваринами, але вважалось, що мертві гризуни можуть забруднювати джерела водопостачання під час окремих спалахів. Масштабні епідемії серед людей часто

реєструвались під час військових дій, коли популяція гризунів може значно зростати й забруднювати їжу людини. Описані спалахи захворювання в людей після контакту з річковими (прісноводними) раками під час риболовлі.

F. tularensis subsp. tularensis є більш вірулентною для людини, ніж *F. tularensis subsp. holarctica*. Виразково-залозисті та залозисті форми перебігу туляремії, з розрахунковою летальністю 5% (неліковані), є найпоширенішими формами захворювання, спричиненими обома згаданими збудниками. Вважають, що ці дві форми перебігу становлять принаймні 75–85% клінічних випадків усіх форм захворювання. Вважають, що за відсутності лікувальної допомоги летальність може становити до 50% серед людей з респіраторними формами перебігу. Вважають, що тифозна форма захворювання реєструється у 5–15% випадків, здебільшого спричинюється *F. tularensis subsp. tularensis* і має найвищий рівень смертності. Раніше за відсутності лікування антибіотиками загальна смертність від усіх випадків туляремії, спричинених *F. tularensis subsp. tularensis* оцінювали у 5–15%, іноді до 30%. Менш тяжкими за перебігом і з меншою летальністю проявлялись форми туляремії, спричиненої *F. tularensis subsp. holarctica*. Антибіотики знизили показник загальної летальності від туляремії до 1–3%. *F. tularensis subsp. novicida* є рідкісним патогеном у людини. Зареєстровано менше 20 клінічних випадків описаних в спеціальній літературі, станом на 2017 рік, і більшість з них траплялися в людей, які мали супутні захворювання (наприклад, діабет, алкоголізм тощо), імунна система яких була пригнічена застосуванням ліків та/або тяжко хворіли. Однак залишається ймовірним, що більш легкий перебіг хвороби у здорових людей, або стерті форми перебігу не були діагностовані або були спричинені іншими підтипами *F. tularensis* (CFSPH, 2017). Глобальний показник смертності від туляремії становить менше 1% для інфекцій типу В і близько 2–3% для типу А, але може досягати 30% для нелікованої гострої пневмонії типу А (Dennis D.T. et al., 2001).

Патогенез. Після потрапляння в організм бактерії розмножуються в лімфоїдних тканинах господаря. *F. tularensis* утворюють капсулу, яка відповідає за сироваткову резистентність. В організмі господаря збудник може виживати всередині макрофагів. Відбувається своєрідне маніпулювання імунною відповіддю господаря, змінюючи фазу свого ліпополісахариду (ЛПС). ЛПС *F. tularensis* відрізняється від ЛПС інших грамнегативних бактерій і не індукуює вивільнення інтерлейкіну-1 з моноклеарних клітин та слабо індукуює фактор некрозу пухлин. Як і інші внутрішньоклітинні патогени, вони модулюють біогенез фагосом, тим самим запобігаючи злиттю з лізосомами і виходу в цитоплазму. Під час гострої фази захворювання бактерії швидко розмножуються, і тяжкість захворювання залежить від здатності пацієнта мобілізувати імунологічну відповідь, яка здебільшого залежить від клітинного імунітету. Перехворювання, як правило, спричинює довічний імунітет у людини (Bedi J.S. et al., 2022).

Клінічні прояви. Після інкубаційного періоду, який може тривати 1–21 (переважно 3–10) день хвороба починається з раптового головного та м'язового болю, гарячки, остуди та слабкості. Подальші симптоми залежать від вірулентності та воріт інфекції (WHO, 2007).

Початок хвороби є раптовим, зі швидким розвитком гарячки, втоми, ломоти в тілі та головного болю. Без належного лікування хвороба може тривати 2–3 тижні, після чого настає тривала фаза одужання. Залежно від вірулентності збудника та шляху його потрапляння в організм виникає кілька клінічних форм хвороби.

Виразково-залозисті та залозисті форми. Ці форми виникають після бактеріальної інокуляції через членистоногих або за прямого контакту (дотик до інфікованих тварин або матеріалу, забрудненого *F. tularensis*) з тваринами, які мають ознаки первинної папули, або згодом виразки на місці зараження. Виразка прогресує до некрозу та лімфаденопатії. Протягом 2–4 днів формується первинний комплекс зі збільшеними локальними лімфовузлами, які некротизуються і виразкуються (виразково-залозиста туляремія), склерозуються, що супроводжується гарячкою, остудою, головним болем і млявістю. Первинний комплекс може не формуватися, а лімфовузли збільшуються переважно в пахвовій або пахвинній ділянці (залозиста форма). Якщо ворота проникнення збудника знаходяться в кон'юнктиві, розвивається окуло-гландулярна форма (кон'юнктивіт Паріно). Виразково-залозиста форма туляремії є найпоширенішою (75–85% зареєстрованих випадків) і може супроводжуватися такими ускладненнями, як пневмонія, утворення паренхіматозних інфільтратів та плевральний випіт.

Орофарингеальна форма. Часто виникає після вживання забрудненої води або їжі. У пацієнтів з орофарингеальною формою туляремії може спостерігатися біль у горлі, виразки в роті, тонзиліт і збільшення шийних лімфатичних вузлів.

Окуло-залозиста форма асоціюється з кон'юнктивітом та місцевою лімфаденопатією, що виникає після забруднення кон'юнктиви або занесення збудника до слизової ока (зараженими через пальці під час забою інфікованої тварини чи, можливо, через інфікований пил). Симптоми включають подразнення та запалення очей і набряк передвушних лімфатичних вузлів.

Легенева форма. Під час інфікування легень внаслідок вдихання бактерій або системної інфекції коли інші форми туляремії (наприклад, виразково-залозиста) не лікуються і бактерії поширюються через кровотік у легені. Ця форма туляремії вважається найважчою за перебігом. Симптоми включають кашель, біль у грудях та утруднене дихання.

Тифоїдна форма. Ця форма може бути результатом будь-якого шляху проникнення бактерій. Вона характеризується комбінацією декількох загальних симптомів. Підвид *tularensis* (тип *A*) може призводити до серйозних клінічних проявів і значної смертності, якщо хворобу не лікувати. Висока температура супроводжується прогресуючою слабкістю, нездужанням, анорексією і втратою маси тіла. Можуть виникати респіраторні симптоми, включно з сухим кашлем, болями у горлі та болями за грудиною незалежно від того, чи було захворювання набуте інгаляційним чи іншим шляхом. Шлунково-кишкові симптоми проявляються нудотою, блюваннями та діареєю. Така форма здебільшого виникає за туляремії типу *A*, ніж за туляремії типу *B*. Іноді розвиток таких форм може призводити до рабдоміолізу та септичного шоку. За туляремії типу *B* переважає гарячка, яка супроводжується вогнищевими і загалом легшими симптомами, ніж за туляремії типу *A*. Однак вона часто пов'язана з гнійними ускладненнями та

тривалим періодом одужання. Таким чином, ця форма перебігає без ураження шкіри або лімфаденопатії, може проявлятися синдромом системної запальної реакції зі стійкою високою або періодичною гарячкою, остудою, головним болем, менінгітом, міалгією, пригніченням, болем у животі, діареєю, гепатоспленомегалією, нирковою та поліорганною недостатністю (Tärnvik A., Chu M.C., 2007; Hepburn M.J., Simpson A.J., 2008; Maurin M., Gyuranecz M., 2016).

Внутрішні форми можуть проявлятися стоматитом, фарингітом/тонзилітом, отитом, лімфаденопатією в ділянці шиї (орофарингеальна форма) та/або пневмоніями та плевритом з болем за грудиною (плевролегенева форма) та/або болем у животі, нудотою, блюваннями, шлунково-кишковими кровотечами та діареєю (шлунково-кишкова форма).

Різноманітні ускладнення також описані за туляремії. Останні включають менінгіт, енцефаліт, ендокардит, перикардит, аортит (за наявної аневризми аорти), остеомієліт, ниркову недостатність, гепатит і дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. У вагітних жінок іноді трапляються аборти або передчасні пологи, хоча причинна роль збудника була не зовсім ясною. Деякі вагітні жінки, які отримували лікування антибіотиками, народжували здорових малюків. В людей, які одужали після туляремії можуть розвиватися локалізовані папули без генералізації уражень (CFSPH, 2017).

F. tularensis subsp. mediasiatica дуже рідко є причиною захворювання людини. Підвид збудника *holarctica* нечасто спричинює важкі випадки і летальність. Підвид *novicida* також був виділений від пацієнтів з різними клінічними проявами в Канаді, Австралії та Іспанії (Whipp M.J. et al., 2003). Часто цей збудник спричинював туляремію у людей, які мали супутні захворювання (наприклад, діабет) або були імунодепресовані (CFSPH, 2017). Без проведення лікування туляремія триває 2–3 тижні з наступним тривалим періодом одужання. Незважаючи на відповідну терапію, летальність за внутрішніх форм становить 4–30%. Після перехворювання, як правило, утворюється довічний імунітет (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

У тварин ця інфекція може проявлятися, як легкою регіонарною лімфаденопатією, так і фульмінантною геморагічною септицемією, яка закінчується летально протягом кількох днів. У сприйнятливих і неімунних популяціях зайців і гризунів захворюваність і смертність (чума зайців) може бути високою. Хворі дикі тварини втрачають своє природне почуття страху, виглядають скуйовдженими та мають нестійку ходу. Відомо, що понад 250 видів наземних і водних тварин сприйнятливі до інфекції *Francisella tularensis subsp. tularensis* та/або *subsp. holarctica*. Найпоширеніші дикі тварини-господарі представлені лагоморфами, різновидами зайців та кролів, ондатрами, бобрами та іншими видами гризунів, таких як полівки, польові миші, білки та лемінги. У багатьох випадках у цих видів також розвиваються клінічні ознаки. Серед свійських тварин туляремія реєструється у овець, котів, кролів, собак, свиней, коней, норок, домашніх гризунів та інших видів. Велика рогата худоба здається відносно стійка до хвороби. Також повідомлялося про спалахи серед нелюдиноподібних приматів, що утримуються в неволі (WHO, 2007).

Туляремія типу А (підвид *tularensis*) є дуже вірулентною для кролів, овець та деяких інших видів тварин. Хвороба, ймовірно, недодіагностується у котів і

собак через неспецифічні клінічні ознаки і можливі легкі або нетипові прояви (Whipp M.J. et al., 2003). Прояви хвороби у важливих видів тварин описані нижче (Tularemia facts, 2003).

Кролі, зайці та гризуни дуже сприйнятливі і часто гинуть у великій кількості під час спалахів. Туляремія у овець, як правило, є сезонним захворюванням, яке зазвичай збігається з інвазією їх кліщами. Клінічні ознаки включають гарячку, хистку ходу, діарею, часте сечовипускання, втрату маси тіла та утруднене дихання. Серед молодих тварин часто спостерігається смертність, а кітні вівці можуть абортувати.

Про захворювання серед коней з клінічними ознаками існує обмежена кількість повідомлень; у тварин спостерігається гарячка, задишка, порушення координації рухів та депресія. На таких тваринах часто знаходять значну кількість кліщів.

У заражених домашніх котів спостерігаються ураження, що варіюються від неклінічної прихованої інфекції до сепсису і смерті. Клінічні ознаки можуть включати гарячку, депресію, блювання, лімфаденопатію, абсцеси, виразки у ротовій порожнині, гастроентерит, гепатомегалію, спленомегалію, іктеричність, втрату маси тіла, пневмонію та сепсис, часто хвороба може закінчуватися летально. Ураження у ротовій порожні і регіонарних лімфовузлів показують, що кішки часто заражаються через слизову рота, з'їдаючи мишоподібних гризунів (здобич). Уражені лімфатичні вузли можуть нагноюватись і дренувати. Ураження ротової порожнини, включають білі плями на слизовій або виразки. Однак можливі і більш легкі синдроми. Описані випадки коли кішка мала хронічне дренуюче ураження шкіри і набряк піднижньощелепних лімфатичних вузлів, але не мала системних ознак хвороби, протягом приблизно року до того, як була діагностована туляремія.

У собак описані або приховані, або слабо виражені клінічні ознаки (блювання, кон'юнктивіт, біль у животі, іноді лімфаденопатії), хоча існує достатньо доказів сероконверсії в останніх. Хронічно хворі тварини втрачають масу тіла. Після загибелі, у них на розтині виявляють туберкульозні/псевдотуберкульозні ураження зі збільшенням лімфовузлів, спленомегалією та міліарними білими або жовтуватими, іноді казеозними вогнищами в лімфатичних вузлах, печінці, селезінці та кістковому мозку.

Вагітні вівці можуть страждати від пізніх абортів і народжувати вкрай слабких ягнят. Може спостерігатись гарячка, пригнічення, регіонарна лімфаденопатія та діарея. Системні ознаки можливі, але рідко зустрічається у дорослих овець. Хоча серологічні дослідження показують, що інфекції можуть бути досить поширеними у великої рогатої худоби, але конкретного синдрому не описано, а отже у багатьох випадках хвороба перебігає безсимптомно.

Примати, що утримуються в неволі, можуть мати неспецифічні шлунково-кишкові розлади та/або респіраторні ознаки. Описані доволі нечасті випадки з тяжким проявом та швидкою загибеллю. Повідомлялося також про легші фебрильні форми перебігу, які підтверджуються серологічними дослідженнями.

Ознаки септицемії та загального нездужання спостерігається у деяких диких ссавців. Повідомлялося про гостру септицемію та хронічні інфекції у зайців (Bauerfeind R. et al., 2015; *CFSPH*, 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Патолого-анатомічні зміни. Труп тварин з гострою туляремією можуть бути зневодненими, схудлими або виснаженими. Часто мають нормальний вигляд. У деяких тварин можуть бути виявлені ураження порожнини рота. Печінка, селезінка і лімфатичні вузли часто збільшені та містять ділянки казеозного некрозу. Спостерігають застійні явища, набряки, консолідовані ділянки, а також фібринозні пневмонії або плеврит. Виявляють міліарні, сірувато-білі, білі або світло-жовті некротичні вогнища в печінці, селезінці, кістках, легенях та/або лімфатичних вузлах. Деякі з цих вогнищ часто є ледь помітними. У кролів бліді некротичні вогнища виявляють у печінці та селезінці. Спостерігають виразковий ентерит, некротизовані солітарні фолікули (цятки або бутони). В окремих котів виявляють жовтяницю. Гострі некротичні ентерити або гепатити виявляють у диких кільчастих опосумів. Нечасто дикі тварини, інфіковані *F. tularensis*, наприклад, сірі білки (*Sciurus griseus*) та кам'яні куниці (*Martes foina*) не мали характерних для туляремії уражень. Більш стійкі види або тварини, заражені незначною кількістю вірулентного збудника, можуть мати хронічні гранульоми, які нагадують туберкульозні ураження, особливо в селезінці, печінці, нирках, легенях та перикардії (CFSPH, 2017).

Діагностика. Запідозрити туляремію можна за анамнезом (контакт з дикими тваринами) та клінічними симптомами. Для посіву на поживні середовища можуть бути використані витоки з виразок, гній, матеріал біопсії лімфатичних вузлів, кон'юнктивальний секрет, мокротиння та кров. Бактерії повільно ростуть і вимагають наявності лабораторії з рівнем біобезпеки 3 (BSL-3).

F. tularensis можна виділити на збагачених поживних середовищах. Наприклад, на овечому кров'яному агарі, але для субкультури настійно рекомендується використовувати середовища, збагачені цистеїном, такі як цистеїн-глюкозний кров'яний агар, оскільки під час тривалого пасажування на вівцях збудник, як правило, не буде добре рости на кров'яному агарі. Збагачений шоколадний агар (цистеїновий серцевий агар, доповнений 9% овечих еритроцитів (CHAB) також може бути використаний для виділення збудника. Антибіотики слід додавати для придушення сторонньої мікрофлори. Інкубація за 5% CO₂ підтримує ріст *Francisella spp.* з інкубаційним періодом не менше 48 годин, який може бути продовжений до 10 днів залежно від видимості росту (Bedi J.S. et al., 2022).

Під час серологічного дослідження використовують реакцію аглютинації (РА), ІФА (ELISA) на IgM, IgA та IgG. Антитіла можуть бути виявлені вже через 1 тиждень після появи симптомів; через два тижні вони виявляються в переважній більшості випадків. Антибіотики можуть пригнічувати антитільну відповідь. Титри 1:40 у тесті аглютинації є підозрілими, але їх слід перевіряти кожні 8–10 днів, щоб не пропустити значне підвищення (від 1:160 до 1:5120). Слід бути обережними з інтерпретацією результатів досліджень, оскільки *F. tularensis* має перехресно реактивні антигени з *Brucella spp.*, *Legionella sp.*, *Proteus OX19*, *Yersinia enterocolitica*. Інфекційні підвиди (*tularensis* і *holarctica*) неможливо диференціювати серологічно. Вестерн-блот та тести стимуляції лімфоцитів можуть бути корисними. Для діагностики захворювання в людей може бути використана імуногістохімія, ПЛР, гістопатологія.

У тварин діагноз встановлюють за допомогою бактеріологічного дослідження (посів на поживні середовища) або ПЛР (молекулярна діагностика)

після дослідження зразків крові чи біоптатів після біопсії або матеріалів після розтину (легені, печінка, селезінка, нирки, лімфатичні вузли). ПЛР може бути цінним діагностичним інструментом, коли збудник не вдається культивувати або коли культивування не рекомендується з міркувань біобезпеки. Молекулярні методи включають секвенування 16S рРНК, можуть бути використані для визначення видів і підвидів збудника. Мікроаглютинація або внутрішньошкірні алергічні проби з тулярином/туляреміном (бувають позитивними з 5-го дня захворювання) є подальшими діагностичними етапами (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Отже, *F. tularensis*, його нуклеїнові кислоти та антигени можуть бути виявлені в різних клінічних зразках, включаючи ексудат, кров і тканини, такі як печінка, селезінка, збільшені лімфатичні вузли, нирки, легені та кістковий мозок. В мазках-відбитках можна виявити дрібні грамнегативні кокобактерії всередині клітин і розкидані серед уламків тканин. Адже *F. tularensis* дуже дрібний (0,2–0,7 мкм) і його легко помітити, він слабо забарвлюється за звичайних методів (за Грамом). Імунофлюоресценція може допомогти виявити збудник в мазку-відбитку. ПЛР-аналізи можуть виявити нуклеїнові кислоти *F. tularensis* у клінічних зразках, антигени також можна виявити з використанням імунофарбування або ІФА. Деякі ПЛР-тести можуть визначити підвид збудника. Випадки також можна діагностувати шляхом виділення *F. tularensis*, але робота з культурою збудника, як уже зазначалось, вимагає рівня біобезпеки 3 (BSL-3) і доступна лише в обмеженій кількості лабораторій. *F. tularensis subsp. novicida* можна виділити на стандартних середовищах, таких як кров'яний агар. Проте *F. tularensis subsp. tularensis* і *F. tularensis subsp. holarctica* є вибагливими й вимагають спеціальних середовищ, що містять тіолові сполуки (наприклад, цистеїн), використовують такі середовища як цистеїновий серцевий агар з 9% шоколадної крові (CHAB), дріжджове середовище з вугільним буферним екстрактом (BYCE), середовище Маккоя та Чепіна або модифіковане Агар Тайєра/Мартена. Доповнене антибіотиком середовище CHAB (CHAB-A) може бути корисним в разі забруднення зразків *F. tularensis subsp. tularensis* і *F. tularensis subsp. holarctica*. Колонії збудника можуть утворюватись на агарі з овечою кров'ю. Колонії можна ідентифікувати за допомогою ПЛР, біохімічних тестів та аналізів на виявлення антигенів. Ідентифікація культури збудника може зайняти від 2 днів і навіть до 2 тижнів. Біопроба на тваринах (наприклад, зараження мишей) також може бути використана для виділення збудника, однак, ймовірно, останнє проводять лише у виняткових обставинах. Можна виділити кілька підтипів *F. tularensis* в ПЛР-тестах або іншими генетичними методами (RFLP, PFGE, MLVA), а також певними біохімічними аналізами (наприклад, здатність ферментувати гліцерин). Серологічні дослідження включають аглютинацію (РА) у пробірці або предметному склі, мікроаглютинацію та ІФА. Можна в динаміці спостерігати також за підвищенням титрів антитіл. Як уже зазначалось, враховуйте перехресні серологічні реакції можуть виникати з іншими бактеріями, такими як *Yersinia spp.*, *Brucella spp.* і *Legionella spp.* (CFSPH, 2017).

Діагноз туляремії в людини може бути встановлений серологічно або шляхом культурального дослідження чи ПЛР виявлення *F. tularensis* у клінічних

зразках (Tärnvik A., Chu M.C., 2007; Hepburn M.J., Simpson A.J., 2008; Maurin M., 2020; Wawszczak M. et al., 2022). Культуральне дослідження та ПЛР-тести можуть дозволити ранню та специфічну діагностику туляремії. Як зазначають дослідники, залежно від клінічної картини, *F. tularensis* можна виростити або виявити методом ПЛР з різних клінічних зразків, включаючи кров, шкірний жир, кон'юнктивальний або глотковий ексудат, зразки лімфатичних вузлів, спинномозкову рідину, мокротиння та кістково-суглобові зразки. Однак чутливість культури *F. tularensis* швидко знижується з часом, і цю бактерію вдається виділити лише у близько 10% випадків туляремії. Тести ПЛР зазвичай залишаються позитивними протягом більш тривалого часу. Наприклад, вони зазвичай позитивні для зразків лімфатичних вузлів, зібраних після декількох тижнів розвитку туляремії, в той час як культуру збудника не виділяють. Однак у багатьох пацієнтів клінічні зразки, окрім зразків крові та сироватки, недоступні для ПЛР-тестування.

Тому діагноз туляремії часто ґрунтується на серологічних дослідженнях. Значні титри специфічних антитіл зазвичай виявляються лише через 2–3 тижні після початку захворювання. Хибнопозитивні результати можуть виникати через тривале персистування (від місяців до років) антитіл в осіб, які перенесли туляремію в минулому, а також через серологічні перехресні реакції. Тому для підвищення специфічності слід досліджувати два зразки сироватки, взяті з інтервалом щонайменше 2 тижні. Діагноз туляремії зазвичай вважається підтвердженням у пацієнтів із сумісними епідеміологічними та клінічними даними та виявленням *F. tularensis* культуральним методом або ПЛР, чи сероконверсією, або 4-кратним збільшенням титрів антитіл з інтервалом у 2 тижні або більше. У цьому ж контексті один позитивний зразок сироватки відповідає ймовірному випадку туляремії (Maurin M. et al., 2024).

Диференційна діагностика. Хворобу в людей необхідно диференціювати від *стафілококових* і *стрептококових* інфекцій, *пастерельозу*, *інфекційного мононуклеозу*, *токсоплазмозу*, *венеричної лімфогранульоми*, *хвороби котячих подряпин*, *чуми*, *споротрихозу*. Тифоїдну форму диференціюють від *черевного тифу*, *сальмонельозу*, *бруцельозу*, *малярії*, *Ку-гарячки*, *пситакозу/орнітозу*, *хвороби легіонерів*, *хантавірусної інфекції*. Ротоглоткову форму туляремії диференціюють від *стрептококової інфекції* та *дифтерії*. Якщо в анамнезі є доведені укуси кліщів або комах і гарячки, слід запідозрити *Лайм-бореліоз*, *кліщовий енцефаліт* і, зокрема, *RMSF* і *колорадську кліщову гарячку* (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Без лікування смертність людей від туляремії становить 5–15% (інфікування *F. tularensis subsp. tularensis*). Летальні випадки, спричинені іншими підвидами *F. tularensis*, трапляються нечасто (CDC, 2018). Загалом збудник чутливий до тетрациклінів, фторхінолонів, аміноглікозидів. Для лікування застосовують гентаміцин 5 мг/кг/добу в три прийоми в/в або в/м, або стрептоміцин 2×10 мг/кг/добу в/м протягом 10 днів, або ципрофілоксацин 2×400 мг/добу в/в або 2×750 мг/добу перорально, або доксициклін 2×100 мг/добу в/в або п.о. від 14 до 21 дня.

Тваринам можна застосовувати окситетрациклін у дозі 10 мг/кг/добу (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2017).

Специфічна профілактика. Наразі не існує ліцензованої вакцини проти туляремії. До недавнього часу була доступна вакцина для захисту працівників лабораторій, які регулярно працюють з *F. tularensis*. Однак ця вакцина наразі перебуває на розгляді в Управлінні з контролю за продуктами і ліками США (FDA) (CDC, 2018). Таким чином, нині в Європі та США вакцини не схвалені, але в деяких країнах колишнього СРСР живі вакцини дозволені з профілактичною метою. Вакцинація ослабленим штамом *F. tularensis* може призвести до клітинно-опосередкованого та гуморального імунітету, який триватиме кілька років. У США вакцину використовували обмежено через можливі ускладнення та незначну ефективність (Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Випадки туляремії в людини потребують швидкого виявлення та лікування, щоб запобігти смертельним наслідкам. Тому пріоритетним завданням є профілактика зараження, особливо серед груп професійного ризику (наприклад, мисливців, фермерів, туристів і т.п.). Люди, які знаходяться в зоні ризику повинні дотримуватися відповідних правил під час поводження з дичиною та під час контактів з гризунами чи іншими дикими тваринами. Дичину, імпортовану з ендемічних районів, необхідно ретельно проварювати перед споживанням. Загальні заходи профілактики полягають в тому, щоб уникати потрапляння бактерій всередину організму, вдихання та зараження через членистоногих. Потрібно використовувати репеленти від комах (наприклад, DEET, пікаридин, олію лимонного евкаліпта тощо), щоб уникнути укусів членистоногих. Потрібно носити довгі штани, довгі рукави на сорочках, довгі шкарпетки, щоб кліщі та оленячі мухи не потрапляли на шкіру. Потрібно негайно видаляти кліщів, що присмокталися, за допомогою пінцета з тонкими кінчиками. Забороняється вживати неочищену поверхневу воду. Під час косіння або ландшафтних робіт потрібно бути обережними, щоб не наступити на мертвих тварин. Бажано використовувати маски під час подібних робіт, щоб зменшити ризик вдихання бактерій в ендемічних районах.

Деякі країни, наприклад РФ, виробляють вакцини проти туляремії для екстреного використання під час спалахів.

З метою профілактики потрібно: – використовувати засоби індивідуального захисту під час полювання на зайців та кролів; – застосовувати рукавички під час поводження з тваринами, особливо з кролями, ондатрами, степовими собаками та іншими гризунами; – контролювати ретельність приготування м'яса дичини перед вживанням; – уникати контакту з мертвими тваринами та мити руки після контакту з дикими та домашніми тваринами.

Необхідно дотримуватись заходів щодо запобігання контакту з сприйнятливими дикими та сільськогосподарськими та домашніми тваринами (наприклад, з гризунами) та потенційно забрудненою водою (наприклад, озера, струмки) що зменшить ризики зараження з цих джерел. Корми для тварин повинні бути захищені від диких гризунів та інших диких тварин. Кішкам і собакам не можна дозволяти полювати там, де є ендемічна туляремія.

Поводження з біологічними зразками, потенційно зараженими *F. tularensis*, повинно здійснюватися в лабораторіях BSL-3. Важливо проводити систематичні обстеження природних осередків туляремії, що дозволить забезпечити раннє виявлення спалахів серед тварин і людей (CFSPH, 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика ґрунтується на захисних заходах проти джерел інфекції (наприклад, тварин, членистоногих, питної води та продуктів харчування, гідротелуричного середовища). Лікарі повинні надавати відповідні рекомендації особам, які проживають в ендемічних щодо туляремії районах і мають високий ризик інфікування *F. tularensis* через свою професію (наприклад, фермери, ветеринари, м'ясники, ландшафтні дизайнери) або діяльність на дозвіллі (наприклад, полювання, ловля риби, прогулянки). Лише аміноглікозиди, тетрацикліни та фторхінолони розглядаються як препарати першої лінії для лікування туляремії. Однак сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування туляремії були розроблені, в першу чергу, для боротьби з надзвичайними ситуаціями в контексті біотероризму (Dennis D.T. et al., 2001; Bossi P. et al., 2004; Caspar Y., Mauri, M., 2017).

ХЛАМІДІОЗИ

Етіологія. Хламідії – це нерухомі, грамнегативні, дуже дрібні, облігатні внутрішньоклітинні бактерії. Їх клітинна стінка нагадує клітинну стінку грамнегативних бактерій, але містить лише сліди пептидоглікану. Вони проходять характерний цикл розвитку, є позаклітинними круглими або овальними високоінфекційними елементарними тільцями діаметром 0,2–0,6 мкм. Останні потрапляють у клітинні вакуолі шляхом ендоцитозу. Там вони розвиваються у вегетативні, неінфекційні плеоморфні ретикулярні тільця (діаметром 0,5–1,5 мкм), які діляться бінарним поділом і є метаболічно активними. З часом вакуоля заповнюється понад 1000 інтрацитоплазматичних включень, але не зливається з клітинними лізосомами через інгібуючий механізм, що продукується хламідіями. Ця вакуоля є характерною морфологічною ознакою інфікованих клітин і може бути використана для мікроскопічної діагностики. Потім ретикулярні тільця диференціюються через проміжні конденсуючі форми у зрілі інфекційні тільця, які вивільняються, коли їхні мембрани та мембрани клітин-господарів розкриваються, таким чином, розпочинаючи новий цикл.

У 1999 р. представники роду *Chlamydia* були розділені на два роди *Chlamydia* і *Chlamydophila*. Згодом рекласифікований єдиний рід *Chlamydia* включав 14 видів (*Chlamydia trachomatis*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. abortus*, *C. suis*, *C. pecorum*, *C. avium*, *C. caviae*, *C. muridarum*, *C. felis*, *C. gallinacea*, *C. serpentis*, *C. poikilothermis* та *C. buteonis*) (Sachse K. et al., 2015; Polkinghorne A., Branley J., 2020). З цих видів два види (*C. trachomatis* та *C. pneumoniae*) мають клінічне значення для людини, а два (*C. psittaci* та *C. abortus*) мають зоонозне значення.

Нині таксономія *Chlamydiales* включає дев'ять бактеріальних родин: *Chlamydiaceae*, *Clavichlamydiaceae*, *Cribchlamydiaceae*, *Parachlamydiaceae*, *Parilichlamydiaceae*, *Piscichlamydiaceae*, *Rhabdochlamydiaceae*, *Simkaniaceae* та *Waddliaceae*. Родина *Chlamydiaceae* включає два роди: *Chlamydia*, з 17 видами (*Chlamydia abortus*, *C. avium*, *C. buteonis*, *C. caviae*, *C. crocodili*, *C. felis*, *C. gallinacea*, *C. muridarum*, *C. pecorum*, *C. pneumoniae*, *C. poikilothermis*, *C. psittaci*, *C. serpentis*, *C. suis*, *C. vaughanii*, *C. ibidis* і *C. trachomatis*) та 3 види *Candidatus* (*Ca.*) (*Ca. C. sanzinia*, *Ca. C. corallus* та *Ca. C. testudinis*), а також *Chlamydiifrater*, який включає 2 види (*Chlamydiifrater phoenicopteri* та *Chlamydiifrater volucris*). Однак відкриття нових видів і досягнення в генотипуванні та метагеноміці часто спонукають до перегляду класифікації (Casper S.G., Hill H., 2024).

Chlamydia trachomatis – найпоширеніший бактеріальний збудник захворювань, що передаються статевим шляхом (STD), а також спричинює трахому (кератокон'юнктивіт). Хронічні та повторні інфекції можуть призвести до незворотних ушкоджень, включаючи трубне безпліддя у жінок і сліпоту (*trachoma*) після інфікування очей. Ускладнення можуть бути представлені реактивним артритом, імовірно, пов'язаним з імунною відповіддю на інфекцію. *Chlamydia pneumoniae* може призводити до незворотних ушкоджень, включаючи трубне безпліддя у жінок і сліпоту. Це визнаний збудник позалікарняних пневмоній. Він спричинює інфекцію у верхніх і нижніх дихальних шляхах. Повторний або тривалий вплив *C. pneumoniae* асоціюється з симптомами астми та

хронічної інфекції, що може призводити до розвитку обструкції дихальних шляхів за неатопічної бронхіальної астми.

У тварин виявляють *C. psittaci* (у птахів), *C. abortus* (у щурів) і *C. felis* (у котів). Основним господарем *C. pneumoniae* є людина, але спорадичні випадки захворювання були зареєстровані у коалових ведмедів, бандикутів, коней, змій, черепах, ігуан, хамелеонів та жаб. Ці ізоляти, однак, виявилися специфічними для тварин біоварами; тому *C. pneumoniae* не вважається зоонозною бактерією (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Історична довідка. Перше визнання зоонозного потенціалу хламідійних інфекцій пов'язане з описанням бактерій (Pospischil A., 2009). У 1879 році Jacob Ritter описав епідемію смертельних респіраторних захворювань у людей, пов'язану з контактом із папугами та зябликами, які утримувалися у клітках. На той час етіологічний агент цього захворювання (згодом названого пситтакозом) був невідомим, і підозрювали, що він має вірусне походження. Після значного спалаху в Парижі в 1892 році, хворобу було названо “*psittakos*”, що з грецького означає “папуга” (Morange A., 1895). Хламідійні організми були вперше описані Halberstaedter і von Prowazek у 1907 році, які виявили внутрішньоцитоплазматичні включення, що містили значну кількість мікроорганізмів в клітинах, отриманих з кон'юнктивальних зіскрібків пацієнтів з трахомою. Вони вважали, що ці організми були найпростішими і назвали їх “хламідозоа” від грецького слова “хламида”, що означає “мантія”, оскільки червонуваті елементарні тільця (ЕТ) здавалися вбудованими в блакитну матрицю або мантію. Всесвітня пандемія людського пситтакозу у 1929–1930 роках була спричинена завезенням екзотичних птахів з Аргентини до Європи та Північної Америки. Майже одночасно збудник був вперше описаний у мазках, отриманих від інфікованих людей і птахів у 1930 році Levinthal, Coles і Lillie у вигляді невеликих фільтрівних тілець в інфекційному матеріалі, які отримали назву тільця Левінтала-Коулза-Ліллі (*LCL*). Патоген був виділений Bedson і Westerny 1930 році. Згодом, в 1932 році, Bedson запропонував характеризувати цикл розвитку організму як двофазний. До 1966 року стало зрозуміло, що хламідії не є вірусами, а є бактеріями, оскільки вони мали як ДНК, так і РНК і мали цикл розвитку, відмінний від реплікаційного вірусного. Хламідії також мають клітинну стінку, подібну до клітинної стінки грамнегативних бактерій, і мають рибосоми, чутливі до антибіотиків, що характерно для прокаріотів (Moulder J. W., 1966; Bedi J.S. et al., 2022).

ПСИТТАКОЗ/ОРНІТОЗ

Пситтакоз людини (також відомий як орнітоз або хвороба папуг) є важливим зоонозом, що спричинюється *C. psittaci*. Резервуарами *C. psittaci* є птахи (зокрема папуги, домашня птиця, голуби та інші декоративні птахи) і навіть ссавці (Hogerwerf L. et al., 2020). Прямий контакт із зараженими птахами та ссавцями, вплив їх фекалій і респіраторних виділень, а також вдихання заражених аерозолів може призвести до пситтакозу людини (Balsamo G. et al., 2017; Gu L. et al., 2020). Передача від людини до людини зустрічаються нечасто (Balsamo G. et al., 2017).

Chlamydia psittaci є провідним мікроорганізмом, ідентифікованим у клінічних випадках нині, але принаймні два додаткових види, *C. avium* і *C.*

gallinacea, також є визнаними. *C. psittaci* інфікує понад 400 видів птахів. Важливими господарями збудника серед одомашнених птахів є папугові, свійська птиця, голуби, павичи, дика птиця тощо. Окремі види птахів переносять *C. psittaci* безсимптомно. В інших видів теж реєструють випадки хвороби від легких до важких, відразу або після того, як вони зазнали стресу. Можливі значні економічні збитки у промислових стадах індиків, навіть якщо смертність невисока. Повідомлялося про спалахи захворювання у диких птахів. *C. psittaci* може вражати ссавців, включаючи людей, які були в контакті з птахами або знаходились в забрудненому середовищі. Деякі інфекції у людей мають субклінічний характер; проте спостерігають як легкі, так і важкі форми клінічного перебігу. У вагітних жінок, інфікування може призвести до смерті плода. Дослідники зазначають, що інфекції *C. psittaci* можуть бути недодіагностовані в деяких популяціях птиці/тварин і в людей. Наприклад, працівники птахофабрик можуть піддаватись впливу цього збудника постійно. Повідомлялося також про те, що збудник пташиного хламідіозу може спричиняти репродуктивні втрати, захворювання очей або респіраторні ураження у жуйних тварин, коней і домашніх тварин.

C. avium і *C. gallinacea* ще недостатньо вивчені. *C. avium* був виявлений у голубів, причому частина птиці цього виду не хворіла клінічно, проте збудник від цих птахів виділявся. Цього збудника часто виділяють від папугових. *C. gallinacea* вперше був виявлений у стадах свійської птиці, які були пов'язані з хламідіозом у людей, і є підозра, що первинно це збудник адаптований до організму людини (CFSPH, 2017).

Збудниками пташиного хламідіозу є *Chlamydia psittaci* або нещодавно визнані види *C. avium* і *C. gallinacea*. Також можуть існувати інші патогенні хламідії, носіями яких є птахи, особливо, дикі. Наприклад, кандидата на новий вид *C. ibidis* було виявлено у здорових, вільноживучих африканських священних ібісів (*Threskiornis aethiopicus*) у західній Франції. Крім того, потенційно нові хламідії були виявлені в деяких видів хижих та морських птахів. Пташиний хламідіоз зазвичай називають пситтакозом у людей (синонімічна назва орнітоз). Останнє допомагає відрізнити його від хламідіозу, спричиненого *C. trachomatis*, збудника, який циркулює серед людей.

C. psittaci був єдиним відомим видом хламідій, що зберігається у птахів до кількох років. Нині описані щонайменше 16 генотипів *C. psittaci*, які диференційовані на основі бактеріального гена *ompA*, всі вони були виявлені у птахів і ссавців. Генотипи від A до F і EB, є найбільш поширеними, але інші генотипи (I, J, 1V, 6N, MatI16, R54, YP84 і CPX0308) також зустрічаються у птахів. Генотип WC було виділено під час спалаху у великої рогатої худоби, а M56 під час спалаху захворювання в ондатр. Деякі генотипи *C. psittaci*, як правило, асоціюються з певними птахами-господарями, але це не є абсолютним, і інфікування інших видів птахів різними генотипами підтверджуються. Люди можуть бути інфіковані будь-яким генотипом, але деякі (наприклад, генотип A), пов'язаний з високою захворюваністю, порівняно з іншими.

Господарі *Chlamydia avium* і *Chlamydia gallinacea* остаточно не з'ясовані. Повідомлялося про виділення *C. avium* у голубів (основний резервуар господаря). *C. gallinacea* була виділена від домашньої птиці (кури, індиків, цесарки, качки,

гуси), ультрамаринового великодзьоба (*Cyanocompsa brissonii*). *C. gallinacea* не асоціюється з клінічними проявами хламідіозу у домашньої птиці. Наразі немає повідомлень про ураження тварин цими збудниками.

Ефективними дезінфікуючими засобами проти *C. psittaci* є четвертинні амонійні сполуки, альдегіди (наприклад, формальдегід, ортофталевий альдегід, глутаральдегід), 70% ізопропіловий спирт, гіпохлорид натрію, хлорфеноли. Повідомлялося, що збудник стійкий до кислот або незначних концентрацій лугів. *C. psittaci* чутлива до вологого тепла 121°C (250°F) з експозицією 15 хвилин і сухого тепла 160–170°C (320–338°F) з експозицією 1 година або трохи довше (CFSPH, 2017).

Епізоотологічні й епідеміологічні відомості. Пситтакоз – це хвороба птахів, збудник якої передається людині. Клінічні симптоми включають гарячку, остуду, головний біль, фотофобію, інтерстиціальну пневмонію, кашель і міалгії (Bauerfeind R. et al., 2015).

Поширення. *C. psittaci* поширений в усьому світі. Природними господарями є птахи. Нині описано інфікування понад 460 видів птахів, причому папути та голуби уражуються переважно. Іноді *C. psittaci* виділяють від здорових або хворих ссавців, таких як велика рогата худоба, вівці, свині та собаки. Дослідники зазначають, що виділяли збудника від значної кількості ссавців та інших тварин (домашні, свійські, дикі, зоопаркові тварини, рептилії, жаби тощо), проте це були ПЛР-дослідження, які включали виявлення гена *ompA*, який може бути асоційований із іншими видами хламідій. В той же час під час постановки біопроби із зараження ссавців цим збудником воно вдається (CFSPH, 2017).

C. psittaci має зоонозний потенціал. Більшість інфікованих людей контактували із птахами чи їхнім середовищем. Про підозру зоонозної передачі також повідомлялося після контакту людини із зараженою плацентою коней. *C. gallinacea* також може уражувати людей. В спеціальній літературі є повідомлення про три випадки атипової пневмонії в працівників бійні, які переробляли птицю. Ці випадки спочатку були діагностовані як пташиний хламідіоз, але *C. psittaci* ні в одній з тушок не виділили. *C. avium* у людей не виявляли. На рис. 25 показано передачу збудника від основного господаря.

C. psittaci виявляють в усьому світі. *C. gallinacea* описана в Європі, Китаї та Австралії, *C. avium* в Європі (CFSPH, 2017). Щодо даних з орнітозу серед населення України, то відповідно до даних офіційної звітності його впродовж останніх 10 років (2014–2023 рр.) реєстрували лише у 1 пацієнта із Донецької області в 2018 році.

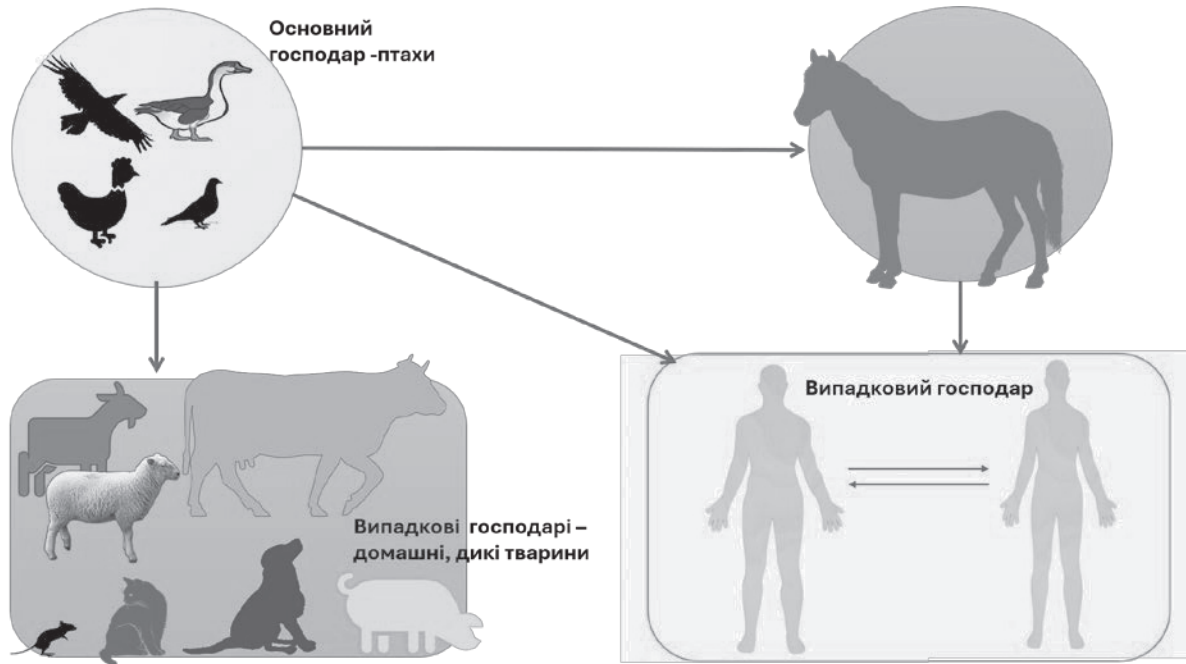


Рис. 25 – Передача збудника орнітозу від провідного господаря.

Протягом останніх років було офіційно зареєстровано від 70 до 200 щорічних спалахів пситтакозу у папугових і приблизно від 10 до >100 випадків пситтакозу/орнітозу у інших видів. Штами, виділені від папуг особливо вірулентні для людини, але штами від інших птахів також можуть спричиняти тяжкі захворювання, наприклад, у людей, які розводять голубів або працівників птахівничої галузі. Високому ризику піддаються люди, які контактують з птахами та їхніми екскрементами, тобто працівники ветеринарної медицини, птахівники та торгівці птахами, доглядачі за тваринами, працівники боєнь (птахофабрик), мікробіологи та люди, які працюють з пташиним пір'ям. *C. psittaci* є потенційним агентом біотероризму (під час роботи в лабораторії має використовуватись рівень біобезпеки 3) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Птахи заражаються *C. psittaci* під час вдихання інфікованого пилу або повітряних часток, дрібного пір'я тощо. Зараження може відбуватись аліментарним шляхом (проковтування інфекційного матеріалу, включаючи тканини загинувших птахів, які вони можуть дзьобати). Значні кількості цього мікроорганізму виділяються з послідом, який після висихання перетворюється в аерозоль, що містить збудник. Витоки або виділення з дихальних шляхів і порожнини рота, також можуть містити значну кількість збудника. У механічній передачі збудника можуть приймати участь мухи, кліщі і воші. Окремі птахи є безсимптомними носіями *C. psittaci*, і можуть періодично виділяти збудник, й таке виділення може бути доволі тривалим. Вертикальна передача збудника (через яйце) була зареєстрована у різних видів птахів, але, зазвичай, вона відбувається нечасто. Крім заражених яєць, збудник можна виявити на шкаралупі. Пташенята заражаються в гнізді від батьків під час відригування їжі, через ектопаразитів тощо. Такі, що виживають здебільшого стають носіями збудника. Собаки заражалися збудником після поїдання трупів птиці або фекалій. В умовах експерименту заражені телята перезаражали інших телят у разі контакту.

Чинниками (факторами) передачі збудника є забруднені корми й вода. Елементарне тільце хламідій, захищене органічними рештками, залишається заразним у зовнішньому середовищі більше одного місяця, в кормах для птахів до двох місяців, на склі – до 15 діб, а в соломі 20 діб. *C.psittaci* залишається життєздатною щонайменше 72 години за температури від 4°C до 56°C, у неочищеній суспензії з інфікованих яєць.

Люди зазвичай заражаються під час прямого контакту інфікованих птахів або з навколишнього середовища, коли вони вдихають забруднений пил, дрібне пір'я та виділення у вигляді аерозолі. Передача від людини до людини є нечастою, однак в спеціальній літературі такі випадки описані. Описані випадки розповсюдження збудника в сім'ях під час кашлю захворілої людини (через аерозоль), які були працівниками лікарень. Описані зараження пацієнтів, які перебували у одній палаті з хворою людиною (CFSPH, 2017).

Отже, передача інфекції людині відбувається під час вдихання зараженого пилу або через контакт з екскрементами інфікованих тварин. Птахи-бактеріоносії, особливо синиці та голуби, є найбільш важливими джерелами інфекції. Передача інфекції від людини до людини можлива, але, реєструється нечасто (Bauerfeind R. et al., 2015).

C. psittaci здебільшого виділяється з респіраторним ексудатом, особливо з носовими виділеннями, а також з фекаліями птахів. Серед птахів *C. psittaci* поширюється переважно шляхом вдихання висохлого посліду та виділень інфікованих птахів або шляхом проковтування заражених фекалій. Існують також докази передачі збудника через яйця (Vanrompay D. et al., 1995). Переважним шляхом, потрапляння *C. psittaci* в стадо птиці є контакт з дикими птахами. Вертикальна передача може відбуватися з низькою частотою серед індиків, курей та качок. *C. psittaci* також може передаватися від птаха до птаха через кровосисних ектопаразитів, таких як воші, кліщі та мухи, або, рідше, через укуси чи рани. Для людей найпоширенішим шляхом передачі *C. psittaci* є контакт з інфікованими птахами та їхніми екскрементами. Здебільшого інфекції виникають внаслідок контакту з домашніми птахами пситтацинами, тому хвороба називається пситтакоз. Однак було задокументовано передачу інфекції від птахів, що живуть на волі, зокрема голубів, хижих птахів та берегових птахів. Основним шляхом зараження є вдихання аерозолів, що містять бактерію, яка була аерозольована з висохлих фекалій або респіраторних витоків. Також можливе інфікування в разі перорального потрапляння (аліментарний шлях зараження). Інші шляхи зараження включають контакт “рот-дзьоб” та роботу з пухом і пір'ям, тканинами інфікованих птахів. Вважається, що ЕТ збудника є екологічно стійкими. Таким чином, з огляду на небезпеку зараження людини, пташині штами *C. psittaci* були віднесені до організмів “групи ризику 3-го рівня”. Хвороба характеризується професійним ризиком для осіб, які працюють з домашньою птицею або дикими птахами (наприклад, у птахопереробній промисловості, на ринку домашніх птахів тощо). Особи, які працюють з інфікованою птицею на фермі та персонал на бойнях також перебувають у групі ризику. Як уже зазначалось, передача від людини до людини відбувається нечасто, але вона можлива.

Ризик пситтакозу найбільший серед людей, які контактують із птахами або їх тканинами. Ця група включає власників птахів, ветеринарів, лаборантів, домашніх тварин і працівників птахівництва (в т.ч. робітників ферм, інкубаторіїв і птахопереробних підприємств). Більшість випадків захворювання людей пов'язані з папугами, голубами і птицею (особливо індиками й качками). Клінічні випадки в людей також можуть виникати після контакту з іншими птахами. Дослідження проведене в Німеччині показало, що *C. psittaci* виявляли в 2,1% випадків позалікарняних випадків пневмонії, тоді як переважний збудник хвороби людини *C. pneumoniae*, в цьому дослідженні становив лише 1,4%. Деякі дослідження свідчать про те, що інгаляційні інфекції (або зараження) *C. psittaci* можуть траплятися відносно часто у людей, які працюють на птахофабриках і бійнях в Європі. Люди, які працюють з індиками та качками вважаються групою найбільшого ризику. В одному з досліджень в Бельгії повідомлялось, що *C. psittaci* присутній в організмі людей, які працюють на птахофермах, однак перебіг захворювання переважно субклінічний. Випадки пситтакозу у людей можуть бути як легкими, так і важкими, залежно від віку і стану здоров'я індивіда, а також інших факторів; більш серйозні випадки зазвичай спостерігаються в людей похилого віку та в людей з ослабленим імунітетом (CFSPH, 2017).

Цикл розвитку хламідій і патогенез. Хламідії проходять унікальний двофазний цикл розвитку, що характеризується двома різними морфологічними формами: елементарні тільця (ЕТ) та ретикулярні тільця (РТ). Елементарні тільця – це маленька позаклітинна і метаболічно менш активна інфекційна форма бактерій (0,3 мкм в діаметрі). Цикл розвитку починається з ендоцитозу ЕТ еукаріотичними клітинами. Позаклітинні ЕТ відповідають за поширення бактерій всередині інфікованої тканини або до інших господарів. Після потрапляння в клітину-господаря ЕТ залишаються в спеціальних вакуолях і диференціюються у внутрішньоклітинні, неінфекційні, осмотично нестабільні, метаболічно більш активні ретикулярні тільця (РТ) (~1 мкм у діаметрі), які є внутрішньоклітинними, неінфекційними. Ці тільця проходять багаторазові цикли бінарного поділу, перш ніж вони редиференціюються в ЕТ, які вивільняються і здатні перезапустити клітинний цикл. За несприятливих умов, таких як поживне голодування, цикл розвитку переривається, що призводить до появи аберантних тіл (АТ) – стрес-активованого і стійкого стану, в якому вони виживають навіть за лікування антибіотиками (Wyrick P.B., 2010; Bedi J.S. et al., 2022).

Хламідії мають значно зменшені геноми, в яких не вистачає багатьох метаболічних ферментів, що робить ці бактерії залежними від господаря у багатьох своїх метаболічних потребах. Приблизно дві третини передбачених білків є спільними для різних видів, що відображає генетичну консервативність і еволюційні обмеження, накладені їхнім внутрішньоклітинним способом життя та консервативним циклом розвитку. Однак існує область з високим геномним різноманіттям, яка називається “зоною пластичності”, яка кодує ряд факторів вірулентності, включаючи цитотоксин, мембраноатакуючий комплекс/перфорін (MACPF) і фосфоліпазу D, які можуть відігравати певну роль у тропності до тканин господаря та нішевої специфічності. Крім того, більшість штамів також несуть плазмиду, яка сприяє вірулентності (Elwell C. et al., 2016).

Клінічні прояви. Інфекції, спричинені *Chlamydia psittaci*, здебільшого виявляються у птахів, що належать до пситтацин (наприклад, папути, хвилясті папути, какаду тощо), в яких хвороба відома як пситтакоз. Термін “орнітоз” використовується для опису захворювання у всіх видів птахів, що не належать до птахоподібних. Однак, оскільки хвороба по суті однакова у всіх видів птахів, термін хламідіоз птахів можна застосовувати для описання всіх пташиних інфекцій, спричинених *C. psittaci*.

Як уже зазначалось, нині описані щонайменше 16 генотипів *C. psittaci*. *A–F* асоціюються з пташиними господарями. Серовари *A* і *B* переважно асоціюються з пситтацинами та голубами відповідно. Для сероварів *C* і *D*, які становлять особливий зоонозний ризик для людей, які працюють у птахівництві, однак конкретних господарів не визначено. Серовар *E* був вперше виділений під час випадків пневмоніту у людей, а згодом був ідентифікований у широкого спектру видів серед птахів. Серовар *F* представлений ізолятами, виділеними від папуг. Серовари *M56* і *WC* були виділені від ссавців.

Інкубаційний період у птахів варіює від 3 днів до декількох тижнів залежно від виду птахів, вірулентності штаму та стресових факторів, а також віку та стану птиці. *C. psittaci* може спричинювати субклінічні, підгострі, гострі або хронічні інфекції.

Загалом, маніфестна інфекція здебільшого зустрічається у ссавців і птахів. Захворювання може обмежуватися місцевими симптомами, такими як двосторонній кон'юнктивіт у голубів, але також може бути гострою або хронічною генералізованою інфекцією. Хворі птахи втрачають апетит, мають скуйовджене пір'я, серозні або гнійні виділення з носа, реєструють тахіпноє, діарею та криваві випорожнення. Можуть розвиватися пневмонія, трахеїт, кон'юнктивіт, полісерозит, перикардит, артрит, спленомегалія та енцефаліт. Часто спостерігається одночасне ураження дихальних шляхів і кишкового тракту. Епідемії серед свійської птиці (індиків, качок, гусей), голубів та домашніх птахів можуть призводити до значних економічних збитків (Bauerfeind R. et al., 2015).

Гострий хламідіоз птиці – це генералізована інфекція що уражує всі основні органи. Типові симптоми включають респіраторний дистрес, млявість, анорексію, скуйовджене пір'я, діарею, витоки з очей і носа, а також зниження несучості.

У хронічно інфікованих голубів може спостерігатися кульгавість, кривошия, опістотонус, тремор і судоми. У курей клінічні ознаки хламідійної інфекції відносно менш виражені, але можуть спостерігатися сліпота, втрата маси тіла і помірне підвищення рівня смертності. У більшості випадків ураження обмежуються селезінкою, печінкою і повітроносними мішками.

За субклінічних інфекцій у інфікованих птахів не розвиваються жодні симптоми, але є постійними носіями збудника й постійно виділяють збудник з послідом. Виділення збудника може бути активоване стресовими факторами, такими як транспортування, переселення, перенаселення, парування, погане харчування або супутні хвороби.

Хламідіоз птахів є одним із найважливіших зоонозів. Про це захворювання дуже мало повідомляють в спеціальній літературі, оскільки пситтакоз важко діагностувати (Bedi J.S. et al., 2022).

Історично у людей хвороба називалася або пситтакозом, або орнітозом, залежно від джерела зараження, і вважалося, що орнітоз є менш важкою формою захворювання. Нині ця диференціація вже не вважається правильною, і хворобу зазвичай називають хламідіозом. Клінічна картина пситтакозу/орнітозу в людей досить варіабельна: від випадково виявленої інфекції з незначними респіраторними (грипоподібними) симптомами до тяжких атипових пневмоній з гарячкою (високою температурою), непродуктивним кашлем, утрудненим або болісним диханням, сильним головним болем і поліорганною недостатністю, що загрожують життю. Загалом, раптовий напад гарячки, непродуктивний кашель, головний біль і міалгія є поширеними у хворих на пситтакоз. Однак у різних пацієнтів з пситтакозом можуть проявлятися різні клінічні прояви, включаючи субклінічні або грипоподібні симптоми (легкий пситтакоз), пневмонію (помірний пситтакоз), важку пневмонію (тяжкий пситтакоз) і важку пневмонію, ускладнену синдромом поліорганної дисфункції (*MODS*, фульмінантний пситтакоз) (Balsamo G. et al., 2017; Su S. et al., 2021; Wang K. et al., 2021).

Пситтакозна пневмонія зазвичай недостатньо діагностується через нетипову клінічну картину та відсутність рутинних лабораторних тестів на *C. psittaci* (Hogerwerf L. et al., 2020; Gu L. et al., 2020). Вона може виникати в будь-якій віковій групі, головним чином у віці від 40 до 64 років, з інкубаційним періодом 5–14 днів (може становити до 3 місяців), що становить близько 1,03% пацієнтів із позалікарняною пневмонією (Balsamo G. et al., 2017; Hogerwerf L. et al., 2017).

Захворювання починається або раптово з остуди, гарячки до 40 °C і відносної брадикардії, або повільно з нездужання, кашлю, головного болю, болю у горлі, суглобах і м'язах, світлобоязливості. Варіабельними симптомами є головний біль, міалгії, постійний непродуктивний кашель, періодична задишка та ціаноз, а також психічні симптоми, такі як млявість, сплутаність свідомості, ступор і кома. Хоча фізичні ознаки можуть бути дискретними, рентгенограми грудної клітки є аномальними у 50–90% пацієнтів. Патогномонічними для інтерстиціальної пневмонії є обширні, рідше плямисті, інфільтрати, що мають вигляд товченого скла. Нечастими проявами є моносимптомний пери- або міокардит та тромбоемболічні ускладнення, що потребують хірургічного втручання. Також зафіксована вузлувата еритема. Підгострий перебіг може включати панкреатит. Менш тяжкі випадки тривають від 10 до 14 днів, тяжкі – від 3 до 7 тижнів. Летальність за нелікованих випадків може досягати 20%; за відповідного лікування вона наближається до 1% (Bauerfeind R. et al., 2015). *C. psittaci* може вражати інші органи, окрім дихальної системи, що призводить до міокардиту, ендокардиту, гепатиту, енцефаліту або менінгіту. Також можуть виникати ниркові та неврологічні ускладнення. Дуже молоді та літні люди, а також люди з ослабленим імунітетом найбільше схильні до ризику важких наслідків інфекції (Knittler M.R., Sachse K., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Діагностика. Приватні або професійні контакти людей з птахами дають перші підказки для клінічної діагностики. Діагностично важливим є позитивний результат культивування мокротиння або крові, відібраних у гарячковій фазі з використанням клітинних культур (клітини *McCoy* або *BGM*, іноді – специфічні безпатогенні курячі ембріони (*SPF*)). Візуалізація здійснюється за Гіменесом, імунопероксидазою або імуофлуоресцентним фарбуванням. Однак ці методи є

трудомісткими і несуть ризик лабораторної інфекції. Тому робота з *C. psittaci* обмежена лабораторіями рівня 3 BSL. Високочутливим тестом є ПЛР. Ідентифікація видів можлива за наявності відповідних праймерів. У деяких референс-лабораторіях доступні аналізи з використанням мікрочипів. Мікроімунофлуоресценція (MIF) та ELISA є широко використовуваними серологічними тестами.

У хворих птахів можна спробувати отримати прямі мікроскопічні докази включення (ретикулярних) або позаклітинних елементарних тілець, наприклад, з носового секрету. Альтернативою може бути демонстрація антигенів за допомогою ІФА або імунофлуоресцентного аналізу (МФА). У людей діагноз також може бути поставлений за допомогою виявлення антитіл з використанням мікрометоду ІФА. Методи здатні виявляти IgM на ранніх стадіях та IgG на пізніх стадіях інфекції. Ці антитіла є лише родо-, а не видоспецифічними (Bauerfeind R. et al., 2015).

Поки що не існує золотого стандарту протоколу для ідентифікації пситтакозу людини (Nieuwenhuizen A.A. et al., 2018). Останніми роками метагеномне секвенування наступного покоління (mNGS) пропонується як перспективний підхід для точної діагностики ускладнених інфекційних захворювань, але вартість є відносно високою (Miao Q. et al., 2018; Gu W. et al., 2021; Chiu C.Y., Miller S.A., 2019; Li X. et al., 2022).

Диференційна діагностика. У людей диференціюють атипові пневмонії, спричинені *M. pneumoniae*, *C. burnetii*, *Legionella spp.* та вірусами (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Антибіотик першого вибору – доксициклін 2×100 мг/добу п/о або тетрациклін 4×500 мг/добу п/о протягом 2–3 тижнів. Альтернативою під час вагітності та у дітей може бути азитроміцин (спочатку 500 мг, потім 250 мг/добу п/о протягом 2–3 тижнів; у дітей віком до 8 років – 10 мг/кг/добу) (Bauerfeind R. et al., 2015). Дослідники вважають, що препаратами вибору за лікування хламідіозу людей (*C. psittaci*) залишаються тетрацикліни, а також вони рекомендують макроліди (CDC, 2022).

Специфічна профілактика. Вакцини проти хламідіозу (орнітозу) птиці не існує. Птахи, які переохворіли на хламідіоз, схильні до повторного зараження, тому важливо виключити можливість забруднення навколишнього середовища шляхом ретельного очищення та дезінфекції (Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика. Як зазначалось, вакцини для запобігання пситтакозу у птиці не існує, тому профілактика цього захворювання в людини залежить від контролю захворювання у птахів-господарів. Відповідно, у вольєрах і клітках повинні підтримуватися високі стандарти утримання птахів. Купівлю домашніх тварин і птиці потрібно здійснювати лише у спеціалізованих і надійних зоомагазинах. Якщо у житлі людини утримуються домашні птахи потрібно дотримуватись належних запобіжних заходів під час поводження з ними, постійно чистити клітки і вольєри. Будь-які птахи, які мають регулярні контакти із громадськістю (наприклад, птахи в школах та в закладах довгострокового догляду) мають регулярно перевірятись на *C. psittaci*. Оскільки *C. psittaci* може бути поширеним серед морських птахів, цей факт слід враховувати особливо для захисту людей у центрах порятунку, коли значна кількість птахів зазнає стресу (наприклад, після

розливу нафти) й піддається обробці. Останнє також може стосуватися інших видів птахів. Слід попереджати дітей, щоб вони не торкалися хворих і мертвих птахів.

Клітки для птиці/свійських птахів слід щодня чистити та дезінфікувати. *C. psittaci* чутливий до більшості дезінфікуючих та миючих засобів. Потрібно уникати сухого підмітання або пиłosосування, щоб мінімізувати циркуляцію пір'я та пилу. Рекомендується використовувати воду або дезінфікуючий засіб для зволоження поверхонь перед чищенням кліток або поверхонь, забруднених пташиним послідом. Необхідно ретельно мити руки проточною водою з милом після контакту з птахами або їхнім послідом. Належить завжди розміщувати клітки таким чином, щоб їжа, пір'я та послід не могли розповсюджуватися між ними. Потрібно уникати перенаселення птахів у приміщенні, ізолювати та лікувати інфікованих птахів.

Необхідно інформувати людей, які перебувають у зоні ризику, про хворобу. Важливо використовувати засоби індивідуального захисту (ЗІЗ), такі як рукавички та відповідні маски (клас N95 або вище), під час роботи з інфікованими птахами або очищення кліток. На птахопереробних підприємствах ризик зараження можна зменшити шляхом термічної обробки птиці перед ошипуванням, а також шляхом забезпечення місцевої витяжної вентиляції або респіраторів з маскою в зонах випотрошення. Під час розтину інфікованої птиці тушу слід змочувати миючим засобом і водою, щоб запобігти аерозолізації інфекційних частинок, а роботу слід проводити у відповідному кабінеті біобезпеки. У лабораторіях повинні бути наявні належні засоби біологічного захисту, персонал повинен бути повністю навчений процедурам безпеки (CDC, 2022).

Люди з груп ризику повинні бути поінформовані про можливість зараження та вживати відповідних профілактичних заходів, таких як використання захисного одягу та масок. Заражених птахів слід лікувати тетрацикліном з кормом протягом 45 днів. Міністерство сільського господарства США вимагає, щоб імпортована птиця перебувала на карантині протягом 30 днів, в першу чергу, щоб запобігти занесенню хвороби Ньюкасла та інших хвороб. Дзьоб птаха не можна тримати близько до рота людини. Домашніх птахів слід купувати тільки у продавця, який має дозвіл на їх продаж (Bauerfeind R. et al., 2015).

ХЛАМІДІОЗИ, ЩО ПЕРЕДАЮТЬСЯ ВІД ССАВЦІВ

Патогенні види *Chlamydia*, що уражують ссавців, включають *Chlamydia abortus* (раніше абортотенні штами ссавців, овець або серотип 1 *C. psittaci*), *C. pecorum* (раніше серотип 2 *C. psittaci*), *C. felis* (раніше котячі штами *C. psittaci*), *C. pneumoniae* (раніше збудник TWAR *C. psittaci*), *C. caviae* (раніше штами морських свинок *C. psittaci*), *C. trachomatis*, *C. suis* (раніше свинячі *C. trachomatis*) і *C. muridarum* (раніше *C. trachomatis* мишей). Зрозуміло, що в природі є ще невідомі види хламідій. Нещодавно були виявлені нові види хламідій, наприклад, у диких косуль (*Capreolus capreolus*), сіамських крокодилів, вирощених на фермах (*Crocodylus siamensis*). Також новий вид *C. sanzinia*, було виділено від змії (CFSPH, 2017). Хоча *C. trachomatis* є основною причиною бактеріальних захворювань, що передаються статевим шляхом у людей, інші види, такі як *C. abortus*, *C. pneumoniae*, *C. felis*, *C. suis* і *C. psittaci*, також є типовими зоонозними

патогенами (рис. 26) (Wolff B.J. et al., 2023; Gong F. et al., 2023; Dembek Z.F. et al., 2023; Burgener A.V. et al., 2022; Pichon N. et al., 2020; Vande Weygaerde Y. et al., 2018; Čechová L. et al., 2018).

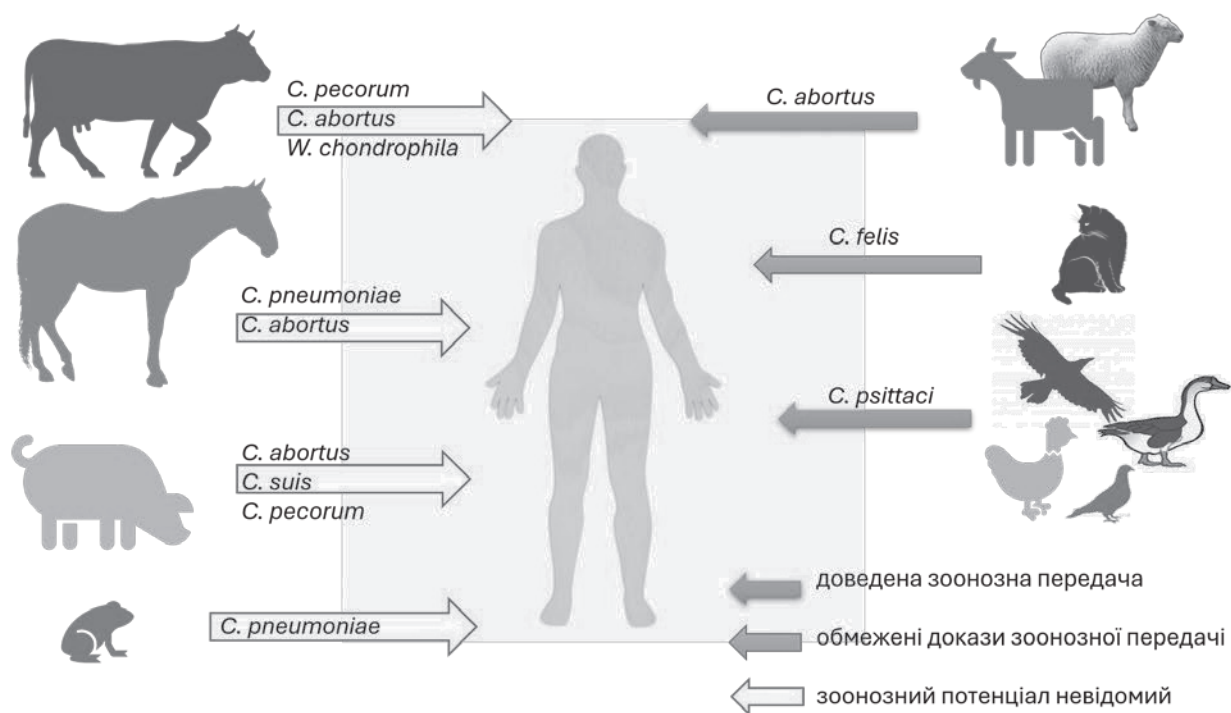


Рис. 26 – Хламідійні зоонози та їх основні господарі (Casper S.G., Hill H., 2024).

Час виживання в навколишньому середовищі різний. *C. psittaci*, яка циркулює в організмі птахів, зберігається протягом 15 днів на сухих поверхнях, таких як скло. На соломі збудник може виживати до 20 днів, в комбікормі для птахів до 2 місяців. Елементарні тільця *C. abortus* залишаються інфекційними в середовищі протягом кількох днів під час типової весняної погоди, і протягом кількох місяців за морозної погоди. Під час висушування на різних твердих поверхнях *C. trachomatis* і *C. pneumoniae* зберігається до 4–30 годин, на шкірі людини 10–30 хвилин.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Хламідії ссавців, як правило, асоціюються з одною або декількома тваринами-господарями, але іноді вони зустрічаються і в інших видів. *C. abortus* спричинює ензоотичний аборт у овець і кіз, які є первинними тваринами-резервуарами для цього організму. Також повідомлялося, що цей збудник може спричинювати захворювання в багатьох інших видів ссавців, таких, як домашні та дикі, а також у деяких рептилій (змії, зелені морські черепахи) і амфібії (жаби). Підозрюють, що він спричинює захворювання у великої рогатої худоби, яків (*Bos grunniens*), буйволів (*Bubalus bubalis*), лам, свиней, коней і оленів. Була незначна кількість повідомлень про виділення *C. abortus* у котів і кролів, проте клінічних ознак у цих видів тварин не проявлялось. Цей мікроорганізм був виявлений у різних видів птахів, включаючи свійську птицю, папуг і голубів (CFSPH, 2017). Провідним джерелом *C. abortus* здоровим вівцям та людям є абортні біоматеріали від овець. У вагінальних виділеннях можна виявити значну кількість хламідій. Хворі вівці здебільшого народжують слабких ягнят, які часто гинуть протягом 24 годин. Частина ягнят від таких тварин народжуються клінічно здоровими. Такі, на вигляд здорові ягнята,

також є важливими джерелами інфекції для сприйнятливих тварин і становлять значний зоонозний ризик. Після того, як вівцематка абортувала в результаті ензоотичного аборту овець, вони вважаються імунними і не будуть абортувати в результаті повторного зараження. Однак, цей імунітет не є стерильним, і значна частина тварин залишаються носіями збудника. Вважається, що передача цього збудника захворювання самцями не відіграє важливої ролі у поширенні інфекції, хоча пряме інтравагінальне інфікування овець було продемонстровано. Може також відбуватися вертикальна передача інфекції від вівцематки до ягняти (Essig A., Longbottom D., 2015).

Ензоотичний аборт овець – це інфекція тварин, яка зазвичай протікає безсимптомно (за винятком випадків абортів), хоча в окремих тварин можуть спостерігатися деякі поведінкові зміни або виділення з піхви, й спричинена збудником *C. abortus*. Вівці та кози можуть народжувати мертвих ягнят і козенят, або народжують слабе та нежиттєздатне потомство. Залежно від ступеня тяжкості, інфекція може спричинити аборт до 80% в уражених стадах серед кітних овець і може призвести до серйозних економічних проблем у тваринництві. Передача відбувається здебільшого під час абортів, з навколоплідними водами, лохіями або хоріонами/амніонами інфікованих тварин.

Більшість уражених плацент мають темно-червоні сім'ядолі з кремово-жовтим ексудатом на поверхні. Виділення з піхви, після абортів можуть спостерігатися протягом декількох днів, але в окремих випадках вівці й кози клінічно нормальні, за наступних окотів народжують цілком нормальних ягнят і козенят (Conraths F.J. et al., 2004). Абортовані ягнята можуть виглядати нормальними або мати незначні набряки підшкірної клітковини з “одутлим” виглядом. Здатність *C. abortus* інфікувати тканини чоловічих статевих органів і впливати на якість сперми як у бугаїв, так і у баранів, передбачає його потенційну роль у безплідді великої рогатої худоби та овець.

На відміну від *C. psittaci*, клінічне інфікування *C. abortus* у людини зустрічається відносно нечасто. Більшість випадків спричинених *C. abortus* абортів у людини безпосередньо пов'язані з контактом з інфікованими вівцями або козами. У багатьох випадках передача інфекції, ймовірно, відбувається через рот після контакту з інфікованою вівцею чи ягням або через забруднений одяг. Таке поширення може бути наслідком вживання зараженої їжі, куріння немитими руками або небажаної практики дихання “з рота в рот” під час реанімації слабких ягнят. Найбільшу загрозу зараження збудник становить для вагітних жінок через здатність *C. abortus* колонізувати плаценту людини. Збудник може спричинювати спонтанні аборти під час першого триместру вагітності, тоді як пізніше інфекція призводить до мертвонародження або передчасних пологів. Інфекція у вагітних жінок також зазвичай спричинює ниркову недостатність, печінкову дисфункцію та дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, що у важких випадках може призвести до смерті (Pospischil A. et al., 2002). Тому, якщо вагітна жінка пов'язана з сільськогосподарською діяльністю та/або має контакт з вагітними тваринами, то *C. abortus* має бути включений до диференційного діагнозу, й буде за краще вагітним жінкам, які наближаються до пологів, уникати контакту з вівцями та козами (Knittler M.R., Sachse K., 2015). У людей, крім того, повідомлялося про різноманітні захворювання: грипоподібні синдроми з тромбоцитопенією,

коагулопатіями та кон'юнктивітами, хронічні інфекції статевих шляхів, септицемію з порушенням функції легень, печінки та нирок (Pospischil A. et al., 2002).

C. pecorum асоціюється із захворюваннями овець, кіз, великої рогатої худоби, буйволів, коней, свиней, альпійських серн (*Rupicapra rupicapra*), коал (*Phascolarctos cinereus*) і західних бандикутів (*Perameles bouganville*). Повідомлялося про безсимптомні інфекції в австралійських сумчастих, оленів, альпійських козлів (*Capra ibex*), і деяких видів птахів (голуби, кури інша домашня птиця).

C. pneumoniae є поширеним патогеном людини. Повідомлялося також про ураження коней, великої рогатої худоби, котів, собак, диких жуйних та оленів, австралійських сумчастих (коали, бандікути, потору). Серед тварин клінічні випадки здебільшого спостерігали у коал. *C. pneumoniae* виявляли у котів під час клінічних ознак кон'юнктивіту. Збудник також виділяли у хворих або здорових рептилій і земноводних, у тому числі змій, кількох видів черепах, ігуан (*Iguana iguana*), хамелеонів (*Chameleo dilepis*) і жаб. Аргентинські дослідники повідомляли про виявлення *C. pneumoniae* у птахів, які утримувались у неволі, а також у домашніх тварин.

C. suis здебільшого виявляють у домашніх свиней та інших членів родини свинячих (європейські дикі кабани). Цей збудник було виявлено у великої рогатої худоби, здорових і хворих овець, коней, котів з підозрою на хламідіоз, домашньої птиці (кури, качки і гуси в ізолюваних стадах у Китаї) і жаб.

C. felis виявляють переважно у котів. У них часто виникає запалення кон'юнктиви та слизових оболонок рота, горла і носа. Цей вид збудника виділяли від собак та ігуан. В собак, крім того, описані клінічні ознаки захворювання. Людина може заразитися через контакт з інфікованим котом і захворіти на одно- або двосторонній фолікулярний гострий або хронічний кон'юнктивіт. Також повідомлялося про випадки атипової пневмонії та ендокардиту.

C. caviae вражає морських свинок. Попередньо описані експериментальні зараження мишей, хом'яків і кролів не призводили до розвитку уражень у них. Проте цей збудник нині виявлено за допомогою ПЛР, у кролів, коней, котів і собак. Окремі заражені коні, кролі і собаки мали клінічні ознаки.

C. muridarum виявляється у мишей та інших гризунів. Збудник також було виявлено у птиці на курячих, качиних і гусячих фермах. Збудник, споріднений з *C. muridarum* був виявлений в козуль, але вчені підозрюють, що це міг бути новий вид *Chlamydia*.

Неуточнених хламідійних агентів підозрювали в розвитку захворювань у деяких видів тварин (наприклад, зайці-русаки, ондатри, опосуми).

C. trachomatis виявляється майже виключно у людей. Збудник був виявлений методом ПЛР у міських і диких голубів, лиски звичайної (*Fulica Atra*). Також збудник було виділено з репродуктивних органів свиней (CFSPH, 2017).

Парахламідія акантамеба у людини здебільшого була зареєстрована як збудник респіраторних інфекцій нижніх дихальних шляхів, але зоонозна передача між тваринами (жуйними) та людьми ще не доведена.

У щонайменше 32 видів ссавців, включно з жуйними, кіньми, котами, собаками, свиньми та морськими свинками, виділяють хламідії патогенні для

людини. Зараження людини відбувається не часто, внаслідок контакту з інфікованими тваринами та їхніми екскрементами (Bauerfeind R. et al., 2015; CFSPH, 2017).

Зоонозний потенціал. В спеціальній літературі описані випадки захворювання, спричиненого *C. abortus* у людей. Практично усі випадки, донині, були пов'язані з контактом із дрібними жуйними. *C. felis*, *C. suis* і *C. pecorum* також можуть спричинити захворювання у людей. *C. suis* також було виявлено допомогою ПЛР або на культурі клітин в мазках або матеріалах з очей, носа та глотки, зразків калу свинарів, в кон'юнктиві очей працівників свинобойні. *C. caviae* за допомогою ПЛР виявляли в матеріалах з очей людини, яка працювала з зараженими морськими свинками. *C. pneumoniae* може зберігатися як в організмі людей, так і тварин (коали).

C. felis, *C. pneumoniae*, *C. pecorum* і *C. suis* виявляються в усьому світі глобально. *C. abortus* описана майже в усіх країнах, де утримують овець. Проте випадків реєстрації збудника в Австралії чи Новій Зеландії не описано. В спеціальній літературі відсутня інформація про поширення *C. caviae* або *C. muridarum*, але вони імовірно доволі широко поширені (CFSPH, 2017).

Загалом *C. psittaci* і *C. abortus* є добре відомими зоонозними патогенами (Longbottom D., Coulter L.J., 2003; Borel N. et al., 2018; Pichon N. et al., 2020; Santos F. et al., 2014; Szymańska-Czerwińska M., Niemczuk K., 2016; Walder G. et al., 2003; Turin L. et al., 2022), інші види, такі як *C. felis*, *C. caviae*, *C. gallinacean* і *C. suis*, також були виявлені, як можливі зоонозні агенти, здатні спричинювати респіраторні та очні інфекції у людей (Jazi S. et al., 2020; Kieckens E. et al., 2018; Ramakers B.P. et al., 2017; De Puysseleir K. et al., 2014).

Як уже зазначалось у попередньому розділі, широко повідомлялося про випадки інфікування людей *C. psittaci*, які зазвичай спричиняли респіраторні інфекції, що характеризувалися гарячкою, остудою, головним болем, міалгією, непродуктивним кашлем і респіраторним дистресом. Однак також спостерігалися атипові симптоми, включаючи еритродермію, дерматоміозит, міокардит, енцефаліт, гепатит, кератокон'юнктивіт, очні лімфоми, гострий респіраторний дистрес-синдром і поліорганну недостатність (Vande Weygaerde Y. et al., 2018; Collina F. et al., 2012). Інфікування, як правило, відбувається у людей, які зазнали професійного впливу збудника, зокрема у птахівників, працівників боєнь, ветеринарів і працівників зоомагазинів.

Інфекції *Chlamydia abortus* були пов'язані з тісним контактом вагітних працівників ферм із дрібними жуйними. Клінічні симптоми включають гарячку, головний біль, сухий кашель, септичний інфарктний шок, важку тромбоцитопенію та аборти (Burgener A.V. et al. 2022; Walder G. et al., 2003; Reid F. et al., 2017; Pospischil A. et al., 2002; Eddy R.G., Martin W.B., 1986; Johnson F.W. et al., 1985; Herring A.J. et al. 1987). Ураження, виявлені в плацентах людини, дуже схожі на ті, які спостерігаються за типового хламідіозу овець, зокрема, за гнійного некротичного плацентиту (Burgener A.V. et al. 2022; Walder G. et al., 2003; Johnson F.W. et al., 1985).

Інші зоонозні види хламідій, такі як *C. felis*, *C. caviae*, *C. gallinacean* і *C. suis*, зазвичай спричинюють кон'юнктивіт і атипову пневмонію у людей. Повідомлялося про інфекції *C. felis* у власників котів, які контактували з хворими

котами, з проявом кон'юнктивіту і риніту (Jazi S. et al., 2020; Halánová M. et al., 2019; Trávnicek M. et al., 2002; Schachter J. et al., 1969), і в рідкісних випадках вони були пов'язані з гломерулонефритом і ендокардитом (Regan R.J. et al., 1979). Інфекції *C. caviae* були виявлені у власників домашніх тварин, хоча клінічних ознак у їхніх домашніх улюбленців не спостерігалось (van Grootveld R. et al., 2018; Ramakers B.P. et al., 2017; De Puysseleir L. et al., 2017;). Крім того, *C. gallinacea* і *C. suis* спричиняють інфекції у фермерів і працівників боєнь (De Meyst A. et al., 2022; Marchino M. et al., 2022; Kieckens E. et al., 2018; Donati M. et al., 2018; Hulin V. et al., 2015; De Puysseleir K. et al., 2014).

Спосіб передавання. Хламідії можуть потрапити до організму під час вдихання, ковтання, прямої інокуляції в око та статевої передачі. Факторами передачі збудника можуть бути вагінальні виділення, плацента, кал, сеча, сперма, а також виділення з очей і носа. *C. abortus* і *C. pecorum* виявили у спермі жуйних, *C. suis* у спермі кнурів. *C. abortus* виявляють у молоці деяких видів жуйних.

Захворюваність людей. З 1987 до 2017 року було зареєстровано більше 20 підтверджених лабораторно випадків абортів у жінок, етіологічним фактором яких був збудник *C. abortus*. Більшість жінок одужали після лікування антибіотиками, одна пацієнтка померла. Часто зоонозні хламідії не ідентифікують й приписують ураження збудникам хвороби людини *C. pneumoniae* і *C. trachomatis*, які спричиняють подібні хвороби. Серологічне дослідження проведене в Японії показало, що поширеність антитіл до *C. felis* була вищою 9% у працівників ветеринарної медицини, які працюють з дрібними тваринами, під час дослідження звичайних людей цей показник становив 2%. Дослідження в Італії показало, що поширеність антитіл до хламідій становила приблизно 8% у власників кішок і працівників ветеринарної медицини (CFSPH, 2017).

Кішки виділяють *C. felis* з витоками з очей та носовими виділеннями. Вагінальні та фекальні виділення також містять цього збудника. Збудник також виділяли з внутрішніх органів експериментально заражених кішок. У коал часто персистують збудники *C. pneumoniae* і *C. pecorum*, розповсюджені в дихальних шляхах, очах і сечостатевих органах. Вважається, що молоді коали часто заражаються від дорослих самиць. Розповсюдженою є статева передача. *C. pecorum* поширена в кишковому тракті інших видів тварин, а *C. pneumoniae* є респіраторним збудником у людини. Людина може бути уражена зоонозними видами збудника шляхом прямої передачі (через слизові), аерогенно, аліментарно (CFSPH, 2017).

Часто клінічно здорові тварини є носіями патогенних хламідій. Наприклад, *C. pecorum* і *C. abortus* виявляють більш як у 50% клінічно здорових особин. Однак *C. felis*, нечасто виявляють в витоках з очей здорових кішок. За хламідіозів описано багато клінічних симптомів, проте рівень смертності від них незначний, за винятком смертності плода. Рівень захворюваності на хламідійний поліартрит у ягнят іноді досягає 80%, проте рівень смертності становить менше 1% й уражені тварини можуть одужати без лікування. Спорадичний бичачий енцефаломієліт часто призводить до летальних наслідків, якщо його не лікувати на ранніх стадіях. В такому разі рівень смертності може досягати 60%. За ензоотичного аборту, спричиненого *C. abortus*, реєструють репродуктивні втрати у дрібних жуйних. Якщо інфекція вперше заноситься у благополучне господарство, абортувати

можуть 30–60% кітних маток. За більш тривалого неблагополуччя (кілька років) можуть абортувати окремі матки (переважно молоді й кількість таких тварин буде становити до 10%). Однак в окремих стадах описана циклічність абортів, після значного спалаху, кількість абортів нечисленна, але згодом виникає знов грандіозний спалах із величезною кількістю абортів. Загибель маток спостерігається нечасто, й у них, як правило, реєструються лише аборти.

Вплив збудників хламідіозу на диких тварин все ще до кінця не визначений, але *C. pecorum*, і меншою мірою *C. pneumoniae*, спричинюють серйозні хвороби у коал. Поширеність збудників серед коал коливається в межах 10–100%. Через відсутність лікування зменшується чисельність диких коал в Австралії. Стресори і коінфекції також можуть відігравати певну роль у сприянні переходу субклінічних до клінічних форм перебігу захворювання (CFSPH, 2017).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період за котячого кон'юнктивіту, спричиненого *C. felis* становить приблизно 3–10 днів. Спорадичний енцефаломієліт великої рогатої худоби, спричинений *C. pecorum*, має інкубаційний період 6–30 днів у експериментально заражених телят. Інкубаційний період під час зараження *C. abortus* дуже варіабельний. У кітних овець і кіз аборт може відбутись незабаром після зараження. Невагітні тварини можуть переносити цей збудник субклінічно і абортувати під час їх наступної вагітності або відповідати ефективною імунною відповіддю.

Як правило, хламідії спричинюють кон'юнктивіт, репродуктивні втрати, артрити, захворювання дихальних шляхів і сечовивідних шляхів у ссавців і сумчастих. У спорадичних випадках у тварин може розвиватись спорадичний енцефаломієліт. Деякі синдроми, спричинені хламідіями, наприклад за ензоотичного аборту, хламідійного поліартриту і кон'юнктивіту, спричиненого *C. felis* є добре відомі. *C. abortus* спричинює ензоотичний аборт у овець і кіз. Для цього захворювання характерні аборти на пізніх термінах кітності, мертвонародження, а також народження слабкого або недоношеного потомства. У інших видів дрібних жуйних тварин за ураження *C. abortus*, *C. pecorum* і *C. suis* можуть виникати ензоотичні аборти та хламідійний поліартрит.

Аборти у вагітних, які були заражені одразу після осімення відбуваються переважно на 3 місяці кітності. Вагінальні кровотечі іноді спостерігаються протягом 2 тижнів перед абортom, особливо у кіз. Як правило, першою ознакою спалаху є поява мертвонароджених ягнят або козенят за 2–3 тижні до очікуваної хвилі пологів. Мертвонароджені ягнята виглядають відносно нормально, хоча живіт іноді здутий і заповнений рідиною.

Затримка посліду після абортu здебільшого спостерігається у кіз. У вівцематок така ознака проявляється меншою мірою. Піхва у цих тварин червонувато-брунатного кольору, виділення спостерігаються протягом декількох днів після абортu або пологів. За ензоотичного абортu в отарі спостерігають також поліартрит, кератокон'юнктивіт або ураження дихальних шляхів (провідною ознакою є постійний кашель). Тварини, які абортують, під час наступних окотів, зазвичай народжують нормальне потомство. У експериментально інфікованих самців *C. abortus* спричиняла орхіт, епідидиміт і сім'яниковий везикуліт.

Перебування в організмі тварини *C. pecorum* часто протікає безсимптомно. Хоча у спеціальній літературі описані випадки кератокон'юнктивіту і хламідійного поліартрити, нечасто виявляли аборти, респіраторні ураження, орхіт або мастит. Поліартрит переважно спостерігався у молодих тварин до 10-місячного віку, особливо в відлучених ягнят. В таких тварин спостерігалась скутість руху, пригнічення, гарячка, в окремих особин виникав кон'юнктивіт.

C. suis виділяли з очних витоків деяких овець за допомогою ПЛР. У значної частини тварин виникав кератокон'юнктивіт (CFSPH, 2017).

Спорадичний енцефаломієліт великої рогатої худоби, який спричинює *C. pecorum*, було зареєстровано у великої рогатої худоби та водяних буйволів. Хвороба спорадично може проявлятися в окремих тварин або може проявитись як спалах. Захворювання є системним і реєструється переважно у телят до 6-місячного віку. Поширеними клінічними ознаками є гарячка, депресія, відсутність апетиту, втрата маси тіла, легка діарея, надмірне слиновиділення, виділення з носа та респіраторні ознаки. У більшості хворих тварин також розвивається неврологічне захворювання. Як правило, спостерігається скутість рухів, порушення координації, хитання, кружляння, падіння, тварини більше лежать. Клінічні випадки часто закінчуються летально, якщо не почати лікування на ранніх стадіях. Одужують тварини повільно. В спеціальній літературі описаний ентерит, спричинений *C. pecorum*. Останній характеризується слизовою, водянистою або кривавою діареєю у телят до 10-денного віку. Цей синдром легко відтворюється в телят, позбавлених молозива. *C. pecorum* також пов'язують з абортами, кератокон'юнктивітами, пневмоніями, поліартритами і нефритами у великої рогатої худоби і буйволів. *C. abortus* пов'язують із абортами в великої рогатої худоби, буйволів і яків. У великої рогатої худоби аборти мають тенденцію виникати ближче до кінця останнього триместру тільності. У значної частини тварин не відходить послід. *C. abortus*, крім того, відповідає за передчасні отелення та збільшення перинатального періоду в стадах. В таких стадах великої рогатої худоби зменшується запліднюваність, спостерігаються субклінічний і клінічний мастит, епідидиміт, сім'яниковий везикуліт, ураження дихальних шляхів, артрит і кератокон'юнктивіт. *C. abortus* може персистувати в стадах великої рогатої худоби (субклінічний перебіг) без прояву типових клінічних ознак захворювання, однак збудник має вплив на легеневі функції й загальне здоров'я телят. *C. suis* було виявлено у плацентах корів, які абортували (CFSPH, 2017).

C. abortus у лам може спричиняти аборти і народження слабого нежиттєздатного потомства. Вчені вважають, що цей збудник може спричинювати аборти у свиней, коней та кролів. Експериментальне зараження вагітних морських свинок також призводило до абортів. *C. abortus* була причиною гідробурситу яєчників у верблюдів. Гідробурсит характеризувався накопиченням рідини і інкапсуляцією яєчника, що супроводжувалося ранньою ембріональною смертю, абортами та іншими репродуктивними порушеннями.

C. suis був причетний до репродуктивних втрат (аборти, мертвонародження, ранні ембріональні втрати та підвищена неонатальна смертність) у свиноматок; у поросят збудник спричинював перикардит, поліартрит і полісерозит, у кнурів – орхіт, епідидиміт і уретрит. У свиней збудник може спричинювати кон'юнктивіт і

ураження дихальних шляхів (нежить, кашель, задишка, пневмонія). У поросят-гнотобіотів після експериментального зараження розвивалась діарея.

C. pecorum пов'язують із різними клінічними ознаками у свиней, включаючи мастит, енцефаломієліт, поліартрит і аборти. *C. abortus* асоціювався з абортами, мертвородженням та ранньою втратою ембріонів. Збудників *C. suis* і *C. pecorum* виявляли в кишечнику, *C. suis* в очних витоках клінічно здорових свиней (CFSPH, 2017).

C. felis і *C. pneumoniae* спричиняють кон'юнктивіт у котів. Як правило, такі ураження виявляють у тварин віком до 1 року, переважно у кошенят віком 5–12 тижнів. Часто страждають кошенята народжені від інфікованих матерів, причому спочатку їх дещо захищають материнські антитіла, але згодом вони хворіють тяжче. Ознаки кон'юнктивіту, спричиненого *C. felis* часто спостерігаються в одному оці, але зазвичай кон'юнктивіти стають двосторонніми. Іноді виявляють симптоми з боку верхніх дихальних шляхів, (легкий помірний риніт, серозні виділення з носа та чхання). Кішки з кон'юнктивітом часто не здаються хворими, хоча періодично можуть спостерігатися гарячка та відсутність апетиту, пневмонії. Хламідійний кон'юнктивіт часто проходить навіть без лікування; однак більш легкі ознаки можуть зберігатися протягом місяців і клінічні ознаки можуть посилюватися і слабшати. Ускладнення, які стосуються рогівки (наприклад, судинні ураження, кератит, виразки рогівки, панус і рубці на рогівці) спостерігаються переважно у тварин одночасно інфікованих секундарними бактеріальними патогенами або *FHV-1* (збудник вірусного ринотрахеїту котів). Реєструють випадки кератиту, за якого виявляють *C. felis*. Однак збудник *C. felis* не спричинює уражень верхніх дихальних шляхів у кішок без прояву кон'юнктивіту. Збудник може бути причиною репродуктивних втрат у котів. *C. felis* виявляли також під час прояву гастриту в котів.

В спеціальній літературі є повідомлення, що *C. pneumoniae* було виявлено в очних витоках котів з проявом кон'юнктивіту, без ураження дихальних шляхів. Цей синдром не можна було відрізнити від випадків спричинених *C. felis*, за винятком того, що котам було від 2 до 14 років.

C. caviae спричинює легкі й тяжкі кератокон'юнктивіти у морських свинок, особливо у молодняку. Виявлявся альвеоліт у кількох інфікованих тварин. Цей організм також спричинював сальпінгіти, цистити і аборти у самиць, уретрит у самців. Нуклеїнові кислоти збудника були виділені від котів, кролів, морських свинок, собак (CFSPH, 2017).

C. caviae було виявлено за допомогою ПЛР у зразках тканин і фекалій собак. Цей збудник виділяли також із носових зразків 2–3-тижневих лошат разом з *Streptococcus equi subsp. Zooepidemicus*. В окремих лошат спостерігали пневмонію і діарею. У дорослих коней на цій фермі реєстрували рецидивний кон'юнктивіт. Описані аборти у коней, коли етіологічним фактором був *C. abortus*. *C. pneumoniae* виділяли з дихальних шляхів клінічно здорових коней.

C. pecorum і, нечасто, *C. pneumoniae* можуть спричинювати кератокон'юнктивіт, ураження репродуктивної системи (нездатність зачаття, метрит, інфекції репродуктивної системи у самців), інфекції сечовивідних шляхів, цистит, респіраторні ураження (пневмонія, риніт) та інші синдроми в коал (австралійські сумчасті). Неліковані інфекції призводять до важких ускладнень,

включаючи сліпоту, нетримання сечі та безпліддя. Системні ураження, під час яких уражались різні внутрішні органи були описані у деяких тварин, інфікованих *C. pecorum*.

У рептилій і земноводних спостерігаються локалізовані або системні синдроми з неспецифічними ознаками (млявість, анорексія, несподівана смерть), кон'юнктивітом, хронічними респіраторними захворюваннями. Повідомлялося про нефрит і гепатит у інфікованих рептилій. Кон'юнктивіт було зареєстровано у кількох видів черепах, а також крокодилів. Описували цю інфекцію у вужів (гранулематозні ураження внутрішніх органів), *C. pneumoniae*, *C. abortus*, *C. felis* виявляли у клінічно здорових рептилій. У гігантської смугастої жаби (*Mixophyes iteratus*) з пневмонією виявили *C. pneumoniae*. Африканські пазуристі жаби (*Xenopus tropicalis*), які утримувались у неволі також були уражені *C. pneumoniae*. Хвороба характеризувалася млявістю, лущенням шкіри, набряками і дуже високим рівнем смертності. На розтині загинув тварин типовою патолого-анатомічною ознакою був гепатит. *C. pneumoniae* було виявлено під час спалахів і високої смертності серед жаб, які утримувались у неволі. *C. suis* виділяли від вільноживучих жаб (*Rana temporaria*) під час масової смертності в 1991–1992 рр. *C. suis*, *C. pneumoniae* та *C. abortus* були виявлені у здорових жаб, як у вільно проживаючих, так і тих, які утримуються у неволі (CFSPH, 2017).

Клінічні ознаки у людей. Інкубаційний період за ураження людей *C. abortus* становить біля 10 днів (розвиток пневмонії). В спеціальній літературі описано декілька десятків випадків ураження людей *Chlamydia abortus*. В людей спостерігають аборти, мертвонародження та передчасні пологи. У більшості випадків спочатку хворіли жінки. Хвороба здебільшого починалась неспецифічними грипоподібними симптомами, такими як гарячка, нездужання, головний біль, біль у животі, запаморочення, блювання, сухий кашель. Аборти відбувалися незабаром після появи клінічних ознак. Окремі жінки хворіли із такими ускладненнями, як септицемія, гепатит, дисфункція нирок, пневмонія/респіраторний дистрес і дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. Більшість жінок після переривання вагітності й лікування антибіотиками відновились і одужали. Зареєстровані випадки коли у неблагополучному пункті з хламідіозу овець, у доглядачів за худобою розвинулись легкі грипоподібні ознаки. Дослідження, проведене в Єгипті, Греції та інших країнах дозволило виявити ДНК *C. abortus* за допомогою ПЛР у значної кількості жінок, які зверталися з різними гінекологічними проблемами (виділення з піхви, болі внизу живота, повторні аборти та/або безпліддя). В спеціальній літературі були описані респіраторні синдроми в людей, спричинені *C. abortus* які супроводжувалися гарячкою, нездужанням, остудою, сухим кашлем, болем у грудях і задишкою, пневмоніями. *C. felis* виявляли за кон'юнктивіту в людей, у людей з імунodefіцитними станами (хворих на ВІЛ або після проведеної трансплантації) розвивались кашель і порушення функції печінки. *C. suis* виявляли за пневмонії в людей. Під час захворювань очей у людей виділяли *C. trachomatis* (який є типовим збудником для людини), *C. suis*, *C. caviae* та *C. pecorum*. *C. suis* також часто виділяли від людей, які контактують із свинями. Людські ізоляти *C. pneumoniae* зазвичай спричиняють респіраторні ураження з гарячкою та непродуктивним кашлем. Також часто реєструється ларингіт. Хвороба є доволі

тривалою, перебігає відносно легко у більшості випадків, але можлива тяжка пневмонія та інші ускладнення. *C. pneumoniae* також причетна до артриту, очних уражень і уражень статевих органів. Як ускладнення часто розвивається астма, хронічне обструктивне захворювання легень, атеросклероз тощо (CFSPH, 2017).

Патолого-анатомічні зміни. В разі абортів, спричинених *C. abortus*, виявляють різного ступеня некротичні ушкодження в плаценті. Виявляють темні червонувато-коричневі сім'ядолі і потовщені міжсім'ядольні ділянки від червоного до коричневого кольору, вкриті кремоподібним ексудатом. Плід часто є аутолізованим, але зазвичай не некротизований. На розтині виявляють набряки, крововиливи в черевній та плевральній порожнинах, білі вогнища некрозу в печінці. Повідомлялося про петехії на язичку, копитах, щоках у плодів кіз. Подібні зміни в плацентах описані за ураження *C. pecorum*. Ураження кишечника (фібринозно-гнійний та некротичний ентерити), гепатит, були описані в абортованих плодів кіз, заражених *C. pecorum*. За спорадичного енцефаломієліту великої рогатої худоби виявляють серозно-фібринозний перитоніт, плеврит і перикардит. Іноді виявляють гіперемію і набряк мозку (CFSPH, 2017).

Діагностика. Для клінічної діагностики зоонозного хламідіозу в ендемічних регіонах важливий конкретний анамнез контакту з птахами та тваринами має важливе значення. Клінічні симптоми у птахів, такі як збільшення кількості лейкоцитів, зміни активності печінкових ферментів, лейкоцитів, рентгенограми, що показують збільшення печінки та селезінки, а також запалення повітряноносних мішків свідчать про інфікування хламідіями. Спонтанні аборти серед овець можуть викликати підозру на хламідіоз овець (*C. abortus*).

Під час лабораторної діагностики використовують фарбування за Маккіавелло, Гімзою або Цілем-Нільсеном. Під час мікроскопії за Цілем-Нільсеном, виявляють значну кількість дрібних кокоподібних ЕТ, забарвлених у червоний колір на синьому фоні та на тлі клітинних уламків.

У дослідницьких умовах збудник може бути виділений з клінічних зразків тканин (наприклад, ексудатів і фекалій птахів, плацентарних оболонок і сім'яників абортованого плоду; мокротиння, крові, плевральної рідини або біопсійного матеріалу у людини) шляхом зараження курячих ембріонів (у жовтковий мішок) або в культурі клітин (клітинні лінії *McCoу*, *HeLa*, *L929*, *BHK-21*). Однак, оскільки процедури ізоляції є трудомісткими, дорогими і небезпечними для персоналу, вони обмежені лише спеціалізованими лабораторіями.

Для діагностики здебільшого використовують серологічні методи; комерційні набори на основі імуноферментного аналізу (ІФА), тесту фіксації комплементу (РЗК) або методу флуоресцентних антитіл (РІФ) направлених на виявлення хламідійних ліпополісахаридів (ЛПС), специфічних для певного виду хламідій. Антиген може бути виявлений за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а видовий рівень диференціації можна визначити за допомогою аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (*RFLP*) ампліфікованих фрагментів у ПЛР (Bedi J.S. et al., 2022).

Тести для діагностики хламідійних інфекцій у людей подібні до тих, які використовуються у тварин, і можуть включати серологію, ПЛР, інші молекулярні методи, зараження культури клітин. Більшість тестів в діагностичних

лабораторіях призначені для виявлення в людини збудників *C. trachomatis* і *C. pneumoniae*. За допомогою деяких тестів, зокрема серологічних аналізів та тестів на виявлення антигену, можна визначити, що хвороба спричинена хламідіями, але цими методами не можна визначити види хламідій. Серологічні тести, які можуть розпізнавати антитіла до різних видів хламідій (наприклад, мікроімунофлюоресценція) також розроблені (CFSPH, 2017).

Лікування. За хламідіозу застосовують тетрацикліни, макроліди (наприклад, еритроміцин, азитроміцин) і фторхінолони. Сульфаніаміди ефективні лише проти *C. trachomatis* та *C. suis*. Хлорамфенікол застосовувався для лікування коал.

Якщо є підозра на ензоотичний аборт у стаді вагітних овець, для зменшення тяжкості інфекції можна застосовувати окситетрацикліни пролонгованої дії. Останнє зменшує кількість абортів, але не знищує інфекцію (Bedi J.S. et al., 2022). У людей під час лікування ефективні кетоліди (телітроміцин). Іноді лікування хламідіозу в людей може тривати до 6 місяців (CFSPH, 2017).

Специфічна профілактика. Інфекцію у тварин бажано контролювати через управління стадом та вакцинацією. Деякі з комерційних вакцин у тваринництві доступні у вигляді інактивованих препаратів та живих ослаблених вакцин. Всі вакцини забезпечують добрий імунітет проти абортів і значно зменшують виділення хламідій під час пологів. Хоча живі ослаблені вакцини пов'язані з невеликою кількістю абортів, вони досі вважаються найефективнішим засобом контролю заражених стад (Knittler M.R., Sachse K., 2015). Нині також доступні вакцини проти котячого кон'юнктивіту спричиненого *C. felis* (CFSPH, 2017).

Профілактика і заходи боротьби. Після абарту вівцематок слід негайно ізолювати. Всі мертві ягнята, плаценти та підстилковий матеріал повинні бути безпечно утилізовані. Загони для ягнят повинні бути очищені та продезінфіковані, щоб обмежити ризик розповсюдження інфекції. З профілактичною метою застосовуються тетрацикліни (ефективні на початку спалахів абортів). Антибіотик допомагає захистити інших вагітних тварин, хоча вагітність все одно перерветься, якщо плацента вже пошкоджена.

Для профілактики інфекцій *C. abortus* вагітним жінкам слід уникати контактів з дрібними жуйними тваринами, особливо з тваринами, які є вагітними, в яких стався аборт, тими що нещодавно народили, або їм нещодавно були введені живі ослаблені вакцини. Більшість клінічних випадків виникають після прямого контакту з жуйними, але іноді зараження може відбутись і через непрямий контакт. Небезпечними є проживання на фермах, відвідування комор та/або миття забрудненого одягу. Вагітним жінкам також слід знати, що інші види худоби іноді можуть переносити *C. abortus* тощо (CFSPH, 2017).

Також важливо ретельно мити руки після роботи з інфекційним матеріалом. Щоб запобігти зараженню людей, вагітним жінкам не рекомендується працювати з вівцями, в період ягніння, а також уникати контакту з усіма потенційними джерелами інфекції. Аналогічно, людям з ослабленим імунітетом також слід уникати контакту з потенційними джерелами інфекції під час ягніння. Базові стандарти гігієни, такі як миття рук перед вживанням їжі, питтям або курінням, а також використання дезінфікуючих засобів також профілактують інфекцію. Що стосується інших хламідійних інфекцій, важлива рання діагностика, оскільки

інфекція добре піддається ранньому лікуванню антибіотиками (Bedi J.S. et al., 2022).

One Health – це злагоджена стратегія, спрямована на досягнення стійкого балансу та покращення добробуту людей, тварин та екосистем шляхом інтеграції. Вона набула популярності, особливо щодо нових інфекційних та зоонозних хвороб, що передаються між тваринами та людьми. Діяльність людини, така як розширення міст і вирубка лісів, значно змінила природні екосистеми, створивши нові можливості для передачі. Наприклад, вирубка лісів Амазонки, де тваринницькі ферми замінюють незаймані місцеві тропічні ліси, призвела до вторгнення в зони дикої природи, зміни їх маршрутів, доступності периферійних регіонів і, головним чином, до забруднення навколишнього середовища (Origlia J.A. et al., 2023; Gatti L.V. et al., 2023; Silva Junior C. H. L. et al., 2021). Це порушення моделей міграції та середовищ існування різних видів створює нову взаємодію між домашніми та дикими видами, які можуть переносити незнайомі (“неадаптовані”) патогени.

Chlamydia spp. не є винятком із цієї тенденції. Останнім часом було виявлено багато нових видів *Chlamydia* та випадків міжвидової передачі. Хоча бактерії *Chlamydia* пов’язані з певними видами тварин, вони виявляють гарантовану здатність заражати інших. Повідомлялося про численні приклади цього, включаючи зараження коал *C. pecorum*, рептилій *C. pneumoneae*, коней *C. psittaci* та людей *C. psittaci*, *C. gallinacea*, *C. felis*, *C. suis*, *C. abortus* і *C. caviae*. Ці інфекції часто пов’язані з немісцевими видами тварин, професійним впливом або володінням екзотичними домашніми тваринами. Такі середовища, як зоопарки, ринки домашніх тварин і продовольчі ринки, де тварини з різних екосистем утримуються поблизу, ще більше сприяють поширенню цих патогенів. Крім того, глобальна комерціалізація дикої природи та покращення зв’язку прискорили потенційний ризик поширення хвороби.

Важливо визнати, що хламідіоз тварин варіюється від безсимптомної інфекції до важких захворювань, що ускладнює виявлення. Безсимптомні тварини в ендемічних районах можуть передавати інфекції іншим видам, що призводить до серйозних або смертельних захворювань. Відкриття нових видів хламідій і розширення ареалів господарів можуть створити нові зоонозні ризики. Наприклад, виявлення *C. abortus* у різних видів птахів (пташиний *C. abortus*) викликає занепокоєння щодо його потенційної еволюції в нових епідеміологічних контекстах. Крім того, здатність багатьох видів хламідій долати бар’єри господаря підкреслює потребу в покращенні діагностичних інструментів, нагляді та заходах контролю.

Активний нагляд за хламідійними інфекціями у тварин і людей може бути ключем до екологічної стійкості. Застосовуючи підхід “Єдине здоров’я”, дослідники, медичні працівники та політики можуть розробляти міждисциплінарні (міжсекторальні) стратегії для боротьби з виникаючими та повторними хворобами, використовуючи здоров’я дикої природи як важливий компонент глобальної профілактики захворювань. Цей спільний підхід життєво важливий для створення більш стійкої та сталої глобальної системи охорони здоров’я (Caspe S.G., Hill H., 2024).

ЧУМА

Чума – найдавніший і найнебезпечніший зооноз відомий людству. Хвороба також відома як “чорна смерть”. Це трансмісивна хвороба, яку спричиняє бактерія *Yersinia pestis*. Хвороба передається блохами різноманітним гризунам, які є природними резервуарами в широкому діапазоні середовищ існування в усьому світі. Завдяки своїй зоонозній природі хвороба може передаватися від тварин до людини, а також від людини до людини (у разі легеневої форми). Можна виділити три клінічні форми: бубонну, легеневу та септицемічну.

Історична довідка. Під час спалаху чуми в Гонконзі (третя пандемія) Alexandre Yersin в 1894 році відкрив збудника цього захворювання бактерію *Y. pestis*. Три пандемії, які відбувалися кількома хвилями, ймовірно, забрали майже 100 мільйонів життів з VI століття нашої ери.

Протягом VI–VIII століть (приблизно з 541 р. н. е.) перша пандемія (“*Justinian plague*”) поширилася Середземним морем. У XIV–XVIII століттях (приблизно з 1347 р. н. е.) в Європі почалася друга пандемія (“чорна смерть”), яка з перервами повторювалася в Європі з перервами понад 300 років, протягом яких приблизно 30% населення Європи піддалося цій хворобі. У середині XIX століття (приблизно з 1880 р. н. е.) третя пандемія почалася в Китаї і поширилася по всьому світу. Кожна пандемія чуми була спричинена різними біоварами *Y. pestis*, відповідно *antiqua* (досі зустрічається в Африці та Центральній Азії), *medievalis* (наразі обмежений Центральною Азією) та *orientalis* (поширений в усьому світі, й відрізняється здатністю ферментувати гліцерин і зменшувати кількість нітратів) (Oyston P.C., Williamson D., 2011; Yang R., Butler T., 2016; Yang R. et al., 2023).

Таким чином, чума спочатку поширилася з Центральної Азії в Африку і Європу, а за останні 150 років вона поступово охопила всі континенти. Чума ефективно контролюється в більшості ендемічних регіонів, за винятком деяких частин Африки. Однак широке поширення природних вогнищ чуми в Азії, Європі, Африці та Америці, з випадками як серед гризунів, так і серед людей коли після далеких подорожей збудник заносився з інфікованими чумою особами у великі міста, нагадує нам про загрозу спалахів чуми у майбутньому (Stenseth N.C. et al., 2008; Yang R. et al., 2023). Понад 90% випадків захворювання нині реєструються в Африці, а три найбільш ендемічні країни – Демократична Республіка Конго, Мадагаскар і Перу (WHO, 2023; Yang R. et al., 2023). У 2018 році в Швеції, у Фальбюгдені, вчені знайшли масове поховання 78 людей, що датуються 2900 роком до н.е. У зубах кількох осіб виявили *Yersinia pestis* – чумну паличку. Це – перший доведений спалах чуми в історії людства, задовго до “Чорної смерті”. Вона могла бути такою агресивною, що вбивала все населення поселень за кілька днів. І настільки давньою, що її штам уже не існує. Автори досліджували історію цього штаму, поєднуючи аналіз філогенетичного та молекулярного годинника геному бактерій, детальної археологічної інформації та геномних аналізів матеріалу від заражених особин та сотень стародавніх зразків людини в Євразії. Ці аналізи показали, що багаторазові та незалежні лінії *Y. pestis* були розгалужені та поширені по всій Євразії під час неолітичного занепаду, розповсюджуючись, швидше за все, через ранні торговельні мережі, а не масові міграції людини. Результати авторів узгоджуються з існуванням доісторичної

пандемії чуми, яка, ймовірно, сприяла занепаду й розпаду неолітичного населення в Європі (Rascovan N. et al., 2019).

Етіологія. *Yersinia pestis* – грамнегативна, пряма, кокоїдна або плеоморфна паличка, яка належить до роду *Yersinia* родини *Enterobacteriaceae*, що складається з 11 видів, три з яких є патогенними для людини: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* та *Y. enterocolitica*. У той час як *Y. enterocolitica* та *Y. pseudotuberculosis* спричинюють самообмежувальні шлунково-кишкові захворювання, *Y. pestis* асоціюється з важким, гострим і швидко прогресуючим гарячковим захворюванням, яке характеризується значним рівнем смертності. *Y. pestis* вважається однією з найбільш патогенних бактерій для людини, а легенева форма чуми має найтяжчий перебіг із смертністю, що наближається до 100% за відсутності лікування (Stenseth N.C. et al., 2008). На відміну від інших видів *Yersinia*, які є рухомими за температури нижче 30°C, збудник чуми є нерухомим, з оптимумом росту за 30°C, але також може рости за 4°C і 41°C.

Y. pestis є неспортивна та нерухома, добре росте в бульйонній культурі. Збудник часто демонструє біполярне фарбування барвниками за методами Гімза або Вейсона. *Y. pestis* росте на різноманітних середовищах в аеробних або факультативно анаеробних умовах за температури від 4 до 40 °C (оптимум 26–28 °C) і може виживати за pH від 5,0 до 9,6 (оптимально приблизно 7,5) (Brubaker R.R., 1972).

Зазвичай збудник росте у вигляді сіро-білих напівпрозорих негемолітичних колоній протягом 24 годин на кров'яному або шоколадному агарі та у вигляді жовтих і непрозорих колоній з неправильним блискучим виглядом “смаженого яйця” через 48 годин. У деяких, але не у всіх бульйонних культурах, він агрегує з пластівцями, які зазвичай прикріплені до стінок трубки, часто виступаючи у формі сталактиту та залишаючи прозорий бульйон через 48 годин (Perry R.D., Fetherston J.D., 1997).

Y. pestis має типові клітинні структури та антигенні композиції, як і інші кишкові бактерії, і виробляє коротколанцюговий шорсткий ліпополісахарид (відомий як ліпополігосахарид), у якому відсутній O-антиген через відсутність деяких генів з O-антигенного кластера (Prior J.L. et al., 2001). Ця унікальна особливість може бути адаптивною еволюційно, й сприяє системному зараженню цим патогеном. *Y. pestis* не має справжньої капсули, але часто виробляє унікальну глікопротеїнову оболонку, відому як поверхнева капсула за температури вище 33°C (Abramov V.M. et al., 2002).

Через свою надзвичайну летальність та потенційну здатність передаватися повітряно-крапельним шляхом *Y. pestis* віднесена Центром з контролю та профілактики захворювань до збудників “категорії A” (CDC). На відміну від багатьох бактеріальних патогенів, *Y. pestis* має лише один серотип. Філогенетичні дані свідчать про те, що *Y. pestis* є клоном, який виник із *Y. pseudotuberculosis* 1 500–20 000 років тому (Achtman M. et al., 1999; Rasmussen S. et al., 2015; Spyrou M.A. et al., 2018; Rascovan N. et al., 2019). Близько 97% подібності спостерігається на рівні хромосомної ДНК (Achtman M. et al., 1999) і, як і інші патогенні *Yersinia*, *Y. pestis* містить плазмиду *pCD1* (70–75 кб) (Cornelis G.R. et al., 1998). Під час еволюції *Y. pestis* горизонтально придбав дві додаткові плазмиди, *pMT1* (100–110 kb) і *pPCP1* (9,5 kb), і острівця високої патогенності, що складається з 32

хромосомних генів, й є унікальним для *Y. pestis*. Деякі детермінанти, закодовані плазмідами *pMT1* і *pPCP1*, сприяють проникненню *Y. pestis* в специфічну тканину, виживанню в блохах-переносниках або, можливо, інтенсивному росту в крові господаря (Sodeinde O.A. et al., 1992; Hinnebusch B.J. et al., 2002; Lathem W.W. et al., 2007; Sebbane F. et al., 2006, 2009).

Модифікація та втрата генів пояснюється змінами клітинних структурних чи регуляторних мереж або усуненням діяльності, яка більше не потрібна для нового життєвого циклу *Y. pestis* (McNally A. et al., 2016). Наприклад, мутація або переривання *yadA*, *inv* та *ail*, що кодують адгезин або інвазин, змушує його послаблювати дію, яку зазвичай приписують ентеропатогенній вірулентності (Chain P.S. et al., 2006; Thomson J.J. et al., 2019; Kolodziejek A.M. et al., 2021). Уреаза необхідна для патогенезу інших представників *Yersinia spp.* (*Y. enterocolitica* та *Y. pseudotuberculosis*) (Sebbane F. et al., 2002), але *Y. pestis* не виявляє уреолітичної активності через передчасний стоп-кодон гена *ureD* (Sebbane F. et al., 2001). Незважаючи на те, що оперон *ure* транскрипційно регулюється за 26°C, цей локус може не брати безпосередньої участі в життєвому циклі *Y. pestis*, але, ймовірно, знижує токсичність для бліх, збільшуючи шанси на збереження інфекції у більшій популяції (Chouikha I., Hinnebusch B.J., 2014).

Вірулентність *Y. pestis* визначається переважно трьома плазмідами: *pFfra* (100 kbp; син. *pMT1*), *pPst* (9,5 kbp; син. *pPCP1*) і *PYV* (70 kbp; син. *pCD1*). *PYV* також присутня у вірулентних штаммах *Y. pseudotuberculosis* і *Y. enterocolitica*. Серед основних факторів вірулентності також *Yops* (зовнішні білки *Yersinia*), які транслокуються в нейтрофіли, макрофаги та дендритні клітини-господарі через *PYV*-кодовану систему секреції III типу. Крім того, антифагоцитарний антиген оболонки фракції 1, мишачий токсин *Yersinia* (*Ymt*), активатор плазмідогену, антиген *pH 6* і *LPS* сприяють паразитичному існуванню *Y. pestis* в організмах у хребетних і членистоногих (Yang R. et al., 2023).

Майже всі штами *Y. pestis* потребують додавання в середовище ізолейцину, валіну, метіоніну, фенілаланіну та гліцину (або треоніну) для успішного росту, але потреби в поживних речовинах відрізняються залежно від температури, необхідні додаткові поживні речовини, такі як біотин, тіамін, пантотенат і глутамат за 37 °C.

Штами *Y. pestis* мають різну здатність зброджувати гліцерин і арабінозу та відновлювати нітрати. На основі цього їх було класифіковано на п'ять біоварів (*antiqua*, *mediaevalis*, *orientalis*, *microtus* і *intermedium*) (Zhou D. et al., 2004; Qi Z. et al., 2016). Штами перших трьох біоварів є високовірулентними для тварин або людей, тоді як штам біовару *microtus*, включаючи "*pestoides*", авірулентний або умовно-патогенний для великих ссавців, але вірулентний для дрібних гризунів (Zhou D. et al., 2006).

Y. pestis має повний цикл Ембдена-Мейєра-Кребса, але не має функціонального пентозофосфатного шляху через міссенс-мутації в гені *zwf*, що кодує глюкозо-6-фосфатдегідрогеназу. На відміну від *Y. pseudotuberculosis*, обхідний шлях гліюксилату конститутивно експресується в *Y. pestis* завдяки дерепресії транскрипційного репресора *IclR* (Sebbane F. et al., 2004), що може пояснити його здатність метаболізувати ацетат і жирні кислоти, які надає господар.

На відміну від свого предка *Y. pseudotuberculosis*, самообмежувального шлунково-кишкового патогену, *Y. pestis* еволюціонувала до смертельного патогена, що займає різні ніші (Achtman M. et al., 1999; Rasmussen S. et al., 2015). Цей збудник циркулює лише у вузькому діапазоні господарів між резервуарними гризунами та блохами-переносниками в природі. Першою проблемою для виживання *Y. pestis* у його життєвому циклі є відчуття та адаптація до температурних змін, але уникнути вроджених імунних клітин господаря на ранній стадії інфекції та в крові господаря після вивільнення з імунних клітин, включаючи макрофаги (Zhao Y. et al., 2023), проблематично, оскільки *Y. pestis* розвивається в системну інфекцію.

Y. pestis альтернативно росте в блохах або в теплокровних ссавцях протягом свого життєвого циклу. Блохи часто заражаються *Y. pestis* під час ссання крові ссавця, ураженого бактерією. Бактерії утворюють значні біоплівки в передній кишці бліх за температури нижче 25°C (Lorange E.A. et al., 2005). Очевидно, *Y. pestis* розрізняє температурний зсув між температурами навколишнього середовища та температурами тіла господарів під час процесу передачі. Цікаво, що більшість передбачуваних факторів вірулентності транскрипційно регулюються температурними зрушеннями та активні за 26°C або 37°C. Під контролем перемикача термометра *fourU* РНК (Leonarski F. et al., 2019) гістоноподібний регулятор *YmoA* негативно модулює ефектори вірулентності системи секреції III типу (*T3SS*) через активатор транскрипції *LcrF* (Ное N.P., Goguen J.D., 1993). Цей термочутливий шаблон швидко реагує та енергоефективно відповідає мінливим температурам середовища, з якими стикається *Y. pestis*.

Y. pestis є молодим і монофілетичним видом, який розвинувся з *Y. pseudotuberculosis* 2600–28 000 років тому, а середня попарна генетична відстань між будь-якими двома природними ізолятами *Y. pestis* становить 126 *SNP* (Cui Y. et al., 2013). Нині ідентифіковано 33 філогрупи в п'яти основних гілках *Y. pestis*. Гілка 0 є кореневою лінією *Y. pestis*, яка містить кілька “нетипових” груп: групи 0.*PE2* і 0.*PE5*, які були визнані підвидами *Y. pestis* і названі “*pestoides*” (Anisimov A.P. et al., 2004); штами групи 0.*PE4* віднесені до біовару *microtus*, який відомий як високовірулентний для своїх основних господарів (*Microtus spp.*) і лабораторних мишей, але атенуйований для великих ссавців, а також морських свинок та людей; 0.група *PE3* містить лише штам *Angola*, який має найбільшу кількість штамоспецифічних *SNP* ($n=437$), порівняно із середньою кількістю 126 *SNP* для всіх видів, хоча причина цього наразі невідома (Cui Y. et al., 2013, Eppinger M. et al., 2010). Група 0.*PE7* становить собою найстарішу групу серед усіх сучасних природних ізолятів *Y. pestis* і включає два штами, які були виділені на плато Цин-Тибет у Китаї в 1960-х роках (Cui Y. et al., 2013). Один штам 0.*PE7* було виділено під час випадку чуми людини, що свідчить про те, що *Y. pestis* набув патогенності для людини на дуже ранніх стадіях своєї еволюції, що згодом було підтверджено аналізом секвенування ДНК (Spryrou M.A. et al., 2018).

Еволюція вірулентності *Y. pestis* також є важливою та невирішеною проблемою. Отже, *Y. pestis* є клоном, який походить від виду свого предка *Y. pseudotuberculosis* з кількома проміжними лініями між цими двома видами, і тому важко зробити висновок про поетапний еволюційний сценарій. Завдяки

порівняльному геномному аналізу ми знаємо, що *Y. pestis* придбала дві плазмід (pMT1 і pPCP1), включаючи подальше отримання гена мишачого токсину *Yersinia* (*ymt*) у плазміді pMT1, але тим часом інактивувались численні функціональні гени (*ureD*, *rcaA*, *flhD*, *pde2* і *pde3*) (Rasmussen S. et al., 2015; Sun Y.C. et al., 2014; Andrades Valtueña A. et al., 2017; Demeure C. et al., 2019).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Існування природних вогнищ чуми було визнано ще в 1910–1911 роках під час епідемії чуми в Маньчжурії, яка призвела до 50–60 тис. смертей. Заболотний Д.К. припустив, що епідемії були викликані розповсюдженням популяції *Y. pestis* із природних осередків чуми, які формувались тарбаганами (*Marmota sibirica*) (Zabolotny D.K., 1915).

Природні осередки складаються з *Y. pestis*, господарів, переносників і місцевого середовища і ґрунтуються на харчовому ланцюгу та просторовій взаємодії між *Y. pestis*, господарями та векторами, які потім формують біоми чуми еволюційно та, нарешті, створюють біогеографічну спільноту яка адаптована для конкретного місцевого середовища (Fang X.Y. et al., 2012). Глобальне поширення чуми є значним і спостерігалось на всіх континентах, крім Антарктиди, з природними вогнищами, широко поширеними в Азії, Африці та Америці, які охоплюють вологі та сухі регіони, луки, пустелі, плато та рівнини (Liu Y.P. et al., 2000; Tan J. et al., 2002; Dubyanskiy V.M., Yeszhanov A.B., 2016). Mahmoudi A. et al., 2021; Stenseth N.C. et al., 2022).

Y. pestis виявляють у більш як 200 видів або підвидів вільноживучих гризунів і зайцеподібних. Основними резервуарами збудника є щури, бабаки, зайці, ховрахи, білки, хом'яки, ласки, бурундуки, лугові собачки, а також їх ектопаразити (блохи, кліщі). Сильватичні осередки є в Азії (В'єтнам, Китай, Монголія, Казахстан, Індія, М'янма) і в Африці (Східна і Центральна Африка, Уганда, Танзанія, Замбія, Демократична Республіка Конго, Лівія, Мадагаскар). За останні кілька десятиліть кількість випадків захворювання зростає на заході та південному заході Сполучених Штатів (Нью-Мексико, Арізона, Каліфорнія, Колорадо, Невада, Вайомінг, Орегон, Техас) і в Південній Америці (Бразилія, Болівія, Перу), що відображає наявність природних вогнищ на цих територіях. Європа та Австралія наразі вільні від чуми. Загалом, ссавці представлені 351 видом-господарем за чуми в усьому світі (Mahmoudi A. et al., 2021). Серед усіх цих видів 279 видів гризунів підтверджені як переносники чуми. У природних вогнищах чуми, провідними її переносниками є лише блохи. У природних умовах збудник чуми виявлено у 280 видів і підвидів бліх, що належать до 62 родів (Dubyanskiy V.M., Yeszhanov A.B., 2016). Підтримання вогнищ чуми залежить від цілого набору гризунів-господарів і пов'язаних із ними бліх (Stenseth N.C. et al., 2008). Клімат також впливає на появу чуми, на розподіл гризунів, тягар переносника, щільність популяції та, зрештою, на чутливість популяції до *Y. pestis* (Gubler D.J. et al., 2001; Letnic M. et al., 2005; Stenseth N.C. et al., 2006). Несприятливі кліматичні умови або екстремальні погодні явища внаслідок зміни клімату можуть призвести до зниження продуктивності та голоду, що призведе до міграції людей, а потім гризунів у пошуках води та їжі, що покращить взаємодію між людьми та, зрештою, збільшує ризик людської чуми (Yue R.P.H., Lee H.F., 2021; Kausrud K.L. et al., 2010). Крім того, клімат також може впливати на цикли

реплікації патогенів або змінювати спосіб передачі, що, у свою чергу, може призвести до змін у поширеності чуми (Rupasinghe R. et al., 2022).

Нині чума є спорадичною хворобою. Особливому ризику піддаються мисливці, пастухи, фермери, власники кішок, ветеринари та туристи в ендемічних районах. Епідемії виникатимуть, якщо *Y. pestis* заражатиме сприйнятливі популяції гризунів близьких до місць проживання людини і здатний розмножуватися в цих популяціях. Смерть основних господарів змушує бліх харчуватися на інших господарях, наприклад, на людині. Культура збудника *Y. pestis* є потенційною біологічною зброєю. Робота із цим збудником повинна проводитись у лабораторіях 3 рівня біобезпеки (Bauerfeind R. et al., 2015).

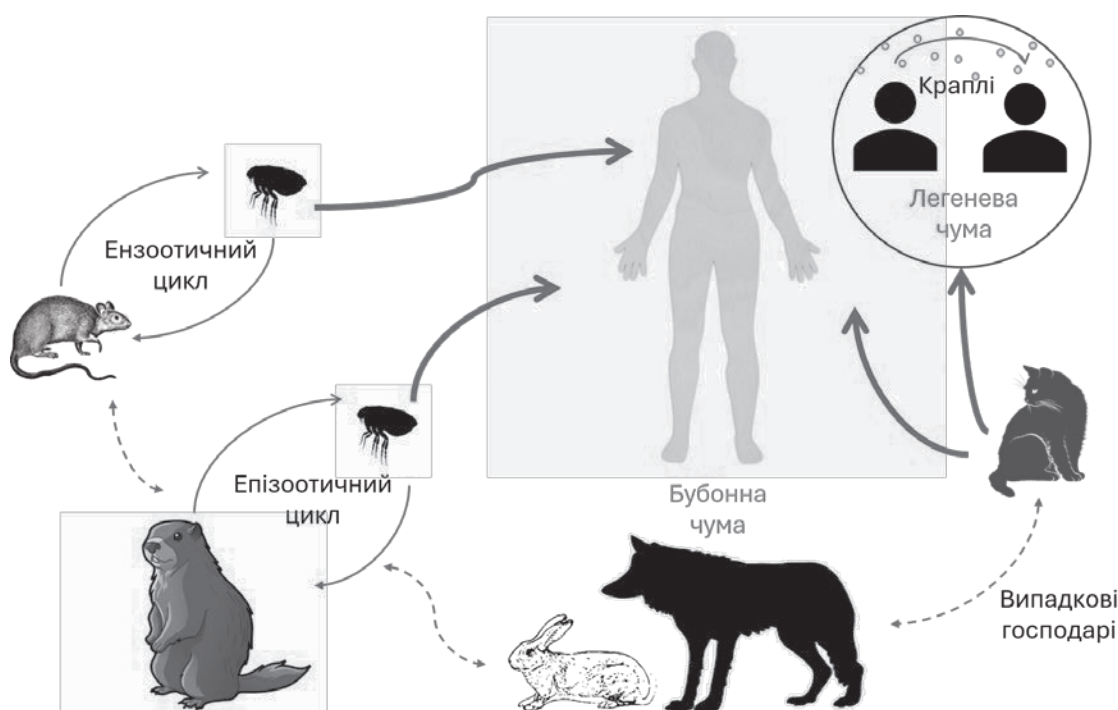


Рис. 27 – Провідні шляхи передачі *Yersinia pestis*.

Спосіб передавання. У природі з епідеміологією чуми пов'язано близько 200 видів гризунів (Mead P.S., 2011). Гризуни розглядаються як підсилюючі господарі чуми і, таким чином, є джерелом інфекції для домашніх тварин. Усередині резервуарного господаря *Y. pestis* циркулює через укуси бліх. Більшість інфікованих бліх походять від домашнього чорного щура (*Rattus rattus*), або рудого каналізаційного щура (*Rattus norvegicus*) (Keim P.S., Wagner D.M., 2009). Найбільш поширеним і ефективним переносником є блохи є *Xenopsylla cheopis*, які паразитують на чорних щурах, які живуть у будинках, але багато інших видів бліх можуть передавати чуму. За цим сценарієм, цикл передачі збудника щурячими блохами (*X. cheopis*) наступний. Блохи поглинають кров від бактеріємічного господаря, що дозволяє *Y. pestis* колонізувати кишечник блохи. Потім, після зовнішнього інкубаційного періоду (зазвичай триває 7–31 день), збудник *Y. pestis* розмножується у провентрикулі блохи (Eisen R.J. et al., 2009). Тут виникає непрохідність, яка перешкоджає подальшому харчуванню кров'ю

середньої кишки. І коли блоха починає голодувати, вона збільшує свої спроби харчуватися (“блокована блоха”). Таке ненажерливе харчування в поєднанні зі зригуванням у рану від укусу свіжої крові та інфекційного блокувального матеріалу, призводить до високої векторної здатності (міра кількості вторинних інфекцій, що виникають внаслідок вогнищевої інфекції).

На додаток до класичної моделі “блокованої блохи”, через швидке поширення *Y. pestis* під час чумних епізоотій, забезпечується ще й рання фаза передачі інфекції *Y. pestis* “неблокованими блохами” (Eisen R.J. et al., 2015).

У звітах із США підкреслюється роль домашніх котів у ланцюжку передачі інфекції. Вони заражаються, поїдаючи інфіковану здобич, і передають бактерії людям (наприклад, ветеринарам і власникам кішок) через аерозолі або механічно через рани від укусів/подряпин. З 1977 по 1998 рік у США заразилися *Yersinia* 297 осіб. У 23 випадках (7,7%) джерелом збудника для людини виявились інфіковані коти. Хвороба також може передаватися людям, під час зняття шкіри з заражених тварин, через рани або через вдихання зараженого пилу. Рідко споживання м'яса заражених тварин, наприклад, кролів, може призводити до захворювання людини (Bauerfeind R. et al., 2015).

Y. pestis здебільшого передається людині через укуси щурячої блохи (*Xenopsylla cheopis*) (рис. 27). Інші ектопаразити, наприклад, верблужачі блохи, воші, кровосисні клопи, кліщі, іксодові кліщі та людські блохи (*Pulex irritans*) також можуть бути переносниками. За один прийом крові щуряча блоха може поглинути до 300 бактерій від інфікованого господаря. Збудник розмножуються протягом 3–9 днів, головним чином у кишечнику блохи. Згодом до 20 000 бактерій можуть бути передані новому господарю через один укуси блохи. Передача від людини до людини можлива за легеневої форми чуми, а також після контакту з гноєм, що містить ієрсинії. У людини *Y. pestis* може передаватися через укуси бліх (виникає бубонна чума), респіраторно-крапельним шляхом (виникає легенева чума), після споживання сирого зараженого м'яса (виникає шлунково-кишкова чума) та після контакту з інфікованими домашніми тваринами (спричинюючи кон'юнктивіт, шкірну або легеневу форму чуми) (Yang R., 2017). Окрім щурячих бліх, людська блоха (*Pulex irritans*) асоціюється з випадками передачі інфекції між людьми під час сучасних спалахів чуми (Ratovonjato J. et al., 2014), хоча передача бубонної чуми від людини до людини відбувається рідко. Легенева форма також може викликати важкі епідемії через контакт людини з людиною через краплі аерозолу в повітрі. Бубонна або легенева чума може перейти в септичну форму через гематогенне поширення.

Здатність *Y. pestis* колонізуватися та розмножуватися в кишечнику бліх перед передачею новому господарю добре вивчена (Bacot A.W., Martin C.J., 1914), і всередині закоренілої популяції гризунів епізоди ензоотичної (підтримуючої) чуми забезпечують передачу *Y. pestis* через частково резистентну ензоотичну популяцію господаря блохами та під час передачі епізоотичним (підсилювальним) господарям чума швидко поширюється (Gage K.L., Kosoy M.Y., 2005). Таким чином, чума циркулює в асоційованих господарях до повторної появи в людській популяції (Duplantier J.M. et al., 2005; Ayyadurai S. et al., 2008). Однак, незважаючи на те, що ця модель щур/блоха збереглася як резервуар чуми для

передачі людям, вона, ймовірно, є лише одним із способів передачі, оскільки загальна картина є надзвичайно спрощеною (Drancourt M. et al., 2004).

Особливим аспектом біології епізоотичної чуми є той факт, що *Y. pestis* демонструє міжепізоотичні періоди спокою (Graham C.B. et al., 2014; Reis DA Silva Fernandes D.L. et al., 2021) між спалахами чуми у гризунів або людей. У місцях, де не було випадків захворювання людей чи масової загибелі гризунів (Drancourt M. et al., 2006; Ayyadurai S. et al., 2008) чума часто з'являється повторно через десятиліття, наприклад, в Алжирі, Лівії, Мадагаскарі та Індії через 57, 25, 60 та 30 років відповідно. У Китаї, в провінції Сінцзян, у 2005 році було виявлено вогнище чуми у Джунгарському басейні після постійного спостереження, і це вогнище чуми перебувало в таємничому періоді спокою з 1949 року (Zhang Y. et al., 2018).

Нині встановлено утворення некультивованих *L*-форм *Y. pestis* у ґрунті або виживання в найпростіших чи утворення біоплівки або абіотично, або біотично на поверхні нематод (Darby C. et al., 2002; Joshua G.W. et al., 2003; Atkinson S. et al., 2011; Joshua G.W. et al., 2015). Ці мікроорганізми є стійкими до хижацтва вільноживучих амеб, що мешкають у ґрунті (Greub G., Raoult D., 2004), і це також вірно для *Y. pestis* (Domaradskii I.V., 1999). Markman D.W. et al. (2018) і Benavides-Montaño J.A., Vadyvaloo V. (2017) показали, що *Y. pestis* є стійкою до хижацтва трофозоїтів і можуть виживати та розмножуватися внутрішньоклітинно у *Dictyostelium discoideum* та *Acanthamoeba castellanii* відповідно. *Y. pseudotuberculosis* і *Y. enterocolitica* також можуть виживати в трофозоїтах і цистах *A. castellanii* (Lloyd-Smith J.O. et al., 2005; Eisen R.J. et al., 2008; Ayyadurai S. et al., 2008; Li R., Yin J., 2020).

Капсула *F1* складається з лінійно полімеризованої субодиниці *Caf1*, яка кодується плазмідною *pMT1*. Схоже, що *F1* відіграє певну роль у протидії фагоцитозу, хоча основним фактором вірулентності *Y. pestis*, який блокує поглинання шляхом фагоцитозу, є *T3SS* (Du Y. et al., 2002), а штами зі спонтанними мутаціями або делецією *caf1* є вірулентними (Friedlander A.M. et al., 1995; Drozdov I.G. et al., 1995).

Y. pestis є лімфофільною і атакує певні типи клітин вродженого імунітету, включаючи макрофаги, нейтрофіли та дендритні клітини (*DC*) (Marketon M.M. et al., 2005), а також епітеліальні клітини альвеол легень. Адгезин антигену *pH6* (*PsaA*) сприяє вибору *Y. pestis* клітинного типу. Було виявлено, що двома основними рецепторами для *Psa* є β 1-зв'язані залишки галактозиду в глікофінголіпідах, фосфохолін і фосфатидилхолін у фосфоліпідах, які присутні на альвеолярних епітеліальних клітинах (Lindler L.E., Tall B.D., 1993; Payne D. et al., 1998). Проте аналіз клітинної інфекції *in vitro* показав, що *PsaA* сприяє стійкості до фагоцитозу, але не адгезії до макрофагів (Huang X.Z., Lindler L.E., 2004). *PsaA* полегшує доставку *Yops* за допомогою *T3SS*, опосередковуючи тісні контакти між клітинами-господарями та бактеріями, як і інші спайки, такі як локус інвазії прикріплення (*Ail*) і *Pla* (Felek S. et al., 2010). Мутація локусу *psaA* призводить до 100-кратного збільшення *LD*₅₀ через внутрішньовенне введення, але без ослаблення за підшкірного шляху інфікування (Lindler L.E. et al., 1990; Anisimov A.P. et al., 2009). *Ail* є хромосомно кодованим маломембранним білком, спільним для всіх трьох патогенних *Yersinia*. *Ail* зв'язується з компонентами *ECM*

фібронектином, ламініном і гепарином (Tsang T.M. et al., 2010; Yamashita S. et al., 2011) і має вирішальне значення для інвазії та доставки *Yop* у клітини господаря. *Ail* також зв'язується з інгібітором комплементу *C4b*-зв'язуючим білком і вітронектином, білком господаря, який є критичним у прикріпленні клітин, фібринолізі та інгібуванні системи комплементу (Hinnebusch B.J. et al., 2011; Ho D.K. et al., 2012; Bartra S.S. et al., 2015). *Y. pestis Ail* демонструє більш високу спорідненість зв'язування з субстратами *ECM*, ніж *Y. pseudotuberculosis Ail*, через дві амінокислотні відмінності, а грубий *LPS Y. pestis* підвищує доступність *Ail* для еукаріотичних клітин.

Патогенез. *Y. pestis* є факультативним внутрішньоклітинним патогеном, який переважно веде позаклітинний спосіб життя. У типовому випадку передачі за блошиних укусів, бацили *Y. pestis* легко поглинаються фагоцитами під час первинного проникнення до організму господаря. Ті, що захоплюються *PMN* (поліморфно-ядерні нейтрофіли), можуть тимчасово виживати та реплікуватися протягом 3 днів після інфікування (*dpi*); однак живі бацили *Y. pestis* можна виявити лише в макрофагах через 5 *dpi* (Lukaszewski R.A. et al., 2005). Звільнені бактерії з пошкоджених клітин господаря після цього починають позаклітинне життя. Таким чином, швидка адаптація до несприятливого середовища господаря ссавців є критичною для *Y. pestis* через озброєння різними факторами вірулентності, включаючи капсулу *F1* і *T3SS*, щоб уникнути фагоцитозу та паралізувати імунну відповідь господаря. Вражаючою особливістю цієї інфекції є та, що *Y. pestis* масово розмножується, не спричинюючи значної вродженої імунної відповіді господаря протягом початкового періоду інфекції, який називається передзапальною фазою. Дослідження на моделях бубонної чуми на гризунах виявили, що *Y. pestis* може швидко розмножуватися в дренуючих лімфатичних вузлах (*dLN*) поблизу місць інфекції без виявленого запалення на ранній стадії (6–36 годин після інфікування (*hpi*)) інфекції, а потім виходити з бубона та поширюватися через лімфообіг дй спричинювати системні інфекції (Sebbane F. et al., 2005; Bergsbaken T., Cookson B.T., 2009; Comer J.E. et al., 2010). Патологічні дослідження мишачої первинної легеневої чуми підтвердили двофазність, за якої інфекція починається з імуносупресивного стану в перші 24–36 *hpi* і швидко прогресує до сильного прозапального стану на 48 *hpi* (Lathem W.W. et al., 2005).

Люди стають випадковими носіями через контакт з інфікованими тваринами або блохами, які живилися на інфікованій тварині. Внутрішньошкірне зараження людини через блоху призводить до бубонної чуми, тоді як первинна септична чума виникає внаслідок більш глибокого укусу, під час якого бактерії потрапляють безпосередньо в кров. Вторинна легенева чума розвивається внаслідок поширення *Y. pestis* в легенях під час бубонної або септичної чуми. Люди з вторинною легеневою чумою можуть бути залучені до передачі *Y. pestis* від людини до людини. Розповсюдженню *Y. pestis* в організмі господаря сприяє активатор плазмінотину (*Pla*), який має фібринолітичну активність. Інші фактори вірулентності включають набір зовнішніх білків ієрсиній (*Yops*) та антиген *pH 6* (білок *PsaA*), які беруть участь у цитотоксичних процесах, пригніченні імунітету або виживання *Y. pestis* у нативних фагоцитах господаря на початкових стадіях інфекції. Після потрапляння в організм господаря *Y. pestis*

починає експресувати капсульний антиген *F1 (Caf1)*, що дозволяє їй протистояти фагоцитозу та знищенню потенційно активованими моноцитами під час подальшого перебігу інфекції. Система сидерофорів бактину *Yersinia bactin* та інші системи поглинання заліза дозволяють *Y. pestis* отримувати цю важливу поживну речовину з крові або інших середовищ, де її доступність обмежена залізов'язувальними молекулами господаря. Токсин мишачого ієрсиніозу також асоціюється з ознаками та симптомами септичного шоку, синдрому системної запальної відповіді та інших серйозних станів (Li B., Yang R., 2008).

Клінічні ознаки. Клінічна картина хвороби залежить від воріт інфекції (шляхів зараження). Інкубаційний період *бубонної чуми* становить від 2 до 5 днів, іноді навіть 10 днів.

Винятковою формою хвороби є первинна *шкірна чума*, що характеризується утворенням пустул, карбункулів і некрозів на шкірі та слизових оболонках. У пацієнтів з менш загрозливою формою бубонної чуми, яка має назву *pestis minor*, розвивається лише лімфаденопатія або виявляють локалізовані карбункули без токсичних симптомів.

Пацієнти зазвичай відчують раптову гарячку, остуду, головний біль, ломоту в тілі, слабкість, блювання і нудоту. Клінічна картина чуми може проявлятися у трьох формах, які залежать від шляху зараження. *Бубонна форма* – це найпоширеніша форма, яка виникає внаслідок укусу інфікованої блохи. Бацила чуми (*Y. pestis*) потрапляє в місце укусу і подорожує по лімфатичній системі до найближчого лімфатичного вузла, де відбувається її розмноження. Лімфатичний вузол, що дренує місце укусу блохи запалюється, стає напруженим і болючим, й отримав назву “бубон”. Бубони зазвичай знаходяться в паховій або шийній ділянках тіла. На пізніх стадіях запалені лімфатичні вузли можуть перетворитися на відкриті виразки, наповнені гноєм. Без лікування летальність може становити 40–70% випадків. Бубонна чума може прогресувати і поширюватися на легені, що призводить до більш важкої форми чуми під назвою *легенева чума*. Інфекція також може швидко поширюватися в селезінку, печінку та інші органи і може спричинити смертельну септицемію.

Легенева форма вважається найбільш тяжою за перебігом формою чуми. Інкубаційний період може становити всього 24 години. В цьому разі збудник може передаватися безпосередньо від людини до людини через вдихання інфікованих крапель з дихальних шляхів, а також може прогресувати від бубонної чуми через гематогенне поширення в легені. Ознаки та симптоми включають кашель з кров'янистим слизом (мокротинням), утруднене дихання, нудоту, блювання, високу температуру, головний біль, слабкість і біль у грудях. Легенева чума може швидко прогресувати і спричинювати дихальну недостатність і шок протягом 2 днів після зараження. Легенева форма є дуже смертельною, якщо її не лікувати на ранніх стадіях. Однак, рівень одужання є високим, якщо вчасно виявити і почати лікування (протягом 24 годин після появи симптомів).

Септична чума виникає, коли бактерії чуми розмножуються в крові. Загальні ознаки та симптоми включають гарячку, остуду, слабкість, біль у животі, діарею, блювання, кровотечу з природних отворів (рот, ніс, пряма кишка) або підшкірні крововиливи, почорніння та відмирання тканин (гангрена) на кінцівках (наприклад, пальців рук, ніг, носа), виникає дисеміноване внутрішньосудинне

згортання крові та септичний шок і шок. Без лікування смертність становить близько 100% (Plague-manual, 1999; Bedi J.S. et al., 2022).

Таким чином, рівень смертності від нелікованої бубонної чуми становить від 40 до 60%, але лише 5% за умови раннього лікування. Рівень смертності від нелікованої легеневої чуми та чумної септицемії наближається до 100%. Навіть якщо хіміотерапія була розпочата рано, до 20% пацієнтів все одно помруть від серцево-легеневої недостатності.

Після перехворювання на чуму утворюється нестійкий імунітет, тому можливі повторні інфекції.

Багато видів тварин, таких як щури, білки, прерійні собаки, бурундуки, миші, полівки та кролі, можуть бути уражені чумою. Дикі хижаки можуть заразитися, поїдаючи інших інфікованих тварин. Коти дуже сприйнятливі до чуми і є поширеним джерелом інфекції *Y. pestis* серед людей. У більшості випадків чума у котів проявляється підщелепним лімфаденітом, який клінічно не відрізняється від абсцесів, спричинених іншими збудниками, наприклад, ранами від укусів. Тварини з респіраторною формою чуми респіраторною формою чуми можуть передавати хворобу іншим тваринам або людям під час кашлю або чхання (аерозольним шляхом). Коти з легеневою формою чуми можуть становити значний ризик для власників, ветеринарів та інших осіб, які працюють з ними або вступають з ними в тісний контакт. Собаки, інфіковані чумою менш схильні до розвитку клінічних захворювань, ніж коти (Yang R., 2018).

Перебіг чуми у тварин залежить від видової сприйнятливості та індивідуального імунітету. Спектр розвитку клінічних ознак сягає від субклінічних інфекцій (у диких гризунів, які є резервуаром збудника) до фульмінантної геморагічної септицемії (у високо сприйнятливих гризунів, таких як чорні щури). У домашніх тварин, таких як верблюди, вівці, велика рогата худоба, коти та собаки, інфекція може проявлятися у вигляді септичної, бубонної або легеневої форм. У кішок, які більш сприйнятливі, ніж собаки, бубони розвиваються переважно на голові та шиї (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Діагноз на чуму залежить від епідеміологічної інформації, клінічних проявів, фізикального та лабораторного обстеження. У хворих на чуму зазвичай є контакти з хворими тваринами або людьми. У клініці інфекції *Y. pestis* зазвичай проявляються або як бубонна чума з регіонарною лімфаденопатією, первинна легенева чума після прямого вдихання інфекційних респіраторних крапель або аерозолі *Y. pestis* і первинна септицемічна чума в результаті контакту зі шкірою (Plague manual, 1999). Інші менш поширені форми чуми включають локальні шкірні виразки в місці проникнення *Y. pestis* у людей, чумний фарингіт, чумний ендoftальміт, менінгеальну чуму, вторинну септицемію та вторинну легеневу чуму. Виділення та ідентифікація *Y. pestis* із клінічних зразків мають вирішальне значення для точної діагностики в лабораторії (<https://www.cdc.gov/plague/healthcare/clinicians.html>; Yang R., 2017). Капсульний антиген F1 та антитіла до нього зазвичай є мішенями для імунологічних методів виявлення (Tavares D.N.C. et al., 2020), включаючи тест інгібування гемаглютинації антигену F1, тест пасивної гемаглютинації, імуоферментні аналізи та пряме флуоресцентне тестування на антитіла. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) часто використовується для

безпосереднього виявлення *Y. pestis* у клінічних зразках. Для виявлення *Y. pestis* або антитіл до нього розроблено деякі тести, які застосовують на місці надання медичної допомоги (імунохроматографічний аналіз, *ICA*).

Діагноз можна поставити, звернувши увагу на клінічні ознаки та анамнез пацієнта. Клінічні симптоми та ознаки завжди слід співвідносити з типовими епідеміологічними ознаками, включаючи поїздки в ендемічну зону або проживання в ній, контакт з хворими на чуму або інфікованими тваринами та/або укусами бліх в анамнезі. Важливими клінічними ознаками є гарячка, аденіт, бубони (у бубонній формі), іржаве мокротиння та респіраторний дистрес (легенева чума). Демонстрація збудника зі зразка бубонного гною, крові або мокротиння, або зразка лімфатичного вузла можна зробити за допомогою біполярного фарбування. Візуалізація збудника за біполярного фарбування у вигляді овоїдної, грамнегативної біполярної кокобактерії, що має вигляд “шпильки”, дозволяє швидко поставити попередній діагноз.

Збудник *Y. pestis* є дуже інфекційним, і з ним потрібно працювати щонайменше за умов рівня біобезпеки 2 (рівня 3, якщо можуть утворюватися аерозолі). Через небезпеку поширення діагноз необхідно поставити якомога швидше. Анамнез пацієнта, зокрема його епідеміологічні аспекти, підозрілі симптоми разом з лабораторними результатами (лейкоцитоз зі зсувом вліво, темна сеча з білком і еритроцитами) повинні спонукати лікаря взяти зразки для мікробіологічного дослідження, тобто крові. (три зразки протягом 24 годин), мокротиння, аспірати лімфатичних вузлів, тканини або гній. Мікроскопія (пофарбування за Грамом, Гімза, метиленовим синім) показує невеликі біполярно забарвлені палички, які виглядають як “англійська шпилька”. Для посіву використовується овечий кров’яний або мозковий агар, якщо є підозра на змішану флору, агар МакКонкі або цефсулодин (4 мг/л) – іргазан-новобіоцин агар (*CIN*). Через 48 год культивування виростають колонії з нерівними кінцями (близько 1–2 мм в діаметрі), з піднятим центром і пласкою периферією, через 72 год культивування вони мають вигляд “смаженого яйця”.

Y. pestis також ідентифікують біохімічними та іншими методами (див. Клінічні лабораторні протоколи дозорного рівня (*Sentinel Level*) для підозрюваних агентів біологічної загрози та нових інфекційних хвороб (www.asm.org/index.php/guidelines/sentinel-guidelines), такі як аглютинація на склі, лізис специфічними фагами або біопроба на тваринах, але ці тести слід проводити лише в спеціалізованих лабораторіях.

Антиген оболонки *F1* може бути продемонстрований в тканинах за допомогою *IF* мікроскопії або ІФА; іноді, однак, він не утворюється в достатній для виявлення кількості. Антитіла до *F1* можуть бути продемонстровані в сироватці за допомогою аглютинації, *IHA* (РНГА) (>1:10), *CF* (РЗК) або *ELISA* (ІФА) з 5 по 10 день. Тести на антитіла, які слід проводити кожні 1–2 тижні, використовуються лише з метою спостереження й контролю. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє виявити *Y. pestis* у мокротинні, бубоновому аспіраті або крові.

Незважаючи на те, що фахівці мають комплексні імунологічні методи на основі нуклеїнових кислот для діагностики чуми в лабораторії, їм все ще бракує швидкого, чутливого та специфічного локального (на місці спалаху) тесту для

виявлення збудника та ультрачутливих аналізів у лабораторії для виявлення слідів *Y. pestis*. Розробляються методи виявлення окремих молекул (Bär J. et al., 2021; Ye H. et al., 2022), розроблено мікросферу, мічену вуглецевими точками (CDs), і імунохроматографічний аналіз з латеральним потоком колоїдного золота в поєднанні з виявленням нуклеїнів на основі *CRISPR/Cas* для високоспецифічного та чутливого виявлення бактеріальних патогенів (You Y. et al., 2021; Zhao Y. et al., 2021).

У тварин діагноз ставлять шляхом бактеріологічного посіву матеріалу з туші (кров з серця, селезінка, печінка, лімфатичні вузли або кістковий мозок) (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Диференційна діагностика. На ранніх стадіях, коли набряк лімфатичних вузлів не помітний, слід виключити *малярію, висипний тиф, токсоплазмоз, бруцельоз, хворобу котячих подряпин, черевний тиф, туляремію, пахову лімфогранульому, туберкульоз* лімфатичних вузлів і *хворобу Ходжкіна*. Легенева чума може нагадувати легеневу форму *сибірки, меліойдоз, сар, грип, хантавірусну інфекцію* та тяжкі пневмонії іншого походження (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Нелікована легенева чума може швидко призвести до летального результату з частотою близько 100% випадків, тому рання діагностика та лікування мають важливе значення для виживання та зменшення ускладнень. Пацієнти з легеневою чумою повинні бути ізольовані, щоб уникнути передачі інфекції респіраторним шляхом. Антибіотики та підтримувальна терапія ефективні проти чуми, якщо діагностика в пацієнта проведена вчасно (CDC, 2022). Антимікробну терапію слід починати негайно в разі підозри на чуму або після можливого контакту. Антибіотиками вибору є стрептоміцин (2×1 г/добу в/м) або гентаміцин 5 мг/кг/добу в 3 прийоми в/м. або внутрішньовенно (як тільки будуть клінічні показання, 3 мг/кг/добу); або доксициклін 2×100 мг/добу в/в. або п.о.; або хлорамфенікол 4×50 мг/кг/добу в/в. або п.о. Препарати застосовують протягом 7–10 днів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Специфічна профілактика. Спроби створити ефективні вакцини проти чуми почалися незабаром після того, як мікроорганізм був вперше ідентифікований. Більшість підходів передбачала інактивацію бактеріальної культури ізолятів дикого типу, і результатом став комерційний препарат *USP* (вакцина), що складалася з убитої формальдегідом *Yersinia pestis* штаму 195/P, й використовувалася на Заході протягом кількох десятиліть. Імунологічний захист цієї вакцини, ймовірно, забезпечувався значною кількістю капсульного антигену *F1*; однак цей препарат був реактогенним й забезпечував короточасний імунітет. Важливо, що він не забезпечував надійного захисту від впливу *Y. pestis* на легені. Нині препарат не використовується (Russell P. et al., 1995).

Жива вакцина проти чуми (*LPV*), розроблена Жираром і Робіком шляхом вибору ослабленого варіанту *EV76*, стала проривною подією, і вона врятувала численні життя на Мадагаскарі, коли її вперше випробували під час епідемії чуми 1930 року. Похідні цієї вакцини широко використовувалися як прототип *LPV* у багатьох країнах. Ця вакцина ніколи не була схвалена на Заході через проблеми безпеки, але широко використовувалася в СРСР (Feodorova V.A., Motin V.L., 2012), де її вводили мільйонам людей без будь-яких серйозних ускладнень. Нині *LPV* використовується в кількох країнах колишнього Радянського Союзу для

імунізації працівників лабораторій, які працюють із збудником або тих, хто живе на ендемічних з чуми територіях, особливо коли чума активна (Feodorova V.A. et al., 2014). *LPV* легка у виготовленні, в ліофілізованому вигляді добре зберігається. Основним недоліком препарату був короткочасний імунітет і звідси необхідність щорічної ревакцинації.

Різні версії субодиничних вакцин *LcrV/F1* пройшли (або знаходяться в процесі) клінічні випробування фази 1 і 2; проте клінічні випробування фази 3 на них досі не проводились (Yang R. et al., 2023).

Всесвітня організація охорони здоров'я не рекомендує робити щеплення проти чуми (за винятком груп підвищеного ризику, таких як працівники лабораторій, які постійно наражаються на ризик зараження). Загалом, як зазначено в останніх рекомендаціях ВООЗ, вакцини проти чуми повинні вводитися не більше двох доз, забезпечувати тривалий захист як за рахунок гуморального, так і клітинного імунітету, не вимагати холодового ланцюга зберігання, вводитися безголковим методом і мати надійні профілі безпеки, в тому числі для осіб з ослабленим імунітетом (WHO, 2018; Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика. Заходи профілактики та контролю чуми враховують наступні складові: – *боротьба з блохами у вогнищах*: регулярна обробка домашніх собак і котів від бліх є добрим профілактичним заходом. Вільноживучих собак і кішок в ендемічних районах необхідно обробляти інсектицидними і акарицидними протипаразитарними препаратами. Під час епідемій слід уникати знищення гризунів (можливих джерел збудника інфекції), оскільки це може призвести до того, що блохи перестрибнуть на нових господарів (у тому числі на людину). Тому боротьба з блохами має бути першочерговим кроком під час епідемії чуми; – *боротьба з гризунами*: Після належного контролю за переносниками, боротьба з чумою серед диких гризунів є альтернативним методом запобігання поширенню інфекції серед домашніх тварин.

Проводять ретельний епіднагляд за тваринами. З цією метою вивчають різні види тварин та бліх, що беруть участь у циклі розповсюдження чуми в регіоні. Розробляють програми управління навколишнім середовищем для розуміння природної передачі (циклу) хвороби та обмеження її поширення. Проводять активний довготривалий нагляд за осередками захворювання тварин, у поєднанні з швидким реагуванням під час спалахів серед останніх. Така профілактика є корисною у боротьбі зі спалахами чуми серед людей.

Також проводять активний епіднагляд за людьми. Визначають найбільш ймовірне джерело збудника інфекції в районі, де було зареєстровано випадок (випадки) захворювання людини. Як правило, дослідники повинні шукати місця скупчення значної кількості загинблих дрібних тварин. Виявляють і відстежують близькі контакти хворих на легеневу чуму та призначають їм 7-денний курс хіміопротифілактики.

Хіміопротифілактику слід також проводити членам сімей хворих на бубонну чуму. Рекомендують регулярне миття рук з милом або використання спиртової рідини для протирання рук. Більші площі можна дезінфікувати за допомогою 10% розведеного побутового відбілювача (препарати хлору) (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

ГРИБКОВІ ЗООНОЗИ

Гриби – це група нефотосинтезуючих мікроорганізмів, які живуть як сапрофіти в ґрунті та на мертвій органічній речовині, або як паразити на рослинах, тваринах і людині. Царство грибів включає деякі з найважливіших організмів, як з точки зору їхньої екологічної, так і економічної ролі. Гриби виконують різноманітні ключові функції, такі як розщеплення органічних матеріалів, забезпечення коріння рослин необхідними поживними речовинами, забезпечують людей життєво важливими антибіотиками, утворюють бульбашки в хлібі, шампанському та пиві, забезпечують такі продукти, як гриби, трюфелі, сморчки тощо. На Землі існує приблизно 1,5 мільйона різних видів грибів, але лише близько 300 з них, як відомо, спричиняють захворювання у людини (Adebiyi A.I., Oluwayelu D.O., 2018). Грибкові інфекції з зоонозним та/або сапронозним шляхом передачі (джерелом є абіотичний субстрат) пов'язані зі значними соціально-економічними наслідками та впливом на здоров'я населення в усьому світі. Ряд цих інфекцій є поширеними грибковими захворюваннями, такими як дерматофітії, аспергільоз, споротрихоз та гістоплазмоз. Гриби є еукаріотичними організмами, а тому генетично більш схожі на тварин і людей, що робить більш стійкими до знищення (лікування). Більшість грибів є вільноживучими і можуть процвітати в навколишньому середовищі протягом тривалого часу, не потребуючи жодного господаря для завершення свого життєвого циклу. Тим не менш, патогенні гриби мають еволюційну перевагу у використанні хребетного переносника як частини свого життєвого циклу. Важливість грибкових інфекцій як у людей, так і у тварин зросла за останні десятиліття. Багато з цих грибкових інфекцій вважаються новими або повторно виникаючими, що пов'язано зі спалахами в регіонах з обмеженими ресурсами через неадекватну інфраструктуру громадського здоров'я та діагностичних засобів. До 1980-х років більшість грибкових інфекцій у людей обмежувалися спорадичними спалахами з низьким рівнем захворюваності, що можна пояснити відсутністю діагностики. Однак поява вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та інших імунодепресивних розладів призвели до широкого застосування імуносупресивних препаратів, що спричинило спалах грибкових інфекцій (Blanco J.L., Garcia M.E., 2010).

Дерматофітози – це хронічні грибкові інфекції, що спричиняються дерматофітами, тобто кератинофільними грибами, які здатні утилізувати кератиновмісні структури (волосся, нігті, лусочки тощо) людини і тварин. Збудники належать до родів *Epidermophyton*, *Microsporum* і *Trichophyton* родини *Arthrodermataceae*. Окремі види можуть бути антропофільними, зоофільними або геофільними. Зоофільні види від теплокровних тварин з явними або латентними інфекціями можуть, якщо вони передані людині, спричинити важкі випадки дерматиту. Передача від людини до людини можлива, хоча інфекційність зменшується з кожним пасажуванням і зникає через три-чотири пасажі. Антропофільні дерматофіти, такі як *Trichophyton rubrum*, *T. tonsurans*, і *Epidermophyton floccosum*, також можуть (хоча рідко) передаватися від людини тваринам, у яких вони можуть спричинювати шкірні захворювання. У свою чергу, ці тварини можуть бути джерелом інфекцій для людини. Той самий ланцюжок

може діяти переважно в геофільних видів, таких як *Microsporium racemosum* і *M. gypseum*.

Слід зазначити, що в людей можуть реєструватись мікози, спричинені *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* та *Rhinosporidium seeberi*. Незважаючи на те, що ці збудники можуть спричинювати приховані інфекції у тварин, пряма передача від тварин людині не доведена. Інфекції, спричинені цими агентами, слід називати геонозами/сапронозами, оскільки природне середовище існування грибів знаходиться в ґрунті (Bauerfeind R. et al., 2015).

Інвазивні грибові грибові інфекції, тобто системні та підшкірні мікози, є основними причинами захворюваності та смертності у людей з імунodefіцитом. Не так давно доступ до молекулярних та інших новітніх інструментів для виявлення грибових інфекцій та їх епідеміологічних характеристик покращив звітність у багатьох частинах світу.

Люди і тварини, як правило, толерантні до грибів, але гриби спричинюють інфекції різних типів, особливо у людей з ослабленим імунітетом. Залежно від локалізації інфекції, грибові захворювання включають *поверхневі мікози* (розташовані на зовнішній поверхні волосся, шкіри та нігтів, відомі як дерматофітії), *системні мікози* (ті, що можуть проникати в тканини організму, наприклад, *Blastomyces spp.*, *Histoplasma spp.* тощо) та *опортуністичні мікози* (грибки, такі як *Candida*, які зазвичай є нешкідливими і живуть в організмі, але можуть спричинювати захворювання у господарів з ослабленим імунітетом). Деякі грибові захворювання можуть бути зоонозними і несуть професійні ризики для людей (наприклад, для власників домашніх тварин), ветеринарних працівників, пастухів, сільськогосподарських працівників, працівників зоопарків та садівників, які піддаються впливу та тісно взаємодіють із зараженими тваринами. Контакт із забрудненим грибом середовищем, а також з предметами, що використовуються під час вирощування та утримання тварин, вважається важливим фактором у природному поширенні цих захворювань.

Однак, хоча глобальний тягар зоонозних грибових захворювань неухильно зростає, багато з них все ще залишаються “занедбаними” і, таким чином, можуть бути помилково діагностовані через недостатню поінформованість та обізнаність про них (Seyedmousavi S. et al., 2015). У багатьох регіонах з обмеженими ресурсами відсутня політика громадського здоров’я та стратегічні плани щодо пріоритетності таких інфекцій. Таким чином, існує потреба в постійних дослідженнях зоонозних мікозів з використанням комбінації класичних і молекулярних методів спостереження та діагностики. Крім того, необхідно підвищувати рівень обізнаності про ці захворювання, щоб краще оцінити їхній тягар для громадської охорони здоров’я в усьому світі.

АСПЕРГІЛЬОЗ

Аспергільоз – це грибкова інфекція людини, зазвичай уражаються легені. Хвороба спричинюється грибом роду *Aspergillus*. Більшість людей мають постійний контакт із збудником й вдихають спори останніх, проте переважна частина з них не уражається. Зазвичай інфекція виникає у людей з легеневиими захворюваннями, такими як астма, муковісцидоз або туберкульоз, або у людей з ослабленим імунітетом, наприклад, після трансплантації стовбурових клітин або органів, або у тих, хто приймає ліки, такі як стероїди та деякі препарати для лікування раку, які пригнічують імунну систему. Нечасто може бути уражена шкіра. У тварин інфекція спричинює бронхо-легеневі ураження (Thornton C.R., 2020; Kutzner H. et al., 2021).

Етіологія. *Aspergillus spp.* є нитчастими, екологічними грибами, які можуть спричинювати широкий спектр інфекцій у тварин і людей.

Серед більш ніж 250 видів *Aspergillus*, менше 40 видів відомі як такі, що спричинюють інфекції у людини, один із них *Aspergillus fumigatus* є найпоширенішою причиною серйозних інвазивних інфекцій у людей, насамперед у осіб з ослабленим імунітетом, а також у пацієнтів з тяжким імунodefіцитом, наприклад, після трансплантації кісткового мозку або органів (Geiser D.M., 2009; Jenks J.D., Hoenigl M., 2018; Bedi J.S. et al., 2022; Schrufer S. et al., 2023).

Аспергіли мають септований гілчастий міцелій. Розмножуються здебільшого безстатевим шляхом, утворюючи конідії чорного, зеленого, жовтого або білого кольору. Конідії відходять одне від одного або двох рядів клітин – стеригій, що знаходяться на здутті спороносної гіфи. Суворі аероби, ростуть на середовищах Сабуро, Чапека та сусло-агарі за 24–37°C. Через 2–4 дня на щільних середовищах виростають білі пухнасті колонії з відповідним забарвленням.

Aspergillus fumigatus – це сапрофітний і повсюдно поширений гриб, який розповсюджується повітряно-крапельним шляхом. Природною екологічною нішею цих грибів є ґрунт. Наявність відповідної температури навколишнього середовища, вологи та органічних речовин сприяє його розвитку (Thornton C.R., 2020; Kutzner H. et al., 2021).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості, клінічний перебіг. Незважаючи на регулярний контакт з грибами, інфекції у тварин і людей трапляються рідко і переважно виникають у людей з ослабленим імунітетом. *Aspergillus spp.* асоціюється з інфекціями у різних видів тварин та птиці, але рідко повідомляється про передачу інфекції від тварин до людини.

Люди з ослабленим імунітетом, наприклад, пацієнти, які проходять трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, хіміотерапію лейкемії або СНІДу мають підвищений ризик зараження інвазивним аспергільозом. У цих людей може виникнути нейтропенія або імуносупресія, спричинена кортикостероїдами, в результаті лікування. Нейтропенію часто спричиняють надзвичайно цитотоксичні ліки, такі як циклофосфамід. Циклофосфамід втручається в реплікацію клітин, у тому числі білих кров'яних тілець, таких як нейтрофіли. Зменшення кількості нейтрофілів пригнічує здатність організму виробляти імунну відповідь проти патогенних мікроорганізмів. Хоча фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) це сигнальна молекула, пов'язана з гострими запальними реакціями, виробляється аномально низька кількість нейтрофілів у

нейтропенічних пацієнтів, що призводить до пригнічення запальної відповіді. Якщо не усунути основну причину нейтропенії, то відбудеться швидкий і неконтрольований гіфальний ріст інвазивних грибів, що призведе до негативних наслідків для здоров'я (Dagenais T.R., Keller N.P., 2009). На додаток до зниження дегрануляції нейтрофілів, протівірусна відповідь проти вірусів грипу та *SARS-CoV-2*, опосередкована інтерфероном I та II типу, знижується разом з місцевою протигрибковою імунною відповіддю, вимірюваною в легенях пацієнтів з *IAPA* (*Influenza-Associated Pneumonia Aspergillosis*) та *CAPA* (*COVID-19-Associated Pneumonia Aspergillosis*) (Feys S. et al., 2022). Пацієнти з *COVID-19* з уже наявними або вперше діагностованими бронхоектазами мають особливий ризик розвитку легеневого аспергільозу (Baratella E. et al., 2021).

У нормі механізм мукоциліарного кліренсу дихальних шляхів легень видаляє вдихувані частинки. Однак у людей з основними захворюваннями легень, такими як муковісцидоз або бронхоектази, цей механізм мукоциліарного кліренсу порушується, і спори аспергіл (діаметром 2–5 мкм) здатні колонізувати дихальні шляхи і синуси (Thompson G.R., Young J.H., 2021).

Вважається, що аспергільоз вражає понад 14 мільйонів людей у всьому світі, причому алергічний бронхолегеневий аспергільоз (АБПА) вражає близько 4 мільйонів, розвиток важкої астми з грибковою сенсibiliзацією реєструють у близько 6,5 мільйонів, а хронічний аспергільоз легень (ХАЛ) у 3 мільйонів людей, що значно більше, ніж інвазивний аспергільоз, який вражає близько 300 000 людей у світі (Bongomin F. et al., 2017). Інші поширені захворювання включають аспергільозний бронхіт, аспергільозний риносинусит або зовнішній отит (Bongomin F. et al., 2018).

Аспергільоз реєструється у значній кількості диких і домашніх птахів по всьому світу. До аспергільозу сприйнятливі майже всі птахи, такі як кури, індики, качки, голуби, перепели та багато диких птахів. Клінічні ознаки сприйнятливої птиці відрізняються в різних стадах, залежно від віку, а також від рівня зараження. Молода птиця виявляється більш сприйнятною до гострого аспергільозу, який характеризується задишкою та відсутністю апетиту, що призводить до високої захворюваності та смертності, спричиняючи тим самим значні економічні втрати у птахівництві. Хронічна форма аспергільозу є спорадичною і зазвичай виникає у дорослих птахів і спричиняє меншу смертність (Femenia F. et al., 2007; Cheng Z. et al., 2020). Захворювання особливо поширене серед домашніх папуг. Крижні та інші качки особливо вразливі, оскільки вони часто вдаються до сумнівних джерел харчування під час погіршення погоди. Хижі птахи, такі як соколи та яструби, сприйнятливі до цієї хвороби, якщо їх утримують у поганих умовах, і, особливо, якщо їх годують голубами, які часто є переносниками збудника.

Аспергільоз перебігає в хронічній або гострій формах, які клінічно доволі чітко проявляються. Більшість випадків гострого аспергільозу трапляються у людей з сильно порушеною імунною системою (наприклад, людей після трансплантації кісткового мозку). Хронічна колонізація або інфекція може спричинити ускладнення у людей з основними респіраторними захворюваннями, такими як астма, муковісцидоз, саркоїдоз, туберкульоз або хронічна обструктивна хвороба легень. Здебільшого аспергільоз виникає у вигляді хронічного легеневого

аспергілозу (*CPA*), аспергілом або алергічного бронхопульмонального аспергілозу (*ABPA*). Деякі форми перебігу пов'язані між собою, так, *ABPA* та проста аспергілома можуть перейти в *CPA* (*Invasive pulmonary aspergillosis: web.archive, 2025*).

Інші неінвазивні прояви включають грибковий синусит (як алергічний характер, так і з усталеними грибковими кульками), отомікоз (вушна інфекція), кератит (інфекція очей) та оніхомікоз (інфекція нігтів). У більшості випадків вони менш важкі та лікуються за застосування ефективних протигрибкових засобів лікування. Здебільшого виділяють збудники *Aspergillus fumigatus* та *Aspergillus flavus*, всюдисущі організми, здатні жити під великим екологічним стресом. Вважається, що більшість людей вдихають тисячі спор *Aspergillus* щодня, але без ефекту через ефективну імунну відповідь. Інвазивний аспергільоз має 20% смертності. Основні хронічні, інвазивні та алергічні форми аспергільозу становлять близько 600 000 смертей щорічно у всьому світі (Thompson G.R., Young J.H., 2021).

Інвазивна форма аспергільозу здебільшого уражає синусо-легеневі шляхи, що свідчить про те, що вдихання є найпоширенішим шляхом потрапляння спор *Aspergillus*, в той час як інші шляхи потрапляння, такі як аліментарний, через шлунково-кишковий тракт та контактний, через шкіру трапляються в рідкісних випадках. Факторами ризику виникнення інвазивного аспергільозу у людини є тривала нейтропенія (зазвичай понад 7 днів), тривале застосування кортикостероїдів, трансплантація органів (особливо кісткового мозку) та спадкова дисфункція нейтрофілів (наприклад, хронічна гранулематозна хвороба).

У тварин аспергільоз – це насамперед респіраторна інфекція, яка може бути генералізованою; однак, переважне ураження тканин варіює залежно від виду (Seyedmousavi S. et al., 2018). Аспергільоз також може виникати у здорових тварин в разі впливу екологічного стресу та інших імунокомпрометуючих умов.

У собак та котів основними формами перебігу є синоназальна, бронхолегенева та дисемінована. У собак у спеціальній літературі хвороба здебільшого характеризується як назальний аспергільоз (уражаються лише носові шляхи). Дисемінований аспергільоз у цих видів тварин реєструється нечасто, здебільшого в особин з імунними порушеннями.

У жуйних тварин *Aspergillus spp.*, особливо *A. fumigatus*, спричиняють мікотичну пневмонію, гастроентерит, мастит, плацентит та аборти.

Всі види птахів сприйнятливі до видів *Aspergillus*. *A. fumigatus* виявився причетним до значних спалахів захворювання серед домашніх і диких птахів, що спричинило величезні економічні збитки.

У коней ці гриби можуть спричиняти інфекції шлунково-кишкового тракту, кератомікоз та пневмонію.

Як вже зазначалось, в людини залежно від імунного статусу пацієнта, аспергільоз може проявлятися гострим інвазивним аспергільозом, хронічним або алергічним бронхолегеневим аспергільозом (АБЛА) та/або аспергілемою (Denning D.W. et al., 2016).

Інвазивний аспергільоз – це найбільш тяжка форма аспергільозу. Він виникає коли інфекція швидко поширюється від легенів до мозку, серця, нирок або шкіри. Інвазивний аспергільоз зустрічається лише у людей, імунна система

яких ослаблена в результаті хіміотерапії раку, трансплантації кісткового мозку або захворювань імунної системи. Без лікування ця форма аспергільозу може призвести до летальних наслідків. Симптоми залежать від того, які органи уражені, але загалом інвазивний аспергільоз може характеризуватися гарячкою, остудою, кашлем з кровохарканням, задишкою, болем у грудях або суглобах, головним болем або ураженням очей, ураженнями шкіри.

У імунокомпетентних пацієнтів *Aspergillus spp.* можуть призводити до алергічних реакцій та хронічних неінвазивних форм інфекції, починаючи від розвитку грибової кулі (аспергіломи) з дохронічними запальними і фіброзними процесами, що класифікуються як хронічний аспергільоз легень.

Сапрофітна колонізація паренхіматозної порожнини легень *Aspergillus spp.* називається аспергіломою, яка складається з мертвих і живих міцеліальних елементів, клітин запалення, фібрину, слизу і компонентів крові та епітелію. Міцеліальна маса може вільно лежати в порожнині або бути прикріплена до стінки порожнини запальною/гранулематозною тканиною. Високий ризик інвазивного аспергільозу виникає у пацієнтів з тривалою нейтропенією, реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин або трансплантатів солідних органів, а також пацієнтів з прогресуючим СНІДом або хронічними гранулематозними захворюваннями. Такі симптоми, як гарячка, кашель і задишка є частими, хоча неспецифічні ознаки легеневого аспергільозу, де легені є найпоширенішим місцем інвазивного аспергільозу, також можуть спостерігатися неспецифічні ознаки легеневого аспергільозу.

Судинна інвазія грибків може проявлятися плевритичним болем у грудях внаслідок інфаркту легень або кровохарканням. Нелікована інфекція може призвести до поширення на структури середостіння, грудної стінки і гематогенної дисемінації, яка може охопити багато органів. Залучення центральної нервової системи (ЦНС) пов'язане з руйнівними наслідками дисемінованого аспергільозу і може проявлятися судомами або неврологічними ознаками (Segal B.H., 2009).

Діагностика. Клінічна діагностика аспергільозу залишається складною через неспецифічні симптоми притаманні багатьом хворобам (Bedi J.S. et al., 2022).

Рентгенологічні відомості можуть бути використані, але вони не є вирішальними.

Культуральне та мікроскопічне дослідження залишаються золотим стандартом, але ці методи є недостатньо чутливими.

Культура гриба, виділена з клінічних зразків має перевагу у виділенні специфічного етіологічного агента, а також дозволяє проводити протигрибкову терапію та тестування на чутливість до протигрибкових препаратів. Однак суттєвим обмеженням є той факт, що культуральне дослідження може тривати кілька днів.

Клінічні зразки, такі як бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ), біоптати і мокротиння, бажано культивувати на декстрозному агарі Сабуро (*SDA*), мозково-серцевому агарі (*BHI*) або картопляно-декстрозному агарі (*PDA*) за 30°C і 37°C протягом 72 годин. Додавання гентаміцину з хлорамфеніколом також рекомендується для нестерильних зразків, наприклад, таких як мокротиння (Segal B.H., 2009).

Гістологічна демонстрація інвазивних гіф або специфічної культури збудника, наприклад, з плевральної рідини, вказує на інвазивне грибкове захворювання. Проводять пофарбування сріблом за Гоморі, кислотою Шиффа або застосовують флуоресцентні барвники, такі як *Calcofluor white*TM, *Uvitex 2B* або *Blancophor*TM (Segal B.H., 2009).

Тести на основі антигенів полегшують діагностику інвазивного аспергільозу. Аналіз на антигени, такі як компонент клітинної стінки галактоманнан в сироватці, лікворі та сечі, виявлення в клітинній стінці компоненту 1,3- β -*D*-глюкан (*BDG*) за допомогою активації фактора *G* в сироватці крові, виявлення *Aspergillus*-специфічних сидерофорів у БАЛ або сечі, виявлення *Aspergillus*-специфічного білка клітинної стінки за допомогою бічного потоку для швидкого виявлення аспергільозу, є доволі ефективним, однак тести різняться за чутливістю та специфічністю.

КТ та МРТ є життєво важливими для діагностики, проте завжди наполегливо рекомендується пройти біопсію ділянки для підтвердження діагнозу.

Молекулярна діагностика за допомогою ПЛР та її модифікацій для виявлення специфічної ДНК *Aspergillus* у крові та БАЛ є доволі точною (Harris G.J., Will B.R., 1989; Hutnik C. et al., 1997; Cruciani M. et al., 2019; Bedi J.S. et al., 2022).

Лікування. Швидке цілеспрямоване системне протигрибкове лікування залишається найважливішим прогностичним фактором для успішного результату в осіб з ослабленим імунітетом. Останні настанови рекомендують вориконазол та/або ізавуконазол для первинного лікування інвазивного аспергільозу, а ліпосомальний амфотерицин *B* є першою альтернативою. Посаконазол, як і ехінокандини, в першу чергу рекомендовані для швидкого лікування (Latgé J.P., Chamilos G., 2019).

Для зменшення впливу агресивного алергічного бронхолегеневого аспергільозу застосовують пероральні стероїди протягом тривалого періоду часу, бажано протягом 6–9 місяців за алергічного аспергільозу легень. Ітраконазол призначають разом зі стероїдами, оскільки вважається, що він має “стероїдозберігаючий” ефект, завдяки чому стероїди діють ефективніше, а їхня доза є нижчою (Walsh T.J. et al., 2008). Крім зазначених препаратів для лікування інфекції застосовують каспофунгін (лише в комбінованій терапії), флуцитозин (лише в комбінованій терапії) або ітраконазол (Herbrecht R. et al., 2002; Cornely O.A. et al., 2007).

Не так давно інвазивний аспергільоз також був ідентифікований як важке ускладнення деяких вірусних інфекцій, наприклад, *COVID-19* та грипу (Jenks J.D. et al., 2021). Тяжкість захворювань, спричинених *A. fumigatus*, контрастує з обмеженими терапевтичними можливостями, що ускладнюється зростаючою резистентністю ізолятів *A. fumigatus* до азолів, які є найпотужнішим класом протигрибкових препаратів. Тому для покращення цієї тривожної ситуації терміново потрібні нові терапевтичні стратегії та засоби. Піролнітрин є природним протигрибковим засобом, який вперше був виділений з *Pseudomonas pyrrocinia* (Arima K. et al., 1965) і має сильну протигрибкову активність проти *A. fumigatus* (Hagiwara D. et al., 2013). Піролнітрин діє на специфічні для грибів гібридні гістидинові кінази групи III (*HNKs*), які, в свою чергу, активують шлях

HOG, центральний шлях стресу грибкових клітин. Флудіоксоніл є хімічним похідним піролітрину, який з успіхом може бути використаний під час лікування цієї інфекції (Schruefer S. et al., 2023).

Профілактика та заходи боротьби. Важко уникнути вдихання спор *Aspergillus*, оскільки грибок поширений повсюдно. Профілактика інвазивного аспергільозу ґрунтується на рекомендаціях щодо контролю за інфекціями в навколишньому середовищі, спрямованих на зменшення впливу плісняви та протигрибкової профілактики для груп ризику. Особи з ослабленим імунітетом можуть запобігти контакту зі спорами, уникаючи місць з великою кількістю пилу, таких як будівельні майданчики або місця проведення земляних робіт, а також одягаючи респіратор N95 під час відвідування ризикованих місць. Групи ризику повинні уникати діяльності, яка передбачає тісний контакт з ґрунтом або пилом, наприклад, роботи на подвір'ї або в саду. Щоб зменшити ймовірність розвитку шкірної інфекції, добре промийте всі пошкодження шкіри водою з милом, особливо якщо був контакт з ґрунтом або пилом. Для груп високого ризику виникнення інвазивного аспергільозу (наприклад, у разі трансплантації органів або трансплантації стовбурових клітин) може бути рекомендована протигрибкова профілактика (Bedi J.S. et al., 2022).

БЛАСТОМІКОЗ

Бластомікоз – це серйозне грибкове захворювання людини та інших ссавців, спричинене екологічно набутою інфекцією термічно диморфними грибами, географічно обмеженими, що належать до роду *Blastomyces*.

Етіологія. Бластомікоз спричинюється термодиморфним грибом *Blastomyces dermatitidis*. Раніше він був відомий як хвороба Гілкріста, на честь вченого, який вперше виявив його в 1894 році в Балтиморі (США). Інші синоніми захворювання – північноамериканський бластомікоз та чиказька хвороба (Saccante M., Woods G.L., 2010).

Всі види *Blastomyces spp.* є термодиморфними грибами, що існують у формі плісняви за температури навколишнього середовища. *Blastomyces spp.* перетворюються на патогенну дріжджову форму *in vitro* за 37°C або коли сприйнятливий господар ссавець вдихає конідії цвілевої форми. Дріжджові форми цих патогенів мають відмінні мікроскопічні ознаки: *B. dermatitidis* і *B. gilchristii* продукують рясні, великі (від 8 до 20 мкм) дріжджові бруньки на широкій основі, *B. percursus* продукує великі дріжджоподібні клітини з фрагментованих набряклих гіфальних клітин, *B. helicus* продукує дріжджові клітини різної форми (від 4 до 5 мкм) у вигляді коротких ланцюжків, а *B. parva* і *B. silverae* продукують гігантські клітини з тонкими стінками і кілька дріжджових брунькоподібних клітин на широкій основі (Maphanga T.G. et al., 2020).

Донедавна *Blastomyces dermatitidis* вважався єдиним видом в межах роду *Blastomyces* і єдиним етіологічним агентом легеневого та дисемінованого бластомікозу (Gilchrist T.C., Stokes W.R., 1898). На основі цих знань було розроблено кілька діагностичних тестів (Bialek R. et al., 2003; Saccante M., Woods G.L., 2010; Sidamonidze K. et al., 2012). Під *Blastomyces* належить до родини *Ajellomycetaceae* та порядку *Onygenales*, що включає інші термічно диморфні гриби, такі як *Histoplasma*, *Emmonsia*, *Emmonsiellopsis*, *Paracoccidioides*, та нещодавно описаний *Emergomyces* (Dukik K. et al., 2017; Maphanga T.G. et al., 2020).

Завдяки останнім досягненням в біології грибів, кілька окремих генетичних популяцій були ідентифіковані як нові види в межах роду *Blastomyces*. Серед нових видів – *Blastomyces gilchristii* (Meece J. et al., 2011; Brown E.M. et al., 2013), *Blastomyces percursus* та *Blastomyces silverae* (Dukik K. et al., 2017; Jiang Y. et al., 2018). *Blastomyces helicus* був запропонований як новий вид, відповідальний за рідкісні випадки бластомікозу в західній частині Північної Америки. Нарешті, *B. percursus* був запропонований як новий вид для випадків бластомікозу в Африці (Schwartz I.S., Kauffman C.A., 2020; Chaturvedi V., de Hoog G.S., 2020). Крім того, в результаті таксономічного перегляду *Emmonsia parva* була визначена як *Blastomyces parvus*, а *Emmonsia helica* – як *Blastomyces helicus* в межах розширеного роду *Blastomyces* (Jiang Y. et al., 2018). *Blastomyces dermatitidis* є домінуючим видом у Північній Америці. *Blastomyces gilchristii* може бути основною причиною бластомікозу на північному заході Онтаріо та півночі Вісконсіна, де захворювання є гіперендемичним (Schwartz I.S., Kauffman C.A., 2020). Екологічні ніші *B. dermatitidis* та *B. gilchristii* залишаються невизначеними. Аналогічно, роль інших рідкісних видів бластоміцетів у загальній захворюваності

та результатах випадків бластомікозу потребує подальших досліджень (Karlan, M. et al., 2021).

Епідеміологічні відомості. Спалахи бластомікозу зазвичай реєструються в штатах Міссісіпі, Міссурі, долині річки Огайо та середньоатлантичних штатах США, а також Канади в осередках захворювання в провінціях Онтаріо, Квебек та Манітоби. Про хворобу також повідомлялося з інших регіонів Північної Америки та деяких країн Європи, Азії, Латинської Америки та Африки (Klein B.S. et al., 1987; Côté E. et al., 1997; Permpalung N. et al., 2013; Spallone A. et al., 2016; McDonald R. et al., 2018; Bedi J.S. et al., 2022).

Грибок *B. dermatitidis* може існувати у двох формах: дріжджовій та пліснявій. Дріжджова форма спричинює інфекції, але ця форма не може передаватися через прямий контакт або аерозолі, тоді як пліснява форма є високоінфекційною і виживає за температури навколишнього середовища. У той час як звичайний контакт із зараженими тваринами не становить жодного ризику, повідомлялося про випадки передачі бластомікозу від тварини до людини після укусів собак. Захворюваність на бластомікоз у собак у 8–10 разів вище, ніж у людей (Herrmann J.A. et al., 2011), тому собаки вважаються “вартовими” для людських інфекцій в ендемічних регіонах (Sarosi G.A. et al., 1979).

Вдихання конідій і потрапляння їх в альвеоли залишається основним шляхом передачі захворювання людині, де конідії переходять у дріжджові, форми, які виявляються в тканинах і в разі культивування на тканинних культурах ссавців за температури 37°C. Спори здебільшого переносяться повітряно-крапельним шляхом, коли забруднений ґрунт або органічні речовини, що містять мікроосередки міцелію *B. dermatitidis*, вивільняють інфекційні конідії, після таких робіт, як розкопки, будівництво, копання або вирубування лісу. Інші менш поширені шляхи передачі включають пряму шкірну ін’єкцію через проникаючу травму просто неба або через укуси інфікованих собак. *B. dermatitidis* не передається від тварин до людини в інший спосіб. Захворювання не передається від людини до людини і тому не є заразним (Saccante M., Woods G.L., 2010).

Клінічні ознаки і перебіг захворювання у людей. Наслідки інфікування *B. dermatitidis* дуже різноманітні: від субклінічної інфекції до фатальної дисемінованої форми. Симптоми гострої фази захворювання включають гарячку, кашель, міалгію, артралгію та плеврит. Позалегеневі ураження включають ураження шкіри, кісток, сечостатевої та центральної нервової системи (ЦНС) (Saccante M., Woods G.L., 2010).

Обмежені публікації з бластомікозу собак говорять про те, що хвороба поширена в долинах річки Сент-Лоуренс на кордоні Нью-Йорк–Канада (Côté E. et al., 1997). Пневмонія є найпоширенішим симптомом бластомікозу в людини. Приблизно половина всіх випадків протікає безсимптомно (Smith J.A., Kauffman C.A., 2010). Однак інфекція *Blastomyces* може призвести до важких і смертельних захворювань, часто через дихальну недостатність (Mukkamala R. et al., 1997). Відмічено відмінності між північно-американськими та африканськими випадками бластомікозу, як в ізолятах, так і в клінічному прояві захворювання. Наприклад, бластомікоз у Північній Америці в першу чергу уражає легені, тоді як більшість африканських випадків включали ураження шкіри та кісток (Carman W.F. et al., 1989). Дисемінована інфекція може вражати будь-який орган. Це

можуть бути шкірні абсцеси та остеомієліт, які часто супроводжуються гарячкою, втратою маси тіла та нічним потінням (Saccante M., Woods G.L., 2010).

У більшості випадків захворювання минає спонтанно. Однак без лікування прогноз серйозний, адже інфекція може поширюватися за межі легень, особливо серед пацієнтів з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). В цьому разі інфекція часто поширюється на ЦНС і пов'язана з високим рівнем смертності.

Діагностика включає виділення грибка з клінічних зразків (наприклад, слини, респіраторних зразків, біоптатів легень, шкіри або інших інфікованих тканин). Останню проводять на культуральних середовищах, таких як декстрозний агар Сабуро, картопляний декстрозний агар, агар з картопляних пластівців або інгібіторний цвілевий агар. Для зразків, які можуть бути забруднені сапрофітними грибами та/або бактеріями, можна використовувати селективні середовища, що містять циклогексимід для пригнічення сапрофітних грибів та антибактеріальні засоби. Заражені пластини необхідно інкубувати за температури 25–30°C протягом 4–6 тижнів. Цитологічне дослідження мазка (тобто пряма мікроскопічна ідентифікація дріжджів широкого спектру дії) та гістопатологія після хірургічної біопсії можуть бути успішно виконані.

Аналізи сечі на антигени або сироватки на антитіла також доступні, але мають меншу надійність. Доступний комерційний тест (*Gen-Probe, Inc.*, Сан-Дієго, Каліфорнія), який можна використовувати лише з чистими культурами *B. dermatitidis*.

Молекулярні ПЛР-аналізи були корисними у вивченні молекулярної епідеміології бластомікозу (Sidamonidze K. et al., 2012; Bedi J.S. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Клінічні ознаки інфекції *B. dermatitidis* необхідно диференціювати від ознак спричинених іншими грибовими патогенами, збудником туберкульозу та ознак спричинених розвитком злоякісних пухлин (Bedi J.S. et al., 2022).

Лікування. Пацієнти з хронічним легеневим або дисемінованим позалегеневим бластомікозом та всі пацієнти з ослабленим імунітетом повинні отримувати протигрибкову терапію. Місце (місця) ураження, тяжкість захворювання та наявність або відсутність супутньої імуносупресії впливають на вибір протигрибкового препарату та тривалість лікування. Тривалий курс амфотерицину *B* зазвичай доволі ефективний. Ітраконазол також вважається високоефективним та провідним препаратом у терапії для більшості пацієнтів з бластомікозом (Schwartz I.S., Kauffman C.A., 2020; Chaturvedi V., de Hoog G.S., 2020; Bedi J.S. et al., 2022).

Профілактика та заходи боротьби. Вакцини від бластомікозу не існує, і повністю уникнути контакту з грибом неможливо в ендемічних регіонах. Фермери, будівельники, працівники лісового господарства, ветеринари та інші фахівці, які працюють з інфікованими собаками, вважаються групами ризику зараження бластомікозом. Людям з ослабленим імунітетом слід уникати робіт, пов'язаних з порушенням цілісності ґрунту на забруднених збудником територіях. Крім того, профілактичні заходи включають уникнення укусів собак та безпечне поводження з гострими предметами (Schwartz I.S., Kauffman C.A., 2020; Chaturvedi V., de Hoog G.S., 2020; Bedi J.S. et al., 2022).

ГІСТОПЛАЗМОЗ

Гістоплазмоз – це широко розповсюджена неінфекційна системна грибова інфекція, спричинена *Histoplasma capsulatum*, диморфним грибом з двома відомими різновидами: *H. capsulatum* var. *capsulatum* та *H. capsulatum* var. *duboisii*.

Вперше хвороба була описана Samuel Darling в зоні Каналу в Панамі в 1906 році. В науковій роботі були описані пацієнти з клінічними ознаками, з підозрою на дисемінований туберкульоз (Darling S.T., 1909). Дарлінг назвав організм *Histoplasma capsulatum*, оскільки маленькі дріжджі в цитоплазмі макрофагів нагадували інкапсульованих паразитів (Bedi J.S. et al., 2022).

Етіологія. Збудник *Histoplasma capsulatum*, диморфний гриб, що належить до групи порядку *Onygenales* та родини *Ajellomycetaceae*.

Історично було визнано три різні різновиди, кожен з яких має відповідне географічне поширення: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (Новий Світ, переважно в долинах річок Огайо та Міссісіпі в США та Латинській Америці), відповідальний за класичний гістоплазмоз людини, *H. capsulatum* var. *duboisii* (Центральна та Західна Африка), відповідальний за африканський гістоплазмоз людини, *H. capsulatum* var. *farcinosum* (Старий Світ, переважно в Азії), відповідальний за гістоплазмоз у коней (Rodrigues A. M. et al., 2020; Taylor M.L. et al., 2022). Нещодавні дослідження показали, що рід *Histoplasma* демонструє високу різноманітність, і для американських ізолятів було запропоновано чотири географічні кластери (*H. capsulatum sensu stricto*, *H. ohioense*, *H. suramericanum* і *H. mississippiense*), але нині не існує єдиної думки щодо цих нових видів (Sepúlveda V.E. et al., 2017; Taylor M.L. et al., 2022). Деякі повідомлення про застосування гістоплазміну (шкірний тест) показали, що гістоплазмоз поширений ширше, ніж вважалося раніше, і, ймовірно, має екологічні ніші також в країнах Європи (Confalonieri M. et al., 1994; Bahr N.C. et al., 2015).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Як уже зазначалось, гістоплазмоз – це хронічне гранулематозне захворювання, що спричинюється термодиморфним грибом *Histoplasma capsulatum*. 2 варіанти *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Hcc) і *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (Hcd) спричинюють інфекцію у людини і зазвичай називаються класичним або американським гістоплазмозом і африканським гістоплазмозом, відповідно. *Histoplasma capsulatum* var. *farcinosum* (Hcf) уражає коней (Ocansey B.K. et al., 2022).

Випадки виявлення *H. capsulatum* var. *capsulatum* спорадично реєструються у всьому світі. Хвороба найбільш поширена в районах уздовж долин Міссісіпі та Огайо в США, а також у Центральній та Південній Америці. Вона також є ендемічною в Індії та Південно-Східній Азії. У тропіках умови, що сприяють росту *H. capsulatum*, виникають у місцях гніздування кажанів, включаючи печери, де експозиція в замкненому просторі призводить до епідемій.

Інфекції пов'язані з перебуванням просто неба та контактом зі шпаківнями або під час зсувів ґрунту.

Отже, гістоплазмоз людини спричинюють *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* (Hcc) та *Histoplasma capsulatum* var. *duboisii* (Hcd), які є термічно диморфними грибами (Duncan J. T., 1947). Інфекція, спричинена Hcc, відома як

класичний або американський гістоплазмоз через свій ендемізм у деяких частинах Північної та Південної Америки, але має нерівномірне розповсюдження у світі. З іншого боку, його варіант *Hcd* зазвичай називають африканським гістоплазмозом через його ендемічність в Африці. Однак слід зазначити, що класичний гістоплазмоз також діагностується на африканському континенті (Oladele R.O. et al., 2018). Крім того, повідомлялося про випадки африканського гістоплазмозу в Європі, Північній Америці, Південній Америці та Азії, але вони, як правило, пов'язані з історією подорожей до Африки (Shore R. N. et al., 1981; Abrucio Neto L. et al., 1993; Sharmin S. et al., 2003; Ashbee H.R. et al., 2008).

Гістоплазмоз – це ґрунтова хвороба, тобто інфікування часто відбувається після порушення людиною цілісності ґрунту, з якого розпилюються гіфи та конідії гриба; збудник також може міститись у казанячому або пташиному посліді (багаті джерела азотних і фосфатних сполук)(Colombo A.L., 2011; Bedi J.S. et al., 2022; Ocansey B.K. et al., 2022). Зазвичай він не передається від людини до людини, навіть якщо повідомляється про передачу через трансплантацію паренхіматозних органів (Kauffman C.A., Miceli M.H., 2015).

H. capsulatum росте у міцеліальній формі за нижчих температур (25–30°C). Ця фаза є сапрофітним станом у довкіллі, яка характеризується гіфами з тонкими конідієносцями та характерними горбистими макроконідіями. Під час вдихання ссавцями-господарями мікроконідії та короткі гіфальні фрагменти гістоплазми досягають альвеол, після чого відбувається швидке перетворення на дріжджову форму, яка може персистувати в тканинах господаря і поширюватися через кров і лімфу до інших органів, спричинюючи гістоплазмоз.

Зараження людей грибками може відбуватися під час будівельних робіт, знесення будівель, розкопок та спелеологічних експедицій, рекреаційних робіт, екотуризму в ендемічних регіонах (Almeida M.A. et al., 2019).

Гістоплазмоз був зареєстрований у кількох видів дрібних ссавців, включаючи диких щурів та опосумів (Baker J. et al., 2019). Підтвердження гістоплазмозу у тварин допомагає встановити ендемічність захворювання на певній території. Хвороба здебільшого реєструється серед домашніх собак і котів. У цих тварин-компаньйонів інфекція може клінічно не проявлятися або переходити в гостру чи хронічну форму, з місцевою гранулематозною реакцією в дихальних шляхах або розповсюдженням грибка лімфогенним та гематогенним шляхами. Клінічні ознаки у котів включають пригнічення, слабкість, млявість, виснаження, ураження очей і скелета, гарячку, анорексію та респіраторні симптоми. Перебіг захворювання часто є хронічним, а клінічні ознаки неспецифічними, незважаючи на дисемінований характер захворювання. Про передачу грибка від тварин-компаньйонів до людини ніколи не повідомлялося. Однак інфіковані домашні тварини можуть виконувати роль “wartovих інфекції” для людини, і це особливо актуально, якщо тварина проживає з людьми з ослабленим імунітетом.

Прогноз захворювання у людини залежить від імунної відповіді організму, кількості грибкового інокуляту, який вдихається та вірулентності грибка. Первинним місцем ураження грибковою інфекцією є легені, які мають спорідненість з ретикулоендотеліальною системою. Клінічні форми захворювання, спричинені *H. capsulatum* var. *capsulatum*, також мають

синонімічні назви, як то хвороба Дарлінга, американський гістоплазмоз, гарячка долини річки Огайо, класичний гістоплазмоз, мала форма гістоплазмозу (Baker J. et al., 2019).

H. capsulatum var. *capsulatum* здебільшого спричинює субклінічні інфекції в осіб з ендемічних районів. Однак після щільних контактів може розвинутися гострий первинний гістоплазмоз легень (ГПГЛ), причому останній може розвинутися навіть серед імунокомпетентних господарів. Гостра форма проявляється непродуктивним кашлем, задишкою, хрипотою, болем у грудях, ціанозом, пов'язаним з гарячкою, нічною пітливістю, болем у м'язах/суглобах, втратою маси тіла, нездужанням і втомлюваністю. У пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, може виникнути хронічний порожнинний гістоплазмоз легень. У людей з ослабленим імунітетом може спостерігатися дисемінована форма захворювання, де клінічний перебіг варіює від гострої, смертельної хвороби, що супроводжується шоком, до підгострої, з незначним системним запаленням і локалізованими органоспецифічними ознаками та симптомами (Deere G.S., Jr, Buesing W.R., 2012).

Особи з ослабленим імунітетом, особливо з синдромом набутого імунодефіциту (СНІД), які отримують кортикостероїдну або іншу імуносупресивну терапію, можуть розвинути більш важкі форми перебігу захворювання через поширення грибка на кілька органів.

Інфекції, спричинені *H. capsulatum* var. *duboisii* (також відомі як африканський гістоплазмоз та гістоплазмоз великих форм) класично перебігають з ураженням шкіри та скелета. Шкірні ураження зазвичай мають вигляд невеликих папул, які можуть перетворюватися у вузлики, абсцеси або виразки. У разі активного розвитку хвороби спостерігається ураження кісток (Bedi J.S. et al., 2022).

Патогенез. Після вдихання збудника близько 90% інфікованих залишаються безсимптомними або розвивають симптоми, що самостійно обмежуються. Легеневий гістоплазмоз може бути гострим, підгострим і хронічним з кавернами або вузликами. Інкубаційний період гострого захворювання короткий (2 тижні). Дисемінація описана, як правило, у пацієнтів з ВІЛ/СНІДом: ураження шкіри і м'яких тканин, ЦНС, кісткового мозку і лімфатичних вузлів. Під час детального обстеження зазвичай виявляють лімфаденопатію, гепатомегалію та спленомегалію (Araúz A.B., Rapineni P., 2021). Гістоплазмоз є СНІД-індикаторним захворюванням (Zanotti P. et al., 2018). Прогресуюча дисемінована форма має високу смертність. Ураження шкіри проявляється дифузними макулопапульозними висипаннями та виразками на пізніх стадіях (Kauffman C.A., Miceli M.H., 2015).

Клінічні ознаки і перебіг. Більшість інфекцій, спричинених гістоплазмою, протікають безсимптомно або слабо симптоматично, і пацієнти можуть не звертатися по медичну допомогу.

Гістоплазмоз має 3 основні форми. *Гострий первинний гістоплазмоз* – синдром який проявляється гарячкою, кашлем, міалгіями, болем у грудях і нездужанням різного ступеня вираженості. Іноді розвивається гостра пневмонія (очевидна за фізикального обстеження та рентгенографії грудної клітки). *Хронічний порожнистий гістоплазмоз* характеризується легеновими ураженнями,

які є часто апікальними і нагадують міліарний туберкульоз. Типові прояви – кашель виснажливий, задишка, що прогресує до важкої дихальної дисфункції. Поширення на інші органи і тканини зазвичай не відбувається. *Прогресуючий дисемінований гістоплазмоз* характеризується генералізованим ураженням ретикулоендотеліальної системи, з гепатоспленомегалією, збільшенням лімфатичних вузлів, ураженням кісткового мозку та інколи виразками в ротовій порожнині або в шлунково-кишковому тракті. Перебіг зазвичай підгострий або хронічний з невизначеними, часто ледь помітними ознаками (наприклад, гарячка, втома, втрата маси тіла, слабкість, нездужання); стан ВІЛ-позитивних пацієнтів може поступово погіршуватися. Можливе ураження центральної нервової системи (менінгіт або вогнищеві ураження головного мозку). Інфікування надниркових залоз відбувається рідко, але може призводити до хвороби Аддісона. Тяжка пневмонія трапляється рідко, але у хворих на СНІД може розвинути тяжка гостра пневмонія з гіпоксією, а також артеріальна гіпотензія, проявляються зміни психічного статусу, коагулопатія або рабдоміоліз.

У пацієнтів з імуносупресією гістоплазмоз може поширюватися на шкіру, кістковий мозок, мозок, печінку, селезінку та лімфатичну систему. Ураження порожнини рота іноді нагадують шанкр первинного сифілісу, але дослідження виявляє *Histoplasma capsulatum*. *Фіброзний медіастиніт*, хронічна, але рідкісна форма, зрештою спричиняє судинну недостатність. Вважається, що фіброзний медіастиніт зумовлений надмірною імунною реакцією на постійну присутність нежиттєздатного грибового антигену призводить до рубцювання та обструкції судин середостіння або дихальних шляхів.

Пацієнти з гістоплазмозом можуть втратити зір, проте збудники не виявляються в уражених відділах очей, протигрибкова хіміотерапія неефективна, а зв'язок з інфекцією *H. capsulatum* не є чітким (msdmanuals, 2023).

Діагностика. Демонстрація дріжджоподібних клітин *H. capsulatum* під час мікроскопічного дослідження рідин та тканин за допомогою специфічних методів фарбування та виділення грибка з культури клінічних зразків залишаються стандартом діагностики.

Забарвлення парафінового згустку аспірату кісткового мозку за методом Шиффа (*PAS*), Гоморі-метенаміном (*GMS*), фарбування за Гімзою та Райтом дозволяє візуалізувати гранульоми.

Однак ці методики можуть вимагати інвазивних медичних процедур для отримання клінічних зразків, а культуральне дослідження займає багато часу (до 8 тижнів), щоб виявити ріст грибка та перетворення на дріжджову форму.

Як наслідок, альтернативні методи можуть бути використані як додаткові діагностичні інструменти для виявлення антигістоплазмозних антитіл або гістоплазмозних антигенів. Ці методи є менш інвазивними і мають більшу чутливість. Виявлення галактоманнану *H. capsulatum* у сироватці крові, бронхоальвеолярному лаважі та сечі може бути використано в діагностиці та терапевтичному моніторингу дисемінованого гістоплазмозу, особливо у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Використовують РЗК для виявлення дріжджової фази, виявляють преципітувальні антитіла до *H*-антигену (специфічні методи виявлення грибка). Серологічні тести доступні та виявляють найвищу чутливість за підгострого та хронічного гістоплазмозу (Azar M.M., Hage C.A., 2017).

Молекулярні методи з використанням ПЛР, зондів нуклеїнових кислот нині знаходяться в стадії розробки для широкого застосування в клінічних лабораторіях (Azar M.M., Hage C.A., 2017; Bedi J.S. et al., 2022).

Лікування. Лікування легеневого гістоплазмозу залежить від імунного статусу господаря та перебігу захворювання. Амфотерицин *B* є препаратом вибору за тяжких, рефрактерних або рецидивних інфекцій; тоді як азоли (зокрема, ітраконазол) мають тривалішу схему лікування (Bedi J.S. et al., 2022). Першим вибором для лікування є ітраконазол (600 мг/добу протягом 3 днів, потім 200–400 мг/добу протягом 12 місяців) для легкого/помірного гострого легеневого гістоплазмозу та для хронічного. Під час важких легневих захворювань рекомендуються внутрішньовенні стероїди (Wheat L.J. et al., 2007). Ліпосомальний амфотерицин *B* показаний в разі ураження ЦНС, важких/розповсюджених форм та у імунокомпроментованих пацієнтів (3–5 мг/кг/добу) протягом 2 тижнів, а потім ітраконазол протягом принаймні 12 місяців. Для імунокомпроментованих пацієнтів застосування ітраконазолу слід продовжувати до відновлення клітинного імунітету та демонстрації клінічного лікування (вторинна профілактика) (Ryom L. et al., 2022). Первинна профілактика з застосуванням ітраконазолу 200 мг/добу показана для пацієнтів з ВІЛ з $CD_4 < 150$ клітинами/мкл, що проживають в ендемічних районах (Kauffman C, Miceli M., 2015).

Профілактика та заходи боротьби. В ендемічних регіонах може бути важко уникнути вдихання спор *Histoplasma* через вплив навколишнього середовища. Однак сприйнятливі люди з ослабленою імунною системою повинні уникати таких видів діяльності, як прибирання курників, відвідування печер, заселених кажанами, або інших подібних місць, розкопок, знесення та реконструкції старих будівель, а також вирубування сухостою (дерев), виконання робіт, які можуть призводити до порушення ґрунту, що містить збудник, а згодом відбувається аерозолізація мікроконідій (Bedi J.S. et al., 2022).

ДЕРМАТОФІТОЗИ

Дерматофітози – поширені інфекційні захворювання, які спричинюються грибами, відомими як дерматофіти. Дерматофіти належать до групи організмів, здатних до руйнування кератину в таких тканинах, як епідерміс, волосся, нігті, пір'я, роги та копита.

Дерматофітози спричинюються групою високоспеціалізованих патогенних грибів, які в сукупності називаються “дерматофітами” (що буквально означає “рослини, які живуть на шкірі”), які є поширеними збудниками поверхневих мікозів у тварин і людей. У 1841 році Девід Грубі першим продемонстрував, що інфекція волосистої частини голови під назвою фавус (лат. “соти”), характеризується товстими жовтими кірками над волоссяними фолікулами.

Більшість цих грибів живуть у ґрунті та беруть участь у розкладанні органічних решток; однак, дерматофіти можуть інфікувати живих господарів. Деякі дерматофіти (*антропофільні* види) адаптувались до організму людини і зазвичай передаються від людини до людини, інші (*зоофільні* види) адаптувались до організму тварин. Зазвичай більшість *геофільних* видів мешкають у навколишньому середовищі, але за певних умов також проявляють себе як паразити. Зоофільні та геофільні види іноді передаються від тварин до людей. Антропофільні дерматофіти можуть передаватись тваринам, хоча це, здається, доволі незвичайним.

У живих господарів дерматофіти зазвичай залишаються в поверхневих тканинах, таких як епідерміс, волосся і нігті. Серйозні наслідки трапляються нечасто, інфекції здебільшого самообмежені.

Економічні наслідки зумовлені передусім пошкодженнями шкіри, й є доволі важливими для тваринництва. Нечасто дерматофіти можуть вражати підшкірні тканини і (дуже рідко) інші органи й системи, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом (CFSPH, 2013).

Раніше всі патогенні дерматофіти класифікували на три роди: *Microsporum*, *Trichophyton* та *Epidermophyton*. Однак з розвитком діагностичних методів ці дерматофіти нещодавно були класифіковані в шість родів, з *Nannizzia*, *Lophophyton* і *Arthroderma* як трьома новими родами (de Hoog G.S. et al., 2017).

Отже, представники *Microsporum* і *Trichophyton* спричинюють захворювання як у людей, так і у тварин. *E. floccosum* є єдиним відомим видом, який належить до *Epidermophyton* й спричинює захворювання, яке вражає лише людей.

Нестатеві форми грибів перебувають в *анаморфному* стані, й такі форми зустрічається в хребетних господарів. *Телеоморфна* форма або “ідеальний стан”, утворюється в результаті спарювання між анаморфами. Наприклад, дерматофіт *Microsporum canis* заражає тварин; однак, коли цей організм спаровується із сумісним організмом навколишнього середовища, статеві форми, що утворилися називається *Arthroderma otae*. Телеоморфні (ідеальні) стани *Microsporum* і *Trichophyton* належать до роду *Arthroderma*, а дерматофіти, які мають статеві стани, поміщені в тип *Ascomycota* родини *Arthrodermataceae*. Дерматофіти, які наразі не мають відомого статевих стану, як і інші важливі для медицини гриби з цією характеристикою, класифікуються як *Deuteromycota* (*недосконалі гриби*).

Хоча дерматофіти походять від кератинофільних організмів, що живуть у ґрунті, лише кілька патогенних видів все ще проживають переважно в цій ніші. Ці

організми, відомі як геофільні дерматофіти, пов'язані з джерелами кератину, що розкладаються в навколишньому середовищі. *M. gypseum* і *M. nanum* є єдиними двома геофільними дерматофітами які є важливими патогенами у тварин. *M. gypseum* також зустрічається у людей, але *M. nanum* зустрічається нечасто.

Більшість видів, які спричиняють дерматофітії, адаптувалися до людей або тварин, і підтримуються цими видами. Хоча вони можуть заразити інших господарів, кожен дерматофіт, як правило, асоціюється з певним господарем або групою господарів, й в організмі інших видів протягом тривалого часу не зберігаються. Як уже зазначалось, зоофільні дерматофіти адаптовані до різних видів тварин, тоді як антропофільні дерматофіти зустрічаються у людини. Зоофільні види *Microsporum* включають *Microsporum canis*, *M. gallinae* і *M. persicolor*. Більшість наукових джерел більше не використовують назву *M. equinum* для виявлених організмів у коней, але до організму коней також адаптовані *M. canis*.

Трихофітію спричиняють *Trichophyton equinum*, *T. bullosum*, представники *T. mentagrophytes complex*, *T. simii* і *T. verrucosum*.

Більшість або всі зоофільні дерматофіти вважаються збудниками зоонозних захворювань, хоча деякі з них передаються людям частіше, ніж інші. Відомі численні види дерматофітів-антропофілів включають *T. tonsurans*, комплекс *T. rubrum*, *T. violaceum*, *T. mentagrophytes var. interdigitale*, *T. soudanense*, *T. schoenleinii*, *M. audouinii*, *E. floccosum* та інші. Хоча антропофільні дерматофіти можуть передаватися тваринам, останнє відбувається нечасто.

Зоофільні дерматофіти можуть домінувати на одних кліматичних і географічних територіях, тоді як антропофільні дерматофіти можуть домінувати на інших територіях. Збудники можуть також змінюватися з часом, деякі види стають менш поширеними (наприклад, через впровадження ефективних методів лікування або зміни експозиції), а інші, навпаки – більш поширеними (CFSPH, 2013).

Дерматофітії також називають стригучим або висівкоподібним лишаям (лат. *tinea* – “черв’як”) через класичні кільцеподібні плями, які вони спричиняють, зазвичай червоні та сверблячі, з червоними краями. Вони спричиняють інфекцію рогового шару епідермісу та ороговілих тканин, таких як шкіра, волосся та нігті людей і тварин. Деякі дерматофіти пристосовані до людини (антропофільні види) і зазвичай передаються від людини до людини, наприклад, *Trichophyton tonsurans*, *T. rubrum complex* тощо. Зоофільні види пристосовані до тварин. Ці зоофільні дерматофіти (наприклад, *Microsporum canis*, *T. equinum*) можуть спричинити зоонози за контакту людей з ними (Moretti A. et al., 2013). Деякі геофільні види зазвичай живуть у навколишньому середовищі, але іноді виступають як паразити, наприклад, *M. gypseum* та *M. nanum*.

Систематика представників дерматофітів *T. mentagrophytes*, є суперечливою.

Для ідентифікації використовують традиційні бактеріологічні методи або генетичні дослідження. Діагностичні лабораторії традиційно визначають дерматофітів на основі характеристик їх колоній і морфології під мікроскопом, враховують також харчові та біохімічні характеристики, інші фактори. Такі методи мають також враховувати екологію збудника (наприклад, його адаптацію

до певного господаря). Проте дослідники зазначають, що збудники можуть характеризуватись як різні види на основі звичайної типізації та/або екології, проте є дуже тісно пов'язаними генетично. Таким чином, виникли ситуації, коли один анаморф міг мати два різних телеоморфи, що свідчить про те, що “види” насправді містять більше одного виду.

Таксономічний метод, вперше запропонований у 1999 році, й визначає види дерматофітів за допомогою генетичних методів, зокрема секвенування високоваріабельного внутрішнього транскрибованого спейсера (*ITS*) ділянки рибосомної ДНК. Однак інші дослідники піддають критиці такі таксономічні дослідження, адже збудники поміщаються в класифікацію як близькі, хоча вони є екологічно відмінними, часто адаптовані до різних господарів; можуть мати різні характеристики щодо зоофільності, антропофільності або геофільності; мають різні механізми спороутворення або здатності до проникнення у волосся *in vitro* тощо. Крім того, результати *ITS*-типування часто не узгоджуються з результатами на основі генетичних аналізів, які використовують інші гени для типування. Деякі дослідники також використовують традиційний тип типування, а генетичне типування використовується переважно в діагностичних лабораторіях. Хоча збудник важко, а часто й неможливо ідентифікувати звичайними методами, особливо це стосується *T. mentagrophytes* (CFSPH, 2013).

Зоофільні або геофільні види, які мають нові назви, за генетичною систематикою *ITS*, включають наступних представників: – адаптовані до коней ізоляти *M. canis* (раніше *M. equinum*). Виходячи з генетичної спорідненості нині ці збудники вважаються *M. canis*; – збудник відомий як *M. gypseum* в традицій систематиці містить як *M. gypseum*, а в систематиці *ITS* *M. gypseum* та *M. appendiculatum*; – вид *M. gallinae*, зоофільний організм виявлений у птахів, включає геофільний організм *M. vanbreuseghemii* в системі *ITS*; – збудник *T. verrucosum* згідно поточної генетичної таксономії *ITS* ліквідований, збудник в системі *ITS* отримав назву *T. verrucosum* var. *autotrophicum*, подібний організм, який виявлявся в овець, отримав назву *T. interdigitale*; за генетичною класифікацією *ITS* відбулись значні зміни в систематиці *T. mentagrophytes*. У традиційній систематиці, зоофільні та антропофільні ізоляти *T. mentagrophytes* можна розділити, частково, за їх різною морфологією колоній під час первинного виділення. Вид *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* є антропофільним в цій системі і здебільшого містить ізоляти, пов'язані з *tinea pedis* (стопа атлета) та інфекціями нігтів. За класифікацією *ITS*, більшість збудників, що раніше належали до *T. mentagrophytes* відносили до цього різновиду, і його було віднесено до виду *T. interdigitale*. Таким чином, *T. interdigitale* в системі *ITS* включає обидва антропофільні організми (колишній *T. mentagrophytes* var. *goetzii*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*, *T. mentagrophytes* var. *nodulare* і *T. krajdenii*) і зоофільні організми, в т.ч колишній *T. mentagrophytes* var. *mentagrophytes*, *T. mentagrophytes* var. *granulosum* і *T. verrucosum* var. *autotrophicum*. За цією системою, *T. mentagrophytes* все ще містить колишню *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* і два асоційованих з верблюдами види, *T. langeronii* і *T. sarkisovii*. *T. mentagrophytes* var. *quinckeanum* раніше пов'язували здебільшого з мишами; – в новій системі *ITS* виділили *T. mentagrophytes* var. *erinacei*, який адаптований до їжаків, й нині називається видом *T. erinacei*. На додаток, ізоляти *T. mentagrophytes*

зустрічаються переважно в морських свинок (які зазвичай ідентифікувалися як *T. mentagrophytes* var. *granulosum*) тепер називаються анаморфним видом *Trichophyton A. benhamiae*. Цей анаморф не був виділений в окремий вид. Хоча іноді його скорочують до *A. benhamiae*. Комплекс також містить кілька інших організмів наприклад, *T. erinacei*, *T. verrucosum* та антропофільний організм *T. concentricum*). Слід зазначити, що видові назви, які нині визначені відповідно до генетичної таксономії *ITS*, можуть змінюватися в майбутньому. Наприклад, *T. equinum*, який пристосований до коней, був перекласифікований до антропофільного виду *T. tonsurans*, однак згодом було визнано їх різними видами (CFSPH, 2013).

Дерматофіти краще ростуть у теплих і вологих умовах і, отже, більш поширені в тропічних і субтропічних регіонах. Наприклад, *M. canis*, *M. nanum*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* і *T. equinum* розповсюджені в усьому світі, хоча їх поширеність залежить від регіону. *T. simii* вважався ендемічним лише в Азії (півострів Індостан); проте є відомості з Європи та Африки, які припускають, що він поширеней і на цих територіях. *T. mentagrophytes* var. *erinacei* (*T. erinacei*) асоціюється з їжаками, і його можна виявити там, де ці тварини зустрічаються в дикій природі (Європа, Нова Зеландія та Африка), або в країнах, де їх тримають як домашніх тварин. *M. persicolor* було виявлено в Європі, *T. bullosum* – в Тунісі, Судані, Сирії та Франції. Як і зоофільні види, антропофільні дерматофіти можуть бути або космополітичними (повсюдними), або більш обмеженими на своїх територіях (CFSPH, 2013).

Люди і тварини заражаються дерматофітами після контакту зі спорами (конідіями). Дерматофіти в хребетного господаря в нормі утворюють тільки артроспори (артроконідії), нестатеві спори, що розвиваються всередині в гіфи. У навколишньому середовищі (наприклад, у лабораторній культурі) вони також можуть утворювати мікроконідії та макроконідії, нестатеві спори, що розвиваються поза гіфами. Спочатку, дерматофіт вражає волос що росте або роговий шар шкіри. Ці організми зазвичай не проникають у волос, який знаходиться у стані спокою, оскільки основні поживні речовини, які їм потрібні для росту відсутні або обмежені. Гіфи поширюються по волосках і призводять до зроговівання шкіри.

Антропофільні та зоофільні дерматофіти переважно передаються між господарями артроспорами. Інші нестатеві або статеві спори, утворені на різних стадіях також можуть бути інфекційними. Спори можуть залишатися життєздатними у відповідному середовищі до 12–20 місяців, а також повідомлялося, що деякі спори можуть зберігатися протягом року у солоній воді. Певні види спор (наприклад, мікроконідії) можуть бути поширені повітряно-крапельним шляхом.

Спори дерматофітів чутливі до бензалконію хлориду, розведеного хлорного відбілювача (1% гіпохлориту натрію), енілконазолу (0,2%), формальдегіду і деяких миючих засобів. В одному дослідженні 10% розчин алкілдиметилбензиламонію хлориду перешкоджав росту *M. canis* з 97% забруднених щіток для волосся, *Virkon-C®* виявився ефективним на 87%. Інше дослідження показало, що препарат, який містить бромід бензиламонію і етоксилауриновий спирт був ефективним проти антропофільних грибків, які

зазвичай зустрічаються на підлозі ванних кімнат. Повідомлялося, що, дерматофіти чутливі до йодофорів, глутарового альдегіду і фенольних сполук. Дерматофіти чутливі до високої температури. Вологе тепло 121°C, щонайменше 20 хвилин, або сухе тепло 165–170°C протягом 2 годин є ефективними проти дерматофітів (CFSPH, 2013).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Дерматофітія є важливим професійним мікозоозом молочників, зоотехніків, тваринників, власників домашніх тварин, ветеринарів тощо, й хвороба пов'язана з величезними соціально-економічними втратами. Ключову роль у патогенезі дерматофітії відіграють антисанітарні умови утримання, а також дефіцит мікроелементів та вітамінів у раціонах.

Дерматофітні інфекції часто зустрічаються у людей, хоча поширеність змінюється залежно від клімату та різноманітності факторів ризику, включаючи контакт з тваринами. До 60% дітей можуть бути уражені *tinea capitis* (грибкове ураження на голові) у деяких країнах. У деяких частинах Європи *tinea pedis* (мікоз стопи) реєстрували у понад 50% від усіх подібних уражень серед населення. *Tinea cruris* (пахова епідермофітія), як правило, спостерігається у дорослих людей. Контакт зі спорами дерматофітів не завжди призводить до інфекції. Пошкодження шкіри (наприклад, опіки, мацерація або натирання), а також вплив високої температури та вологості збільшують сприйнятливість. Наприклад, *tinea cruris* здебільшого зустрічається в жаркому кліматі та у людей, які носять тісний одяг. Більшість дерматофітних інфекцій не є серйозними для здорових людей, хоча окремі захворювання з цього ряду легше лікувати. Інфекції на голій шкірі зазвичай лікуються з успіхом протягом 2–4 тижнів. Навпаки, дерматофітія нігтів може бути хворобою, яка тяжко піддається лікуванню, і часто після одужання можуть виникати рецидиви. Крім того, ушкоджені нігті не завжди повертаються до нормального вигляду, навіть якщо усувається грибкова інфекція. Опортуністичні інфекції можуть спричинювати целюліт шкіри, спричинювати міжпальцеві грибкові інфекції, які можуть бути особливо небезпечними у діабетиків. Перебіг дерматофітії може бути більш серйозною проблемою в осіб з імундепресією. В останніх можуть виникати атипові та локально агресивні дерматофітні інфекції, в тому числі поширені захворювання шкіри та підшкірні абсцеси. Дисеміновані інфекції також можливі, але вони не дуже поширені (CFSPH, 2013).

Поширеність поверхневих мікозів, спричинених зоофільними дерматофітами, була особливо значною в тропічних країнах із теплим і вологим кліматом, скупченим проживанням і поганими санітарними умовами (Fehr M., 2015).

Як правило, зараження людини відбувається в результаті прямого контакту з інфікованою твариною, але також може відбуватися опосередковано через контакт із забрудненим середовищем, наприклад, через шерсть та лусочки від інфікованих тварин, що містять грибок.

Більшість зоонозних дерматофітів спричиняють чотири види: – *Microsporum canis* (зазвичай походить від домашніх тварин, особливо котів і собак); – *Trichophyton verrucosum* (зазвичай від великої рогатої худоби); – *Arthroderma*

vanbreuseghemii (зазвичай від котів та собак); –*Arthroderma benhamiae* (зазвичай від морських свинок).

Більшість дерматофітів легко передаються від тварин до людини або іншим чутливим господарям, шляхом контакту та після забруднення навколишнього середовища. *M. nanum* від свиней і *T. gallinae* від птахів, як правило, нечасто зустрічаються в людей; однак є виключення з правил. Одне з досліджень показало, що *T. gallinae* була третім збудником за кількістю уражених дерматофітією дітей у Нігерії.

Люди і тварини заражаються після контакту зі спорами (конідіями). Дерматофіти, що ростуть в організмі хребетних тварин, зазвичай утворюють лише артроспори (артроконідії) – безстатеві спори, які розвиваються всередині гіф. У навколишньому середовищі та в лабораторній культурі вони також можуть утворювати мікроконідії та макроконідії, безстатеві спори, які розвиваються поза гіфами (CFSPH, 2013).

Клінічні ознаки. Патогенність дерматофітів залежить від їх здатності виробляти ферменти, такі як протеїнази, колагенази та кератинази. Спочатку дерматофіт вражає волосся, що росте, або роговий шар шкіри. Ці організми зазвичай не вражають волосини, що перебувають у стані спокою, оскільки в них відсутні або обмежені необхідні для росту поживні речовини. Гіфи поширюються у волоссі та ороговілій шкірі, зрештою розвиваючи інфекційні артроспори.

Стригучий лишай уражує широкий спектр тварин, а ураження виглядають як сухі, сірі, лускаті плями. У собак, *M. canis*, *M. gypseum* та *T. mentagrophytes* переважно спричиняють такі ураження, як алопеція, ламкість волосся, фолікуліти та гнійники. *M. canis* спричиняє більшість випадків у котів, що призводить до вогнищевої алопеції, лущення та утворення кірочок (Fehr M., 2015). У великої та дрібної рогатої худоби ураження шкіри пов'язані з грибами *T. verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *M. gypseum* тощо. *T. equinum* здебільшого асоціюється з ураженнями у коней. У свиней *M. nanum* спричиняє цяткові ураження шкіри. Остання, крім того, стає брунатною.

У людини інкубаційний період варіює від кількох днів до кількох тижнів (переважно 1–2 тижні). Характерні цятки (кільця) на місці ураження шкіри зазвичай спостерігаються у людей. Дерматофіти зазвичай ростуть лише в ороговілих тканинах таких як волосся, нігті та зовнішній шар шкіри; грибок зазвичай припиняє поширення там, де контактує з живими клітинами або ділянками запалення. Багато дерматофітів можуть вражати волосся, а також шкіру; однак є такі антропофільні види (*E. floccosum*, *T. rubrum*), які уражують лише шкіру.

Симптоми дерматофітії відрізняються залежно від збудника, уражених тканин (наприклад, шкіра, волосся або нігті) і області тіла. На неопушеній (голій) шкірі ураження зазвичай характеризуються запаленням, тобто найбільш важкі ураження по краях, з еритемою, лущенням й, іноді утворенням пухирів. Центральна зона може прояснитися, що призводить до утворення класичного “стригучого” (стригучий лишай) ураження.

У волосистих ділянках волоски стають ламкими і там з'являються алопеції. Дерматофіти, які потрапляють до людей від тварин або з ґрунту здебільшого спричиняють більш значне запалення на місці уражень, ніж більшість

антропофільних дерматофітів (але не всі, окремі збудники спричиняють значне запалення). Ці інфекції також рідше стають хронічними, ніж ті, що спричиняються антропофільними організмами.

У людей ураження спричинені цими збудниками називають “дерматофітіями”, й їх часто називають відповідно до ділянок тіла. Інфекції також можуть поширюватися з однієї ділянки тіла на іншу. Наприклад, *tinea faciei* (лицьова дерматофітія) у дітей може виникнути внаслідок інфекції *tinea capitis* (шкірної частини голови), де ураження можуть поширюватися на обличчя (CFSPH, 2013). Отже, деякі види лишаю у людей асоційовані з ділянками ураження. Наприклад, *Tinea barbae* – стригучий лишай бороди, також відомий як свербіж перукаря.

Tinea faciei і *tinea barbae* є дерматофітозними інфекціями, що виникають на обличчі. Ці інфекції (власне збудник) часто потрапляють в організм людини від домашніх тварин або худоби, але вони також можуть бути спричинені антропофільними дерматофітами, які часто спочатку вражають шкіру голови або тулуб. *Tinea barbae* – це інфекція волосся та шкіри в ділянці бороди та вусів, і зазвичай ураження спостерігаються у чоловіків. Іноді збудники вражають волосся та волосяні фолікули (наприклад, *T. rubrum*) й ураження часто обмежені шкірою. Ураження *tinea barbae* характеризується лущенням, наявністю фолікулярних пустул та еритем. Зоофільні організми *T. verrucosum* (пов’язані з великою рогатою худобою) і *T. mentagrophytes* можуть спричинювати запальні форми цього захворювання, з пустульозним фолікулітом або більш значними ураженнями. Деякі інші види, які можуть бути залучені, включають ураження *M. canis*, яка є зоофільною, і антропофільні види збудника – *T. tonsurans*, *T. megninii* і *T. violaceum*. Деякі автори вважають *tinea barbae* формою прояву *tinea faciei*, а не окремого стану. *Tinea faciei* спостерігається на безбородих частинах обличчя. Такий перебіг може бути спричинений рядом антропофілів і зоофілів, включаючи *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. schoenleinii*, *T. mentagrophytes*, *M. canis* і *T. erinacei*.

Ураження зазвичай сверблять; свербіж і печіння погіршуються після впливу сонячних променів. Хоча деякі ураження можуть бути схожі на *tinea corporis*, інші мають незначну кількість або зовсім відсутнє лущення або відсутність піднятих країв. Крім того, місця з еритемою можуть бути невиразними. Через ці нетипові ознаки для *tinea faciei* часто плутають з іншими шкірними захворюваннями, ураження за яких локалізуються на обличчі (CFSPH, 2013).

Tinea capitis це стригучий лишай волосистої частини голови. *Tinea capitis*, здебільшого спостерігається у дітей, й є типовою дерматофітією волосся і шкіри голови. Провідні збудники, які беруть участь у цьому стані, залежать від географічного регіону. *M. canis* є зоофільним видом, який часто виділяють за випадків *tinea capitis* у континентальній Європі; крім того, антропофільний дерматофіт *T. tonsurans* виявився відповідальним за більшість випадків у США та Великобританії. Інші антропофільні організми, значення яких є різним, залежно від регіону, включають *T. violaceum*, *M. audouinii*, *T. schoenleinii*, *T. megninii*, *T. soudanense* тощо. Зоофільні збудники, як то *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *M. persicolor* та інші види, а також геофільні організми *M. gypseum* і (рідко) *M. nanum* виділяються в окремих випадках. *Tinea capitis* характеризується утворенням чітких обмежених або неправильної форми еритем, лущенням в місцях ураження

та алопеціями. Деякі антропофільні дерматофіти можуть спричинювати сухі алопеції, плями з мінімальним запаленням (іноді з чорними точками в місцях, де волоски ламаються на фолікулі). Зоофільні дерматофіти з більшою ймовірністю спричиняють запальні процеси, у деяких випадках нагноєння, ураження, у тому числі утворення запальної маси, яку називають керіоном. Антропофільний вид *T. schoenleinii*, спричинює фавус – хронічну інфекцію, яка характеризується жовтими чашеподібними скоринками (щиточками) навколо волосу. Неліковані випадки *tinea capitis* можуть тривати протягом кількох місяців, і навіть до кількох років, залежно від факторів імунітету господаря та виду залученого дерматофіту (CFSPH, 2013).

Tinea corporis – стригучий лишай тіла. *Tinea corporis* виникає на тулубі та кінцівках (а в деяких випадках і на обличчі). Інфекція часто поширюється на шию та зап'ястя в дорослих людей, часто уражуються діти, які контактують з останніми. Антропофільні організми, що викликають *Tinea corporis* включають *T. rubrum* і *E. floccosum*, які інфікують шкіру, але не волосся, а також виявлені дерматофіти, які можуть спричинювати *tinea capitis*, такі як *M. audouinii*, *T. schoenleinii*, *T. tonsurans* і *T. violaceum*. Різні зоофільні збудники такі як *M. canis*, *T. verrucosum*, *T. equinum*, *T. mentagrophytes* і *M. persicolor*, а також геофільні – *M. gypseum* і *M. nanum* також можуть спричинювати цю форму дерматофітозу.

Tinea corporis спричинюють багато пошкоджень. Ці ураження зазвичай від рожевого кольору до еритематозних або лускатих кільцеподібних із злегка піднятими краями уражень. Краї уражень гоструваті, центр уражень здебільшого чистий, реєструють фолікулярні папули, пустули або везикули, які можуть бути виявлені на кордонах уражень, особливо коли вони спричинені зоофільними або геофільними організмами. Зоофільний мікроорганізм *T. quinckeanum* може спричинювати виникнення скутул, в деяких антропофільних дерматофітів можуть виникати хронічні ураження з незначним запаленням і дуже незначним лущенням на краях. Ураження переважно сверблять. Неліковані форми *tinea corporis* можуть зникнути через декілька місяців, особливо якщо ураження спричинене зоофільними або геофільними збудниками, але інфекції, викликані антропофільними організмами можуть не проходити без лікування (CFSPH, 2013).

Tinea cruris (стригучий лишай паху, також відомий як свербіж спортсменів) це висівкоподібний лишай (або токелау), який характеризується появою однорідних бляшок або концентричних кілець лущення, які можуть покривати значні ділянки тіла. Збудниками таких уражень є антропофільні дерматофіти. Найбільш часто виявляють *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* і *E. floccosum*, хоча останній вид нині виявляється нечасто. Симптоми включають печіння, свербіж і еритематозні ураження (края підняті, різко обмежені, мають слабоуражений центр) з виникненням лусочок. Пустули і везикули виявляються по краях ураження. Мацеровані, вологі ексудативні форми або ураження з екзематозним виглядом реєструють у гострих випадках, тоді як сухі ураження незначні, лущаться й утворюють кільцеві ураження за хронічних форм перебігу. Гіперпігментація часто спостерігається в центральній частині ураження. Ті ж самі грибки можуть спричинювати *tinea cruris* і *tinea pedis*, і ці два захворювання можуть бути присутні одночасно (CFSPH, 2013).

Tinea pedis – це стригучий лишай стоп, також відомий як епідермофітія стоп). *Tinea pedis* здебільшого спричинюється антропофільними дерматофітами, такими як *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* і *E. floccosum*. Міжпальцевий *tinea pedis* (стопа атлета) – інфекція стопи, яка характеризується наявністю сухих або мацерованих уражень в деяких або всіх просторах між пальцями ніг, тріщинами та лусочками. Інша форма *tinea pedis* (хронічна, еритематосквамозна або “мокасинова”) проявляється як лущення підшов і бічних поверхонь стоп, з різним ступенем запалення і сухості. Третя форма *tinea pedis* характеризується еритемою, везикулами, пустулами переважно на підшвах ніг. Часто уражуються нігті.

Tinea manium – це дерматофітна інфекція, за якої часто, уражувалась одна з рук, іноді обидві руки. За цієї форми долоні стають дифузно сухими, лускатими й еритематозними. Ураження часто везикулярні або пустульозні. *Tinea manium* здебільшого спричинюється антропофільними дерматофітами, особливо *T. rubrum* (такі випадки часто є продовженням мікозу стопи). Цю форму часто спричинюють зоофільні організми, такі як *M. canis*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum* і *T. erinacei*, або геофільний організм *M. gypseum* (CFSPH, 2013).

Tinea unguium це стригучий лишай нігтів, також відомий як оніхомікоз. Характеризується потовщенням нігтів, вони стають непрозорими, знебарвленими, ламкими та дистрофічними. Пластина нігтя може бути відділена від нігтьового ложа. Нігті на ногах уражаються частіше ніж нігті рук. Існує кілька різних форм перебігу *tinea unguium*, починаючи від поверхневого, огрубілого білого кольору уражень до майже повного руйнування нігтя. Більшість інфекцій спричинені антропофільними трихофітонами, особливо *T. rubrum* і рідше *T. mentagrophytes* var. *interdigitale*. *M. canis* інколи виділяли від у пацієнтів з імунодепресією (CFSPH, 2013).

В осіб з проблемним імунітетом та ослабленим клітинним імунітетом (наприклад, ВІЛ-інфіковані пацієнти з низьким рівнем Т-клітин або реципієнтів трансплантованих органів), дерматофіти можуть спричинювати значні ураження. У рідкісних випадках збудники можуть проникати у шкіру глибше, ніж зазвичай, в результаті чого виникали абсцеси, екзофітні вузлики та псевдоміцетоми (гранулематозні або піогранулематозні маси навколо гіфів грибів). Іноді пневмоцитоми можуть виникати у клінічно здорових людей (з якими вони стикались раніше). Розповсюдження збудника до внутрішніх органів (наприклад, лімфатичних вузлів, кісток, селезінки, мозку, печінки) можливе, але відбувається нечасто. У пацієнтів з ослабленим імунітетом часто виявляють збудник *M. gallinae*, який практично ніколи не виділяли від здорових людей (CFSPH, 2013).

Діагностика. Діагноз переважно ґрунтується на анамнезі, фізичному огляді та мікроскопічному дослідженні зіскрібків та волосків з уражених ділянок. Також застосовуються інші методи, такі як дослідження за допомогою лампи Вуда та гістологія тканин. Лампа Вуда випромінює 253,7 нм ультрафіолетового світла, яке змушує метаболіти триптофану, що виробляються деякими дерматофітами (наприклад, *M. canis* і *Trichophyton quinckeanum*) випромінювати яскраву флуоресценцію яблучно-зеленого кольору. Дерматофіти часто можна виявити за допомогою мікроскопічного дослідження інфікованого волосся та шкіри або зіскрібків з нігтів. Зскріби шкіри слід брати з краю ураження, а волоски повинні

бути висмикнуті (не зрізані) з цієї ділянки. Найкраще відбирати ті волосинки, які флуоресціюють під лампою Вуда, або є зламаними чи лускатими. Зскріб з нігтя зазвичай беруть з нігтьового ложа або з більш глибоких частин нігтя після видалення зовнішніх шарів (за винятком випадків, коли інфекція повністю поверхнева).

Флуоресцентна мікроскопія з використанням кальціофлуору білого або інших барвників, також може бути використана для візуалізації структур дерматофітів.

Отже, діагноз ґрунтується на анамнезі, клінічному огляді, і мікроскопічному дослідженні зіскрібків і волосків з ураженнями, іноді в поєднанні з виділенням грибової культури та інші методи, такі як дослідження з використанням лампи Вуда та гістологічне дослідження тканин.

Деякі дерматофіти флуоресціюють, коли їх стимулюють довжиною хвилі ультрафіолетового (УФ) світла лампи Вуда. Серед збудників, що виявляють флуоресценцію, є деякі штами зоофільних дерматофітів *M. canis* і *T. quinckeanum*, а також кілька антропофільних видів, таких як *M. audouinii*, *T. tonsurans* і *T. violaceum*, які є найпоширенішими збудниками в окремих регіонах. Деякі інші збудники або хімічні речовини можуть маскувати флуоресценцію, а алкоголь може або пригнічувати її, або забезпечувати неспецифічну флуоресценцію. Дерматофіти часто можна виявити під час мікроскопічного дослідження інфікованого волосся та зіскрібків шкіри або нігтів. Діагностичними є гіфи, що збираються в артроконідії, але гіфи можуть належати також іншим грибам (звичайне забруднення). У волосках артроконідії можуть знаходитися як зовні (*ectothrix*) або всередині (*endothrix*) волоссяного стрижня. Зіскрібки шкіри слід відбирати з країв ураження, а волоски потрібно зривати (не зрізати) з цієї ділянки. Найкраще відбирати волосся, яке флуоресціює під лампою Вуда або в тих місцях де цілісність шкіри порушена або луската. Зіскріб нігтів зазвичай беруть із нігтьового ложа, або з більш глибоких частин нігтя після видалення зовнішнього шару (крім випадків, коли інфекція є дійсно поверхневою).

Відібрані зразки зазвичай очищають калієм гідроксидом (KOH) або іншими реагентами, щоб допомогти візуалізувати збудник. Різні морилки, такі як хлоразол чорний Е, синьо-чорне чорнило Паркера, барвник Шварца-Ламкіна або конго червоний тощо, також можна додати.

Виділення культури грибів, яку використовують для визначення виду дерматофітів, може бути корисним для розуміння джерела інфекції та дозволяє відповідним чином спрямовувати профілактичні заходи. Посів також може знадобитися, якщо діагноз невизначений, або інфекція стійка до стандартного лікування. Зразки для культурального дослідження включають волосся, шкіру та нігті (як і для мікроскопічного дослідження). У деяких ситуаціях (наприклад, інфекція чутливих ділянок, або виявлення безсимптомних носіїв) такі методи, як розчісування волосся, використання липкої стрічки для збирання зразків або тертя ділянок стерильною зубною щіткою або зволженим стерильним ватним тампоном також можуть бути ефективними. Культуру гриба отримують з метою подальшої ідентифікації виду дерматофіта. Останнє може бути корисним для розуміння джерела інфекції та проведення профілактичних заходів. Культуральне дослідження може знадобитися, якщо діагноз остаточно не встановлений або

інфекція стійка до стандартного лікування. Зразки для посіву включають волосся, шкіру та нігті. Колонії з'являються через 5–28 днів залежно від збудника. Середовища, які зазвичай використовуються, включають агар Сабуро або дерматофітне середовище, інші грибкові поживні середовища. Колонії з'являються через 5 днів і до 4 тижнів, залежно від збудника. Морфологія колоній може відрізнятися залежно від середовища. Як уже зазначалось, переважно використовується агар Сабуро, але можуть використовуватись і інші грибкові культуральні середовища. Види дерматофітів можна визначити за морфологією колоній; появою мікроконідій та інших мікроскопічних структур; біохімічних характеристик, таких як виробництво уреазы тощо. Спеціальні тести, такі як здатність до проникнення у волосся *in vitro* або тести на спороутворення (вони зазвичай доступні лише у референс-лабораторіях) можна використовувати час від часу.

Для диференціації *T. rubrum* і *T. mentagrophytes* використовують гістологічне (біопсія) дослідження, особливо за глибоких мікозів і деяких інфекцій нігтів. Організми найкраще візуалізуються за допомогою періодичного забарвлення кислотою Шиффа (*PAS*), хоча вони також можуть бути виявлені в препаратах, забарвлених гематоксилином-еозином. Дерматофіти тісно пов'язані між собою і морфологічно схожі, тому їх важко диференціювати за допомогою гістології. Однак різні види мають унікальні макроконідії (великі, багатоядерні нестатеві спори), мікроконідії (маленькі, одноклітинні нестатеві спори) та гіфи (нитки). Наприклад, *Microsporum spp.* утворюють товстостінні, шорсткі макроконідії та меншу кількість мікроконідій, *Trichophyton spp.* утворюють тонкостінні, гладенькі макроконідії та численні мікроконідії, *Epidermophyton spp.* утворюють гладкі, яйцеподібні, скупчені макроконідії або не мають мікроконідій.

Молекулярні методи діагностики, такі як ПЛР-аналіз для діагностики дерматофітії за останні роки значно розвинулися і є корисними для швидкої діагностики грибкових штамів (*CFSPH*, 2013).

Лікування. Існують різні варіанти лікування дерматофітії в людей, які можна використовувати як монотерапію, комбіновану терапію або послідовну терапію. Дерматофітії можна лікувати місцево. Мазь Уїтфілда (Вітфілда), яка містить 3% саліцилової кислоти і 3% бензойної кислоти, є слабким протигрибковим засобом, але недорогим і ефективним у лікуванні всіх дерматофітних інфекцій, окрім захворювань шкіри голови, нігтів та керіонеми. Інші схеми лікування включають переважно пероральні та/або місцеві препарати азолів або аліламінів, зокрема ітраконазолу та тербінафіну. Специфічні групи, такі як вагітні жінки, діти та люди похилого віку, часто потребують модифікованих алгоритмів лікування через їхню підвищену схильність до неприйнятних побічних ефектів. Місцеві азоли мінімально або зовсім не абсорбуються системно, тому їх можна призначати на будь-якому терміні вагітності. За низької ефективності місцевої терапії, призначають пероральне лікування такими препаратами, як тербінафін, ітраконазол, флуконазол та гризеофульвін. Для лікування висівкоподібного лишая можна використовувати порошки імідазолу або толнафтату. Ці препарати можна використовувати й з профілактичною метою (Kaul S. et al., 2017). Рецидив інфекції залишається проблемою, особливо за висівкоподібного лишая. Тому

відповідна тривалість спостереження та навчання пацієнтів правильній гігієні є важливими компонентами для забезпечення ефективної терапії (Begum J. et al., 2020). Загалом, ці інфекції зазвичай лікують за допомогою системних протигрибкових засобів, хоча місцеві лосьйони або шампуні іноді використовуються одночасно, щоб зменшити розповсюдження грибів і спор, або для лікування керіонів. Засоби місцевого спрямування можуть також використовувати для лікування безсимптомних носіїв або профілактики повторних заражень. Повідомляється, що *tinea capitis* тяжче піддається лікуванню, якщо симптом спричинений *M. canis*. Хоча, наприклад, *Trichophyton spp.* добре піддається лікуванню деякими препаратами. Дерматофітні інфекції нігтів (*tinea unguium*) зазвичай лікують пероральними протигрибковими препаратами. Одночасна терапія може включати обробку нігтя або видалення нігтя (CFSPH, 2013).

Профілактика та заходи боротьби. Заходи профілактики та боротьби із зоонозними дерматофітами включають лікування заражених тварин та дезінфекцію приміщень і вогнищ. Контакт із зараженими тваринами повинен бути обмежений, а в разі роботи з ними слід користуватися рукавичками та захисним одягом під час роботи з цими тваринами. Колонізації грибків сприяє вологість, тому утримання шкіри і шерсті в чистоті і сухості допомагає мінімізувати інфекцію. Кращий нагляд, покращення умов утримання та вдосконалення лікування можуть зменшити загальну поширеність антропофільних дерматофітів, тоді як гігієна та запобігання контакту допомагають в окремих випадках (CFSPH, 2013; Bedi J.S. et al., 2022).

ДЕРМАТОФІТОЗНІ ІНФЕКЦІЇ У ТВАРИН

Епізоотологічні відомості. Усі домашні ссавці сприйнятливі до дерматофітів. Загалом найбільше поширеними дерматофітами у домашніх ссавців є *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. equinum* і (у свиней) *M. panum*. Птахи також можуть уражуватись деякими збудниками, такими як *M. gallinae* і *T. mentagrophytes*. Рептилії зазвичай не уражаються дерматофітами ссавців або птахів; однак рідкісні клінічні випадки пов'язані з *Trichophyton spp.* були зареєстровані у ящірок, змій (зелених анаконд, *Eunectes murinus*) і черепах (*Lepidochelys olivacea*). В спеціальній літературі описаний випадок ураження у ігуан, коли було ідентифіковано вид *T. interdigitale*, який можливо був антропофільного походження (CFSPH, 2013).

Чи може відбутися зараження тварин після контакту з дерматофітами може залежати від віку тварини, стану його відкритої шкіри, загального стану здоров'я, догляду за ними та утримання. У молодих тварин, включаючи цуценят, кошенят, телят, ягнят і молодих верблюдів клінічні ознаки дерматофітозів реєструють частіше, ніж у дорослих. Клінічні випадки дерматофітії часто зустрічаються у тварин з ослабленим імунітетом. Більшість інфекцій у здорових тварин проходять спонтанно протягом одного-кількох місяців. Втрата волосу не є постійною, якщо фолікул не був зруйнований після ураження. Більш тяжкі інфекції спостерігаються у молодих тварин. Повідомлялося, що деякі породи кішок і собак є більш чутливими до інфекції (довгошерсті коти, йоркширські тер'єри).

Довгошерсті коти, особливо перси, також мають більшу ймовірність розвитку псевдоміцетоми і міцетоми.

Наприклад, у котів без прояву клінічних ознак, рівень інфікування становив 6–100%. Вважають, що цей вид є переважним носієм збудника, порівняно з собаками.

Особливо поширеними є інфекції у бродячих собак і в розплідниках.

Вважають, що це захворювання зазвичай стає ендемічним в стадах великої рогатої худоби, яка переживає зиму у закритих приміщеннях, й худоба виходить на пасовище лише навесні.

Клінічні випадки у овець і кіз реєструються нечасто, за винятком ягнят. Проте в спеціальній літературі описані ураження цих видів тварин в Австралії збудником *M. canis*, де було інфіковано 20–90% стад.

Повідомлялося, що в деяких країнах збудники були доволі поширеними на кролячих фермах.

Клінічні випадки у птахів нечасті (CFSPH, 2013).

Збудники. *Microsporium canis* є найпоширенішим видом дерматофітів у кішок і собак. Коти є доволі важливими резервуарними господарями. Цей збудник також регулярно виділяють від коней і кролів, повідомлялося про виділення його від великої рогатої худоби, овець, кіз, верблюдів і свиней. Ізоляти, які були адаптовані переважно до організму коней раніше називалися *Microsporium equinum*, але нині така назва анульована на підставі генетичних досліджень збудника, й говорять лише про *M. canis*.

Microsporium gallinae виявляється у птахів. Цей збудник нечасто виявляють серед диких птахів. Є незначна кількість повідомлень про випадки інфекції в ссавців, включаючи худобу, особливо в деяких частинах світу.

Microsporium persicolor уражує передусім дикі види гризунів (берегові полівки та миші). Збудник нечасто виявляли у кролів, свиней та собак, які риють нори та полюють на гризунів. Цей збудник уражає шкіру, але не уражає волосся.

У коней виявляють *Trichophyton bulbosum*. Цей вид споріднений зі збудником *T. verrucosum*.

Trichophyton equinum, адаптований до організму коней, є важливим етіологічним фактором дерматофітії у цього виду. Збудник також спричинює інфекції у кішок, собак, кіз, овець та інших видів.

Trichophyton langeronii адаптований до організму верблюдів.

Trichophyton mentagrophytes виявляють у багатьох видів тварин, особливо гризунів і кролів, коней, жуйних тварин, свиней, кішок, собак, птахів тощо.

T. mentagrophytes var. *erinacei* (або *T. erinacei*) виявляли у європейського (*Erinaceus europaeus*) та африканського їжаків (*Atelerix albiventris*). Збудника не часто виявляли у хворих на дерматомікоз мисливських собак.

T. mentagrophytes var. *granulosum* уражає гризунів.

Одна група організмів ідентифікована як *Trichophyton* анаморф *A. benhamiae* (в генетичній таксономії ITS) часто асоціюється з морськими свинками, і збудник є найпоширенішим дерматофітом в цього виду.

T. mentagrophytes var. *quinckeanum* традиційно асоціюється з мишами. однак, він вважається верблужачим ізолятом в генетичній таксономії ITS.

Trichophyton sarkisovii, є збудником адаптованим до організму верблюдів.

Trichophyton simii уражує нелюдських приматів, проте іноді реєструється в інших ссавців та птахів.

Trichophyton verrucosum, адаптований до організму великої рогатої худоби й є найважливішим дерматофітом у цього виду тварин. Легко заражає інших господарів, особливо овець, кіз, південно-американських верблюдів, коней, ослів, свиней, собак і кролів.

T. verrucosum var. *autotrophicum* уражає овець.

Геофільний вид *M. gypseum* виявляється зрідка в значній кількості видів тварин, включаючи кішок і собак, жуйних тварин, верблюдів, коней, свиней, гризунів, кролів, птахів тощо. Цей геофільний дерматофіт виділяється переважно від тварин.

Геофільний вид *M. nanum* є найважливішим збудником у свиней. Вважається, що цей дерматофіт у більшості випадків виявляється нечасто в інших видів, хоча його іноді виділяли від кролів і великої рогатої худоби.

Антропофільні дерматофіти у тварин зустрічаються нечасто. Види, які були задокументовані у звітах про випадки захворювання в тварин (кози, домашні тварини) включають *M. audouinii*, *T. schoenleinii*, *T. rubrum*, *T. tonsurans*, *T. violaceum* і *E. floccosum*. В окремих випадках саме після лікування імуносупресивними препаратами, виникали захворювання (CFSPH, 2013).

Клінічні ознаки в тварин. Інкубаційний період у разі ураження різними збудниками різних видів тварин може варіювати. Наприклад, в разі зараження збудником *M. canis*, останній за допомогою специфічних методів на шкірі виявляють вже через 7 діб після інфікування, проте клінічні ознаки можуть розвинути протягом 2–4 тижнів.

Дерматофіти зазвичай ростуть тільки в ороговілих тканинах, таких як волосся, нігті та зовнішній шар шкіри; грибок припиняє поширюватися там, де він вступає в контакт з живими клітинами або в ділянках запалення. Слизові оболонки не уражаються. Дерматофітні ураження в тварин характеризуються наявністю ділянок з різним ступенем алопеції, лущення, утворення кірок та еритеми, може характеризуватись свербіжем, але може перебігати й без нього. Волоски в місцях ураження зазвичай крихкі і ламаються біля поверхні шкіри, що часто надає ураженню “поголеного” вигляду з наявністю лусочок і скоринок; іноді збудник в центрі ділянки елімінується й тоді спостерігаємо кругове ураження, навіть з відростанням волосся в центрі. Певний ступінь фолікуліту зустрічається в більшості випадків; виявляють папули або пустули, що охоплюють волоссяний фолікул або конічне розширення волоссяного фолікула (поширене у дрібних тварин). Безсимптомні інфекції також поширені, особливо в дорослих тварин (CFSPH, 2013)

Коти. У багатьох кішок, інфікованих дерматофітами, клінічні ознаки часто не розвиваються. У довгошерстих дорослих котів, зокрема, переважає субклінічний перебіг або вони мають лише мінімальні клінічні ознаки, наприклад, виявляються плямисті ділянки з короткою щетиною, алопеціями, наявністю лусочок або еритематозних бляшок. Більш показові випадки реєструють у кошенят, причому ранні ураження часто виявляються на морді, вухах і лапах. Крім осередкової алопеції і наявності лусочок, уражені ділянки можуть бути сірувато-білого кольору, з наявністю кірок та товстого вологого струпу. Свербіж

може реєструватись не завжди. Іноді інфекція може поширюватись на увесь організм. В цих тварин можуть виникати міліарні дерматити і рецидивні вузлики на підборідді. Важкі випадки дерматофітії, зі значними, еритематозними, алопетичними, ексудативними ураженнями, можуть спостерігатися у ослаблених кішок, які були проліковані кортикостероїдами. Може виникати онхомікоз на тлі перебігу дерматофітії у кішки; нігті можуть ставати непрозорими, з білуватими плямами та подрібненням поверхні останніх. У деяких кішок дерматофітія може проявлятися у вигляді виникнення кількох твердих підшкірних вузликів, відомих як псевдоміцетоми, й як правило, виникають у довгошерстих кішок, особливо перських, і здебільшого виявляються на спині та шийі. Іноді останні виразкуються або утворюються дренажні синусні шляхи. Окремі коти мають супутні шкірні ознаки, такі як алопеції та лущення шкіри. Також повідомлялося про утворення справжніх міцетом, хоча й нечасто. Неускладнені дерматофітні ураження, як правило, самообмежуються протягом кількох тижнів до кількох місяців у короткошерстих котів (CFSPH, 2013).

Собаки. Дерматофітії здебільшого реєструються у цуценят. Ураження часто виявляються на морді та кінцівках, хоча вони можуть виникнути на будь-якій частині тіла. *M. canis* має тенденцію до формування невеликих круглих ділянок алопеції. Волос зазвичай зламаний біля основи, й створюється вигляд поголеної поверхні. Центр ураження зазвичай містить бліді лусочки шкіри на ранніх стадіях, надаючи йому пудроподібного вигляду, а краї, як правило, еритематозні. Іноді виявляються також везикули і пустули. На пізніх стадіях ділянки ураження часто вкриті скоринкою, а краї набряклі. Окремо розташовані ураження можуть зливатися, утворюючи великі плями неправильної форми. Ураження спричинені *T. mentagrophytes* і *T. erinacei*, як правило, більше потовщені та запалені, ніж ураження спричинені *M. canis*. *M. persicolor* зазвичай спричинює локалізоване або генералізоване захворювання з лущенням, незначною еритемою та мінімальною алопецією. Інші форми дерматофітії можуть включати керіони (локалізоване важке запалення з набряклою шкірою, з якої часто витікає гній) і псевдоміцетоми. Одночасно з дерматофітозним ураженням може виникати онхомікоз.

Хоча дерматофітія в собак часто не характеризується значними ураженнями й одужання може відбуватись без втручання людини, проте у деяких тварин можуть розвинути важкі хронічні захворювання з поширеними ураженнями, значними ділянками запалення та алопеціями. Генералізовані випадки у дорослих собак зазвичай зустрічаються в тварин з ослабленим імунітетом, особливо в тварин, які піддавались лікуванню кортикостероїдами або іншими препаратами, які знижують імунітет (CFSPH, 2013).

Коні. У коней більшість дерматофітних уражень виявляються в ділянках контакту з сідлами або іншим реманентом. Зазвичай захворювання починається з невеликих ділянок піднятих волосків і прогресує до випадіння волосся, із збільшенням кількості лусочок і лущення, виникнення еритеми, утворення кірок і ексудації. Повідомлялося, що ураження *M. canis* у більшості випадків є порівняно легшими, ніж випадки дерматофітозу спричиненого *T. equinum*. Керіони можуть виникати у деяких тварин, особливо на морді. Також може спостерігатися міліарний дерматит, з незначними кірковими ураженнями, особливо на боках. На

ранніх стадіях дерматофітні ураження іноді можуть нагадувати папульозну кропив'янку, але більш характерні ознаки розвиваються протягом кількох днів. Ураження можуть зливатися, особливо на ділянках шкіри де можуть бути механічні потертості.

Велика рогата худоба. У цього виду тварин дерматофітії варіюють від дрібновогнищевих уражень до значного генералізованого ураження шкіри. Початкові ураження можуть бути дискретними, лускатими та алопетичними з сірувато-білими кірками та мають тенденцію з'являтися на морді та шиї в телят. У корів та телиць ураження здебільшого виникають на грудях і кінцівках, а у бичків на підгрудді й міжщелепних ділянках шкіри. Окремі ділянки можуть нагноюватися і ущільнюватися, вкриватися скоринками. Також можуть виникати ураження, схожі на світло-коричневі струпи, й коли ці струпи відпадають, на їх місці залишаються ділянки алопеції. Клінічні ознаки переважно зникають спонтанно через 2–4 місяці.

Вівці та кози. Дерматофітії, як правило, зустрічаються у високопорідних ягнят, але нечасто реєструються у виробничих стадах. Найбільш помітними ознаками є круглі, алопетичні ділянки з товстими струпами на голові, обличчі та безшерстих ділянках ніг; однак іноді виявляють значні ураження шерсті, особливо коли ягнят стрижуть для показу. У резистентних і добре розвинутих ягнят, хвороба зазвичай проходить без втручання людини (CFSPH, 2013).

Свині. У свиней може розвинути зморшкувате ураження, вкрите тонким, коричневим струпом, який легко знімається, або утворюється кругове запальне ураження, яке може розповсюджуватися. У дорослих свиней часто реєструють безсимптомні дерматофітні інфекції.

Гризуні. У більшості гризунів, інфікованих *T. mentagrophytes* інфекція перебігає безсимптомно або реєструють незначні клінічні ознаки. Можуть виявлятися ділянки часткової або повної алопеції, з еритемою, лусочками й наявністю кірок. У морських свинок ураження мають тенденцію до появи в ділянці мордочки, потім останні поширюються на спину і кінцівки. В мишей реєструють ураження переважно в ділянці хвоста.

Кролі. Часто виникають вогнищеві алопеції з еритемою, кірками, лусочками та струпами. Спочатку ураження виявляються здебільшого навколо очей, носа, вух, шиї та спини. Згодом останні можуть поширюватися на інші ділянки тіла. Захворювання зазвичай проходить самостійно.

Їжаки. У їжаків здебільшого зустрічаються безсимптомні інфекції. За клінічного перебігу виявляємо лусочки на голові, біля основи нігтів і під подушечками, але такі ураження важко побачити.

Птахи. У птахів, які утримуються у клітках можуть реєструватись облісіння і лускатість у ділянці голови, шиї та грудях, а також вищипування пір'я самими птахами. Крім голови й шиї, часто уражається гребінь. Ураження можуть характеризуватися утворенням білих скоринок, бляшок та гіперкератозом.

Рептилії. Рептилії зазвичай не уражаються дерматофітами від ссавців або птахів; однак є повідомлення про рідкісні випадки ураження шкіри у ящірок і зелених анаконд. Клінічні ознаки реєстрували під час спалахів трихофітії серед ігуан. Ураження характеризувались лущенням, утворенням кірок, потовщенням шкіри та виразковим дерматитом. Інфікування *Trichophyton spp.* tenerифської

ящірки характеризувалось утворенням папульозних та пустульозних уражень шкіри. *Trichophyton spp.* також виявляли імуногістохімічним дослідженням за наявності системних уражень у морських черепах (CFSPH, 2013).

Патолого-анатомічні зміни. Грубі посмертні ураження зазвичай ідентичні таким у живих тварин; за винятком псевдоміцетом і міцетом, дерматофітози обмежені ураженням волосся, нігтів і шкіри (CFSPH, 2013).

Діагностика. Дерматофітія зазвичай діагностується поєднанням прямого мікроскопічного дослідження, посіву на спеціальні середовища та обстеження із застосуванням лампи Вуда. Під час діагностичного дослідження використовується біопсія (гістопатологія). Лампа Вуда допомагає виявити деякі види дерматофітів, наприклад такі, як *M. canis* і *T. quinckeanum*. Не всі патогенні штами можна виявити флуоресценцію із застосуванням лампи Вуда. Застосування місцевої терапії із застосуванням деяких препаратів може маскувати флуоресценцію, а алкоголь може також пригнічувати або навіть сприяти неспецифічній флуоресценції.

Мікроскопічне дослідження зіскрібків шкіри з волосом дозволяє виявити гіфи або артроконідії. Зразки слід відбирати з країв активних уражень, або з усього ураження, якщо немає запального краю. Найкраще відбирати ті волоски (зруйновані, лускаті), які флуоресціюють під лампою Вуда.

Для фарбування зразків із подальшою візуалізацією грибних структур застосовують хлоразолевий чорний Е, синьо-чорне чорнило Паркера, чорнило Шварца-Ламкіна, конго червоний, фарбування за Гімза.

У лабораторіях, де доступна флуоресцентна мікроскопія, можна використовувати фарбування білим кальцофлуором.

Для посіву (також і мікроскопічного дослідження) використовують зіскріби шкіри або вищипане волосся, які відбирають з активних уражень. За підозри онхомікозу проводять посів матеріалу з нігтьових лож і кігтів.

Дерматофіти культивують на різних грибкових середовищах, в тому числі на агарі Сабуро (з циклогексимидом і антибіотиками) і тестовому середовищі для дерматофітів (DTM). Культури зазвичай інкубують за кімнатної температури (20–28°C), але за підозри *T. verrucosum* використовують більш високі температури.

Колонії виростають протягом 1–2 тижнів, але деякі види ростуть повільніше і може знадобитися значно більше часу для їх появи. Морфологія колоній може відрізнятися навіть залежно від використаного середовища (наприклад, агар Сабуро). DTM містить індикатор рН (феноловий червоний), адже середовище починає червоніти, коли дерматофіт росте. Ріст міцелію також необхідно перевіряти із застосуванням мікроскопу, оскільки ця зміна кольору сама по собі не є діагностичною (інші гриби й бактерії також можуть змінювати колір середовища). Крім того, зміна кольору може відбуватися з певною затримкою, наприклад у таких дерматофітів як *M. persicolor*.

Види дерматофітів можна визначити за морфологією колоній; появою мікроконідій, макроконідій та інших мікроскопічних структур; біохімічних характеристик, наприклад, як виробництво уреазі; і харчовими характеристиками.

Характеристику мікроконідій та макроконідій можна використовувати для диференціації *Microsporum*, *Trichophyton* і *Epidermophyton*. Члени *Microsporum*

spp. утворюють мікроконідії, шорсткі стінки та багатосептовані макроконідії. Товща стінки, форма і кількість макроконідій змінюються залежно від виду. *Trichophyton spp.* утворюють мікроконідії і гладкі, тонкостінні, сигароподібні макроконідії. У деяких видів макроконідії зустрічаються рідко. *E. floccosum*, який є антропофілом нечасто виявляється у тварин, утворює великі, тонкостінні, багатоклітинні, булавоподібні, скупчені макроконідії.

Є спеціалізовані тести, які характеризують здатність проникати у волоски *in vitro* або тести на спороутворення іноді можуть бути проведені в референс-лабораторіях та використовуватися в процесі диференціації. Використовують також диференційні середовища для дерматофітів (наприклад, бромкрезоловий пурпурний тощо).

Гістологія може бути використана в деяких випадках, особливо в тварин з псевдоміцетомами. Збудник найкраще візуалізується під час фарбування за методом Шиффа (*PAS*) або гематоксилін-еозином.

Опубліковано результати розроблених ПЛР-тестів для ряду збудників, у тому числі зоофільних (*CFSPH*, 2013).

Лікування. Здорові тварини часто мають самообмежувальні інфекції, які проходять без втручання людини й ускладнень протягом кількох місяців. Однак лікування може значно пришвидшувати відновлення, запобігати поширенню уражень і зменшенню ризиків передачі збудника людям або іншим тваринам.

Препарати для лікування дерматофітозів у тварин представлені місцевими протигрибковими кремами, шампунями та системними протигрибковими засобами. Під час лікування тварин використовуються ті самі принципи, як і під час лікування людей, однак практичні міркування часто обмежують використання системних протигрибкових засобів. Наприклад, місцеві препарати не в змозі усунути дерматофіти зсередини волосків і волосяних фолікулів, але вони можуть бути ефективними проти збудників в поверхневих ділянках (наприклад, на шкірі), і вони зменшують передачу збудника від цієї тварини до інших.

Лікування дрібних тварин поєднує у собі місцевий і системний підхід. Системні протигрибкові препарати нечасто використовуються у значних масштабах у тварин, через вартість цих засобів і зазвичай самообмежувальну природу захворювання. Враховують також побічну дію системних препаратів. Підстригання волосу в місцях ураження є суперечливим. Адже після цього заходу місцеві препарати легше проникають через шкіру, але під час такої процедури може травмуватися шкіра, а останнє сприяє поширенню інфекції. Наприклад, товсті кірки у великої рогатої худоби повинні видалятися обережним чищенням.

Онхомікоз лікується дуже важко; термін лікування тривалий, й часто потрібне хірургічне видалення кігтів. Повідомлялося також про наявність псевдоміцетом і міцетом, які важко піддаються лікуванню, часто виявляються рецидиви й збудник може бути не чутливим до деяких препаратів. Хворих тварин слід ізолювати до повного зникнення інфекції. В місцях утримання хворих тварин щоденно проводиться очищення й дезінфекція (*CFSPH*, 2013).

Профілактика. Для запобігання занесенню дерматофітів у стада, новопридбаних тварин слід ізолювати і піддавати карантинуванню. Боротьба з дикими гризунами може зменшити вплив *T. mentagrophytes*. Джерелом зараження окремих збудників є заражений ґрунт. Щоб запобігти передачі дерматофітів від

інфікованих тварин іншим, вони мають бути ізольовані до повного одужання. Приміщення постійно слід піддавати очищенню й дезінфекції. Тварин, які контактували з хворими, необхідно перевіряти на наявність безсимптомних інфекцій. Деякі лікарі ветеринарної медицини використовують місцеві протигрибкові засоби з профілактичною метою для контактних тварин.

У деяких країнах використовують з профілактичною і навіть лікувальною метою вакцини. Наприклад, зі збудників *T. verrucosum* і *T. mentagrophytes* у великої рогатої худоби, лисиць, які вирощуються на фермах для хутра, шиншил та кролів; є препарати, які містять *T. equinum* для профілактики захворювання у коней, *M. canis* для профілактики хвороби у кішок і собак.

У деяких країнах вакцини використовували в кампаніях з ліквідації дерматофітозів великої рогатої худоби. В Норвегії, існувала програма викорінення *T. verrucosum* у великої рогатої худоби, яка включала вакцинацію стад, дезінфекцію заражених приміщень і стійл, ізолювання заражених тварин і належну гігієну. В одній з областей Норвегії, де під цю програму потрапило 95% стад, поширеність стригучого лишая у великої рогатої худоби зменшилася з 70% до 0% за період спостереження (8 років). У колишньому СРСР кампанія щеплень зменшила поширеність *T. verrucosum* у великої рогатої худоби до менш ніж 1% до 1984 року (CFSPH, 2013).

ДЕРМАТОФІТОЗИ, СПРИЧИНЕНІ *TRICHOPHYTON SPP.*

Трихофітія – інфекційне захворювання шкіри людини і тварин, що спричинюється дерматофітами роду *Trichophyton* і проявляється утворенням шкірних або підшкірних вогнищ.

Історична довідка. Захворювання, що спричиняються патогенними грибками, відомі з давніх часів. Арабські вчені у XII ст. описували подібні ознаки в людей. У 1820 р. швейцарський військовий ветеринарний лікар Ернст повідомив про захворювання жінки, яка заразилася стригучим лишаєм від корови. У 1845 р. Грубі і Мальмстем відкрили й описали збудник трихофітії, а французький дослідник Сабуро запропонував класифікацію збудників дермомікозів.

Етіологія. Нині виявлено 26 різних видів *Trichophyton spp.* Трихофітони поширені в усьому світі, а зоофільні види виявляються у багатьох видів тварин.

До групи особливого ризику входять діти, які знаходяться в тісному контакті з домашніми тваринами (морськими свинками, кролями тощо), персонал із догляду за тваринами, фермери, лікарі ветеринарної медицини, власники тварин, торговці хутром, м'ясники та мисливці (Bauerfeind R. et al., 2015).

У препаратах з ураженого волосу й лусочок шкіри під мікроскопом за збільшення у 400–500 разів усі патогенні грибки мають вигляд тонких гіллястих ниток (вегетативна форма), які розміщуються рядами по довжині волосу, на поверхні шкіри та шкірних лусочок. У грибів роду *Trichophyton* гіфи міцелію прямі, лежать правильними рядами по довжині волосу, на поверхні шкіри та шкірних лусочок і ланцюжків із круглих чи овальних спор діаметром 3–8 мкм. Розміщені останні на волоссі або всередині неї правильними ланцюжками, біля основи волосини, у вигляді чохла.

З лабораторних тварин до збудників трихофітії сприйнятливі морські свинки та кролі. Грибки легко культивуються за температури 26–28°C на

середовищі Сабуро, сусло-агарі, агарі Літмана, де вони на 5–30-ту добу утворюють характерні колонії й різного кольору пігменти.

Збудники трихофітії надзвичайно стійкі у зовнішньому середовищі. В ураженому волосі й лусочках шкіри зберігаються протягом 7 років, у патологічному матеріалі – 1,5 року. У заражених приміщеннях, предметах догляду за тваринами, кормах залишаються життєздатними 4–8 років, у гної та гноївці – 3–8 міс., у ґрунті – 3–4 міс. Стійкі до заморожування, висушування та дії сонячного світла. Під час кип'ятіння інактивуються протягом 2 хв, за нагрівання до 80°C – через 7–10 хв. Під дією сухої пари за 110 °C гинуть через 1 год, 80°C – через 2 год. Руйнуються лугами (1–3% розчином), формальдегідом (1–3%), сірчано-карболовою сумішшю (5%) – через 15–30 хв (Korniienko L.Ie. et al., 2009).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Людина може заразитися грибком, що спричинює трихофітію, різними шляхами: – від іншої людини, в якій є це захворювання, через дотик до її шкіри; – через контакт із зараженими цим грибком тваринами; – через контакт із поверхнею, на якій є грибки; – під час використання предметів побуту разом із зараженою людиною, наприклад (спільне використання рушників, халатів тощо); через забруднений ґрунт. Підвищений ризик виникнення трихофітії є: – в людей з ослабленим імунітетом; – у спортсменів, які займаються контактними видами спорту; – у людей з гіпергідрозом; у людей, які користуються громадськими душовими та роздягальнями; – у людей, які мають тісні контакти з тваринами; – у людей, які проживають в теплом та вологому кліматі.

На трихофітію хворіють усі види свійських тварин, однак найбільш сприйнятливі – велика рогата худоба, коні та м'ясоїдні. Рідко хворіє дрібна рогата худоба й свині. Трихофітія спостерігається також серед диких гризунів – мишей та щурів. Більш схильні до захворювання молоді тварини з тонкою й ніжною шкірою, куди в разі порушення її цілісності грибки легко проникають і розмножуються.

Джерелом збудника є хворі та перехворілі свійські тварини, іноді мишоподібні гризуни, ховрахи, які виділяють збудник в зовнішнє середовище з ураженими лусочками, кірочками та волосом. Здорові тварини заражаються за безпосереднього контакту з хворими тваринами під час парування, облизування уражених місць шкіри, взаємних дотиків у разі щільного утримання тощо. Собаки і коти заражаються під час обнюхування, облизування, бійок.

Факторами передачі й поширення хвороби можуть бути контаміновані грибком корми, пасовища, приміщення (небезпечні щодо цього приміщення, де стояли хворі тварини, особливо стіни, дерев'яні перегородки, напувалки, годівниці), предмети догляду (щітки, лопати, упряж та ін.), одяг обслуговуючого персоналу тощо. Звичка телят тертися одне об одного, чесати голову та інші частини тіла об навколишні предмети, стіни, годівниці сприяють швидкому перезараженню поголів'я в телятнику. Спори грибка можуть переноситись повітрям, а також із пилом і краплями води. Поширенню хвороби сприяють зоогігієнічні порушення в утриманні тварин, несвоєчасне лікування, відсутність необхідного догляду за шкірою. Так, під час линяння й шелушіння шкіри пророслі частини гриба після їх відторгнення від шкіри тварини можуть виживати в стійлі або на пасовищі до 5 років. Поширенню інфекції в деяких випадках

сприяють невдалі лікувальні процедури, коли в телятнику зскрібають кірочки з уражених ділянок тіла хворих і зіскрібки не знищують. Обслуговуючий хворих тварин персонал може переносити збудника на своїх руках, одязі, взутті.

Виникнення і розвиток захворювання зумовлюються не тільки патогенністю гриба, а й станом організму тварин. В неблагополучному із трихофітії господарстві, на тяжку форму трихофітозу хворіє слабкий, з незадовільною годівністю молодняк, причому, як правило, хворіють і у літній період, однак питання про зв'язок захворювання на трихофітію з певним типом і повноцінністю годівлі тварин дотепер недостатньо вивчений. Вважають, що патогенність дерматофітів пов'язана з кількістю інфекційного матеріалу, із комплексом факторів навколишнього середовища, а ще більший вплив на паразитарну активність гриба справляє стан макроорганізму. Останній у ряді випадків визначає початок, перебіг і результат грибкових захворювань.

У разі виникнення явного клінічного дерматомікозу особливе значення надається факторам, що знижують резистентність організму. До них належать: неповноцінна годівля, особливо взимку (знижений рівень вітаміну А), велике скупчення тварин за їх безприв'язного утримання, відсутність сонячного опромінення, знижений імунітет, наприклад, після застосування імуносупресорів, а також локальне зниження резистентності внаслідок мікротравм через тривале натирання прив'яззю. Захисні механізми в організмі, передусім слабких і виснажених тварин, виявляються недостатньо активними, щоб протистояти зараженню збудником трихофітії, тому не випадково це захворювання часто поширюється навесні, коли в багатьох господарствах не вистачає повного комплексу необхідних кормів. До цього часу організм тварини вичерпує свої резервні запаси, внаслідок чого і відбуваються явища кормової дистрофії. Одноманітна годівля в період стійлового періоду, іноді лише грубими кормами, не може забезпечити, часто навіть найнеобхідніших природних потреб організму тварини.

Захворювання серед хутрових звірів може виникнути після згодовування боєнських відходів від хворих на трихофітію тварин. У собак і котів трихофітія спостерігається зазвичай серед бездомних, бродячих тварин, які часто стають джерелом збудника для кімнатних тварин. Захворювання швидко поширюється, уражуючи значну кількість домашніх тварин, особливо в густонаселених міських районах, і становить велику загрозу для людей.

Трихофітією переважно уражуються кролі до 6-місячного віку. Поширенню хвороби у неблагополучному господарстві сприяє одночасне утримання у приміщеннях кролематок із приплодом та тварин інших вікових груп. Унаслідок дії вентиляції у повітря приміщень підіймається пил та пух, які, осідаючи на клітках, потрапляють у гнізда з кролятами. До захворювання сприйнятливі всі породи кролів. Хворобу реєструють серед тварин усіх вікових груп, проте найбільш часто хворіє молодняк, починаючи з 25–30-денного віку.

До трихофітії сприйнятливі тварини усіх вікових груп, однак більш чутливим є молодняк, в якого захворювання має більш тяжкий перебіг. Молодняк великої рогатої худоби до 2-х років і тварини з тонкою шкірою або ушкодженими ділянками більш чутливі до зараження. Спостерігається особливо підвищена чутливість до захворювання на трихофітію високопродуктивної, породистої худоби.

Трихофітія реєструється у будь-яку пору року, однак здебільшого в зимово-

весняний (стійловий) період, особливо за незбалансованої і неповноцінної годівлі. У стаціонарно-неблагополучних господарствах масове захворювання тварин можуть спостерігати і в осінній період, у разі розміщення тварин у недостатньо знезаражених приміщеннях. Рідше хвороба спостерігається в пасовищний період (як продовження виниклої взимку хвороби). Несвоєчасне виявлення хвороби, запізніле й неправильне лікування, спільне утримання хворих і здорових тварин, невиконання профілактичних заходів може призвести до створення стійкого стаціонарного вогнища. Трихофітія перебігає у вигляді спорадичних випадків або ензоотичних спалахів. У хворих тварин знижується продуктивність, вони відстають у розвитку й рості, а за значного ураження шкіри з ускладненнями секундарною мікрофлорою – навіть гинуть.

Інфекції в людини здебільшого виникають після прямого контакту з тваринами, які латентно або явно інфіковані *Trichophyton spp.* (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Патогенез. Після проникнення в шкіру спори проростають, грибок швидко розмножується в роговому шарі епідермісу (розпушує його) й волосяних фолікулах, спричинюючи запальні реакції шкіри (серозне запалення), порушення живлення волосу. У зв'язку з тим, що корені волосу в цьому разі здебільшого не руйнуються, на їх місці росте новий волос. У тих випадках, коли грибки проникають у глибину шкіри й руйнують волосяні цибулини, в місцях ураження утворюються облісілі осередки. Запалення шкіри переважно супроводжується незначним випотіванням ексудату, утворенням невеликих вузликів і міхурців з наступним утворенням кірочок та їх лущенням. Іноді грибки проникають у глибину шкіри через роговий шар у піхву волосяного фолікула і зумовлюють утворення струпоподібних кірок, просякнутих клейким випотом, які щільно прилягають до шкіри.

Можливе поширення збудника в організмі лімфогенним і гематогенним шляхом, утворення дисемінованих мікотичних процесів у легенях, печінці, селезінці та інших органах, порушення обмінних процесів, що призводить до виснаження і навіть загибелі тварин.

Трихофітія впливає на загальний стан хворих тварин: в їхньому організмі утворюються антитіла, розвивається алергічний стан і відносний імунітет (можлива реінфекція).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період в людей становить 2–4 тижні. Здебільшого уражаються відкриті частини тіла (обличчя, шия, підборіддя, кінцівки тощо). Залежно від місця локалізації грибової інфекції виділяють: – трихофітію волосистої частини голови; – трихофітію стоп; – трихофітію кистей; – трихофітію бороди; – трихофітію тулуба; – пахову трихофітію; – трихофітію нігтів. Характерною ознакою за трихофітії гладкої шкіри є поява чітко окреслених плям червоного кольору, для яких характерне лущення. Вони зазвичай злегка підіймаються над шкірою, утворюючи кільцеподібний малюнок. У центрі плями шкіра має світліший колір. Також характерною особливістю є поява свербіжу. Може розвинутиися також інфільтративно-нагнійна форма трихофітії. У цьому разі характерне утворення вогнищ запалення, які мають вигляд чітко обмежених вузлів синюшно-червоного кольору. Вони мають горбисту поверхню, яка вкрита ерозіями. Якщо уражені нігті, то симптомом цієї хвороби є зміна кольору

нігтьових пластинок. В разі трихофітії волосистої частини голови в ділянці ураження волосся рідшає. Воно починає обламуватися біля кореня, на рівні 2–3 мм над шкірою голови. У результаті виникають осередки alopecії.

Глибока форма трихофітії – *Tinea barbae*, це глибокий абсцедуючий фолікуліт волосся бороди, спричинений *T. verrucosum* та зоофільними *T. interdigitale*. Захворювання починається з кількох поодиноких гнійних вогнищ, з яких інфекція поширюється через гоління. Спочатку поверхнева з почервонінням, лущенням і пустулами, інфекція швидко проникає у волосяні фолікули, де виникають м'які, інфільтровані, фурункулоподібні вузлики з фолікулярними пустулами на їх поверхні. Найбільш важка форма з гарячкою та генералізованими симптомами виникає внаслідок злиття шкірно-підшкірного конфіюенту, абсцедуючих, секретуючих і болючих пухлиноподібних інфільтратів у поєднанні з регіонарним лімфаденітом. Епіляція волосся на бороді з діагностичною й лікувальною метою в цьому разі безболісна.

Поверхнева форма трихофітії починається з обмеженого фолікуліту й утворення плямистих уражень. За наявності ексудації та утворення кірок і лусочок картина може нагадувати імпетиго.

В разі ураження шкіри людини збудником мишачого фавусу *T. mentagrophytes* утворюються типові вогнища трихофітії з характерним запахом мишачої сечі. На них не видно “щитків”, типових для фавуса, але спостерігаються численні пустули або менші фолікулярні абсцеси з жовтуватими лусочками та скоринками. Інфіковані ділянки демонструють більш чітке розмежування, ніж у разі інфікування іншими зоонозними видами *Trichophyton spp.*

У тварин симптоми трихофітії поширюються від поверхневих, злегка лускатих, безволосих ділянок до глибоких гранулематозних, іноді гнійних запальних вогнищ. Крім шкіри, може бути уражена шерсть і навіть кігті або копита. У мисливських собак місцем ураження є голова (ніс, вуха та очі). У великої рогатої худоби спостерігається характерна трихофітія (подібна до стригучого лишая, німецькою мовою: *Teigmaul, Glatzfiechte*) з круглими безволосими плямами зі струпами (діаметром від 2 до 10 см), також переважно на голові. Характерними захворюваннями також є фавус мишей із сильним утворенням щитків, спричинений *T. mentagrophytes*, і фавус курей з щитками на гребінці, спричинений *T. gallinarum*.

Інкубаційний період у тварин триває 6–30 діб. Перебіг хвороби завжди *хронічний*. У великої рогатої худоби уражується шкіра в ділянці голови, шиї, основи вух, рідше – на бічній поверхні грудної стінки, спині, стегнах, хвості. Розрізняють поверхневу (плямисту), глибоку (фолікулярну) і атипову (стерту) форми хвороби. Поверхнева форма спостерігається у дорослої худоби і характеризується утворенням на шкірі дрібних, завбільшки з горошину вузликів, на місці яких згодом виникають різко обмежені круглі плями, що поступово збільшуються, вкриваються жовто-сірими азбестовими кірками завтовшки від 2 мм до 1 см і перетворюються в струпи. Волосся на уражених ділянках втрачає блиск, стає сухим, легко обламується. Через 1–2 міс. кірки й струпи відпадають, відкриваючи оголені безволосі ділянки шкіри, які з часом заростають волоссям. У разі несвоєчасно проведеного лікування поряд зі старими плямами, а також на інших ділянках тіла з'являються нові осередки ураження. Шкіра на окремих ділянках значно потовщується, набуває складчастості.

Спостерігається свербіж, іноді дуже сильний. Для *глибокої* форми хвороби характерні різко виражені запальні явища різних ділянок шкіри, які часто зливаються, поширюються, охоплюють значні поверхні. Спостерігаються гнійний фолікуліт, абсцеси, формування товстих кірок із засохлого гною, сильний свербіж. Загоювання таких вогнищ триває до 2 міс. і більше, нерідко закінчується утворенням рубців. Хворі телята худнуть, значно відстають у розвитку. Часто такий процес ускладнюється секундарною мікрофлорою. *Атипова* форма проявляється утворенням на шкірі голови та інших ділянках тіла характерних трихофітійних вогнищ округлої форми без ознак запалення. Після злуццювання кірочок оголюється гладенька поверхня шкіри, на якій упродовж 7–14 діб виростає волосся. У телят-молочників шкіра часто уражується в ділянці губ і лицьової частини голови. Внаслідок утворення товстих кірочок морда здається вимазаною тістом (“тісова морда”). Спостерігається болючість ураженої шкіри, свербіж. Телята повільно ростуть, худнуть, у разі відсутності лікування – навіть гинуть.

У *коней* шкіра уражується переважно в ділянці голови, шії, боків, спини, крупа, навколо хвоста, іноді – кінцівок і черева. Як і у великої рогатої худоби, спостерігаються три форми хвороби, що супроводжуються сильним свербіжем. *Поверхнева* форма хвороби характеризується ураженням волосу, воно втрачає блиск, скуповджується, поступово обламується й відпадає разом із кірочками. Ділянки шкіри позбавлені волосу, мають округлу або овальну форму, вкриті сіруватими лусочками, часто зливаються, утворюючи плями діаметром від 1 до 5 см, на яких з'являються ледь помітні міхурці, потім струпи, а згодом на їх місці утворюються пухкі азбестоподібні кірки. Невдовзі уражені ділянки звільняються від кірок, у центрі плям з'являється новий волос темнішого кольору. *Глибока* форма хвороби супроводжується розвитком гострого запалення шкіри, утворенням фолікулів, абсцесів. У разі надавлювання на вогнище ураження через отвори волосяних сумок просочується гній. Процес захоплює не лише волосяні сумки, але й основу шкіри, шкірні залози і підшкірні шари. Уражені ділянки можуть зливатися, поширюватися на нижню частину черева й кінцівок. *Атипова* форма хвороби – найбільш доброякісна. У ділянці крупа й голови відмічаються невеликі потертості шкіри, садна, облісіння. У коней виділяють ще *везикулярну* форму перебігу, за якої виявляють дрібні пухирці в ділянці стегон, промежини і на препуції. Пухирці розкриваються, швидко підсихають і на їхньому місці утворюються дрібні лусочки. Хвороба супроводжується свербіжем.

В *овець* трихофітія спостерігається здебільшого до 2-річного віку. Залежно від тяжкості патологічного процесу розрізняють поверхневу, глибоку і стерту (атинову) форми прояву хвороби. *Поверхнева* форма трихофітії реєструється переважно в період зимівлі овець в умовах антисанітарного утримання, незадовільного догляду та годівлі. У тварин виникають значні вогнища ураження із захопленням голови, шії, грудей, лопаток, спини й основи хвоста. Шерсть скуповджена, тьмяного кольору. Кірочки з волосом цупко утримуються на потовщеній, місцями гнійно розм'якшеній поверхні, яка кровоточить. На малошерстих ділянках місця ураження червоніють, з'являються округлі, такі що злуццюються, цятки. Поверхнева форма з розвитком процесу переважно переходить у глибоку. *Глибока* фолікулярна форма виявляється, головним чином, біля основи вушних раковин, в ділянці лобних кісток, кінчика носа, повік,

надочної ямки, потилиці, основи хвоста, вінчика і путового суглоба, нечасто на шії та лопатках. Починається вона з утворення дрібних твердих горбиків, які потім укриваються темно-сіруватими кірками; останні важко знімаються, в цьому разі оголюється ерозивна болюча шкіра. На довгошерстих ділянках шкіри волос склеюється в пучки значною кількістю ексудату, який виділяється. В окремих тварин болючий процес у ділянці повік і вушної раковини перебігає за типом тонкопластинчастого злущування на поверхні вогнищ із поріділим волосом. Кірочки з волосом міцно утримуються на потовщеній, мокнучій, місцями гнійно розм'якшеній, кровоточивій поверхні шкіри. В ягнят ураження спостерігаються в ділянці голови й окружності ротової порожнини, що утруднює приймання їжі. *Стерта* форма трапляється влітку і характеризується появою на шкірі малопомітних вогнищ округлої, довгастої або трикутничкової форми з незначним злущуванням. Уражуються губи, зовнішня поверхня вушних раковин, ніс, рот і очі. Запальний процес здебільшого відсутній.

Свині хворіють рідко. Перебіг хвороби доброякісний, характеризується утворенням на шкірі голови, грудей, спини, черева нечисленних червоних округлих плям, вкритих сухими, тонкими коричневими кірочками. Свербежу не буває. Хвороба часто закінчується самовидужанням.

У *собак і котів* клінічні ознаки хвороби дуже подібні. Уражується шкіра голови, шії, біля основи хвоста й на кінцівках. Плями спочатку невеликі, округлі, поступово збільшуються, охоплюючи значні ділянки шкіри, вкриваючи її товстими щільними кірками. Волос стає ламким, легко висмикується й випадає, оголюючи щільні уражені осередки червоно-брунатного або сіруватого кольору. Внаслідок розчісування шкіра оголюється, стає болючою, втрачає еластичність. Іноді захворювання собак на трихофітію супроводжується утворенням на щоках округлих болючих осередків, які виступають над облісіними ділянками шкіри. У собак іноді виявляють випадки комбінованого перебігу трихофітозу й кандидозу, а у такс – ще й випадки аспергільозу.

За трихофітії *кролів* на шкірі повік, носа, губах, вухах і кінцівках, а згодом і по всьому тілу з'являються різної величини округлі плями різного розміру, які підвищуються над поверхнею шкіри і вкриті сірувато-білими або сірувато-попелястими лусочками й кірочками. У разі натискання на кірочки з них інколи виступає гнійний ексудат, який підсихає у вигляді струпів. Під час їх зняття видно оголену гіперемійовану шкіру. Інколи у кролів добре виражений свербіж. Уражені ділянки локалізуються здебільшого на вухах. Внаслідок затяжного процесу лишайні плями зливаються й поширюються майже по всьому тілі. Хворі кроленята, як правило, худнуть, відстають у рості та розвитку. Ураження за трихофітії кролів переважно локалізуються на носі, вушних раковинах і навколо заднього проходу. В окремих тварин вони можуть бути розсіяні по всьому тулубу. У вогнищах уражень виявляють порідіння шерсті, появу зламаного волосу, лущиння за відсутністю запалення шкіри.

В неблагополучному з трихофітії кролів господарстві найтяжче хворіють новонароджені. Перші ознаки мікозу в кроленят з'являються на 5–7-й, а інколи навіть на 3-й день життя. Здебільшого уражається шкіра носа, навколо рота та черева. Мікотичні вогнища неправильної форми часто вкриті товстими тістоподібними нашаруваннями світло-сірого або жовтуватого кольору, після

видалення яких відкривається ерозивна поверхня червоного кольору, з якої виділяється кров. У разі ураження шкіри навколо рота у кроленят погіршується процес смоктання та прийом корму. Більшість кроленят, які уражуються до 15-денного віку, гинуть.

Трихофітію лабораторних тварин (*миші, щурі, хом'яки, морські свинки*) спричиняє *T. mentagrophytes*. Дрібні вогнища уражень здебільшого локалізуються на морді, лапах, спині, навколо хвоста. Часто перебіг трихофітії у цих видів тварин легкий (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Трихофітія у тварин також може бути прихованою інфекцією; клінічний прояв захворювання переважно реєструється у молодняку. Імуносупресивне лікування (наприклад, глюкокортикоїди) та основні ендокринні розлади (наприклад, хвороба Кушинга) можуть сприяти виникненню явного захворювання або призвести до загострень (Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Клінічні симптоми у людей дозволяють поставити лише попередній діагноз. Мікроскопічне дослідження волосся, скоринок або лусочок після обробки 10–20% КОН показує грибкові елементи, але їх присутність не дозволяє визначити рід, адже для цього необхідний посів на декстрозний агар Сабуро з антибіотиками. Видова діагностика за морфологією макроконідій займає кілька тижнів; молекулярні методи скорочують цей інтервал.

Діагноз на дерматомікози у тварин встановлюють комплексно, враховують клінічну картину хвороби, епізоотологічні особливості перебігу хвороби, однак кінцевий діагноз ставлять за результатами лабораторного дослідження відібраного матеріалу.

Для підтвердження діагнозу в лабораторію ветеринарної медицини надсилають зскрібки шкіри й волосся з периферійної частини свіжого, не обробленого лікувальними препаратами, вогнища. Проводять мікроскопію (її можна провести безпосередньо в господарстві), висіви на живильні середовища (виключно спеціальні).

Для проведення мікроскопії волосинки, лусочки, шкірочки поміщають на предметне скельце або в бактеріологічну чашку, заливають 10–20% розчином їдкого натру і ставлять на 20–30 хв у термостат, або злегка підігрівають над полум'ям спиртівки. Оброблений таким чином матеріал поміщають у 50% водний розчин гліцерину, накривають покривним склом і проглядають під мікроскопом. У позитивних випадках виявляють характерні нитки міцелію й спори.

Для отримання культури збудника трихофітії шматочки лусочок висівають на агар Сабуро з пеніциліном та стрептоміцином (50 ОД/см³ і 100 ОД/см³ середовища). Ріст гриба, у позитивних випадках, спостерігається через 4 доби у вигляді білого рідкого пухнастого міцелію.

Для дослідження морфологічних особливостей культури висівають на сусло-агар, на якому спостерігається ріст білого густоборошнистого міцелію (*Trichophyton gypsum*). Алейрії – численні, кулясті, овальні, лимоноподібні та інколи зібрані у вигляді грона; зустрічаються клітини у 2 рази більші за мікроконідії. Макроконідії – веретеноподібні, з 2–4-ма перетинками, у деяких кінці загострені; спостерігають різну кількість хламідоспор.

Індикацію збудника в патологічному матеріалі можна здійснювати із застосуванням реакції імуофлуоресценції. За ефективністю цей метод може порівнюватися з культуральним дослідженням. Установлена можливість ретроспективної діагностики трихофітії і мікроспорії із застосуванням РНГА та *ELISA*.

За кордоном з успіхом використовується середовище для швидкої ідентифікації дерматофітів – *Dermatophyte Test Medium (DTM)*. За їх допомоги діагностують 30–50% хворих тварин, які з різних причин дали негативний результат під час застосування лампи Вуда. За наявності в досліджуваній пробі дерматофітів середовище жовтого кольору змінює колір до червоного в термін, вказаний у методиці. Особливість цього експрес-методу полягає в тому, що дерматофіти в першу чергу вживають протеїни, які присутні в середовищі, що спричинює лужність середовища й зміну кольору індикатора водневих іонів. Водночас усі присутні в досліджуваній пробі сапрофіти спочатку використовують вуглеводи, а не протеїни, не впливаючи на *pH* середовища. Після вживання вуглеводів сапрофіти починають використовувати протеїни, але до цього часу тест уже вважається закінченим. Крім того, селективні антибіотики, які додаються у середовище, інгібують ріст непатогенних сапрофітів і бактерій.

Під час вивчення біологічних особливостей трихофітонів вивчають патогенність останніх для морських свинок. У позитивних випадках у разі нанесення суспензії грибних елементів, на місці введення виникає сильна гіперемія, утворення лусочок і кірочок, з-під яких виділяється гнійний ексудат (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Отже, у тварин для підтвердження діагнозу, також необхідне виділення культури збудника, за винятком типових симптомів трихофітії великої рогатої худоби або фавусу мишей/курей (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Залежно від симптомів слід диференціювати інфекції *Microsporum spp.* або *Epidermophyton* від мігруючої еритеми, псоріаза, лишая, себореїної екземи, алергічної контактної екземи та кандидозу.

У випадках підозри на *tinea barbae* потрібно виключати бактеріальний фолікуліт, кандидозний фолікуліт, актиномікоз і туберкульоз шкіри.

У тварин трихофітію потрібно диференціювати від мікроспорії, паршиї, корости, екземи та дерматитів неінфекційної етіології – на підставі клінічних ознак, епізоотологічних даних та результатів лабораторного дослідження.

Під час діагностики прихованих і атипичних форм мікроспорії, а також з метою диференційної діагностики використовують метод люмінесцентного аналізу. Досліджують матеріал або тварин у затемненому приміщенні під переносною ртутно-кварцовою лампою ПРК-2, ПРК-4 із фільтром Вуда. Волос, уражений грибами *Microsporum*, під впливом ультрафіолетових променів дає смарагдово-зелене свічення, а за фавусу таке зелене свічення відсутнє. Крім того, враховують, що за мікроспорії не буває свербежу, шкіра на уражених ділянках гладенька, плями мають неправильну форму, волос обламується на деякій відстані від шкіри. Під час мікроскопічного дослідження всередині волосу виявляється лише міцелій грибка, а дрібні спори розміщуються мозаїчно у вигляді чохла назовні волосу, біля його основи.

За *парші* уражений волос розміщується групами серед здорового волосу і не обламується, а випадає. Кірочки мають характерний вигляд “блюдечка” або “щитка” із заглибленням у центрі. *Короста* супроводжується сильним свербіжем, відсутні характерні для трихофітії обмежені округлі плями, під мікроскопом виявляють коростяних кліщів. За *екземи* й *дерматитів* відсутні обмежені плями, волос не обламується, результати мікологічних досліджень негативні (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Успішне лікування повинне ґрунтуватися на точному діагнозі. Препаратом вибору для лікування людей є тербінафін (ламізил); альтернативою є ітраконазол (споранокс). Для місцевої терапії неускладнених інфекцій або як допоміжний засіб до системної терапії додають тербінафіновий крем, який застосовують 2 рази на добу протягом 2–3 тижнів. Якщо інфекція поширена або якщо місцеве лікування виявилось неефективним застосовують тербінафін 1×250 мг/добу перорально; дітям 5 мг/кг/добу протягом 4 тижнів; або ітраконазол 1×100 мг/добу п.о. протягом 2–4 тижнів; або флуконазол (дифлюкан) 1×50 мг/добу п.о. від 2 до 7 тижнів. Якщо свербіж стає дратівливим розглядають можливість застосування антигістамінних засобів або глюкокортикоїдів (Bauerfeind R. et al., 2015).

Протигрибкові креми та гелі представлені лікарськими засобами на основі клотримазолу, міконазолу (дезенекс), толнафтату (тинактин), кетоназолу, оксиконазолу. Якщо протягом двох тижнів не відбувається поліпшення і симптоми не зменшуються, то зазвичай додатково призначаються пероральні препарати, а також пероральні антимікотичні засоби (за великої площі ураження або ураження волосистої частини голови). Пероральні антимікотичні препарати представлені флуконазолом, ітраконазолом, гризеофульвіном, тербінафіном тощо. За ураження волосистої частини голови можуть застосовуватися спеціальні шампуні з антимікотичними засобами. У легких випадках пацієнту потрібно кілька тижнів лікування для того, щоб позбутися трихофітії. У важчих ситуаціях може знадобитися 6–12 тижнів лікування.

Усіх хворих на трихофітію тварин ізолюють і лікують вакцинами, які вводять внутрішньом'язово, дворазово, з інтервалом 10–14 діб у дозах: ліюфілізовану вакцину ЛТФ-130 для профілактики й лікування великої рогатої худоби від трихофітії. Коням застосовують вакцину еквідерм (асоційована жива суха вакцина) проти трихофітії та мікроспорії коней. До складу вакцини включені антигени *Tr. equinum* та *M. canis*. Вид *Tr. mentagrophytes* часто зустрічається в коней, але як було показано розробниками препарату в досліджах із перехресного зараження та в імунологічних реакціях (РА, РЗК тощо), ці два види грибів дають 100% імунологічний перехрест і тому відсутня необхідність включення цього антигену до складу вакцини.

Вакцину “Ментавак” для профілактики та лікування трихофітії хутрових звірів і кролів вводять з інтервалом 7–10 діб, цуценят лисиць і песців віком від 1 до 4 міс. – 2 см^3 , молодняку віком понад 4 міс. і дорослим тваринам – 3 см^3 . Кролям вакцину “Ментавак” вводять у дозі 1 см^3 для лікування всіх вікових груп. Тваринам зі значними ураженнями через 10 діб після другої ін'єкції вакцину вводять утретє в ідентичних лікувальних дозах. Лікувальний ефект після введення вакцин настає через 15–30 діб після другої ін'єкції і виявляється стоншенням та відторгненням

трихофітійних кірок. Для прискорення відторгнення кірок уражені ділянки змазують вазеліном або риба'чим жиром.

Для лікування й профілактики трихофітії та мікроспорії котів, собак, хутрових звірів і кролів використовують вакцини "Вакдерм" (котам від 3- до 6-місячного віку – 0,5 см³, старшим 6-місячного віку – 1,0; собакам вагою менше 5 кг – 0,5, більше 5 кг – 1,0; кролям до 50-денного віку – 0,5, старшим 50-денного віку – 1,0; хутровим звірам із 30- до 50-денного віку – 0,5, старшим 50-денного віку – 1,0 см³). Вакцина "Вакдерм F" призначена для профілактики й лікування трихофітії та мікроспорії котів (котенят від 1- до 3-місячного віку – 0,5 см³, старшим 3-місячного віку – 1,0 см³). Вакцина "Мікродерм" так само призначена для лікування та профілактики мікроспорії та трихофітії (профілактичні дози котам у віці від 1,5- до 6-місячного віку – 0,3–0,5 см³, старшим 6-місячного віку – 1,0; собакам у віці від 1,5- до 6-місячного віку – 0,5, старшим 6-місячного віку та собакам, із масою тіла більше 20 кг – 1,0; кролям віком від 1,5- до 3-місячного віку – 0,5, старшим 3-місячного віку – 1,0; цуценят лисиць і песців 1–4-місячного віку – 0,5, молодняку старше 4-місячного віку і дорослим – 1,0; нутріям з 2-місячного віку – 0,5 см³; лікувальні дози вакцини становлять подвійну дозу профілактичної).

Вакцину "Вермет" застосовують для специфічної профілактики й лікування трихофітії тварин, що викликається наступними варіантами грибків: *Trichophyton verrucosum*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton verrucosum* (вар. *anthotrophicum*), *T. equinum*; *Trichophyton sarkisovi*. Вакцину з профілактичною й лікувальною метою вводять внутрішньом'язово в ділянці крижів тварини з дотриманням правил асептики, дворазово з інтервалом 7–14 днів.

За трихофітії у тварин спостерігають пригнічення клітинного й гуморального імунітету, тому у разі лікування вакцинами бажано застосовувати імуномодулюючі препарати (апістимулін-А тощо).

У країнах Європи для профілактики й лікування трихофітії застосовують вакцини LTF130, "Пермавакс-трихо/N" (Bredahl L., Andersen H., 1998; Holubek R., 2000).

Крім специфічного лікування дерматомікози тварин лікують із застосуванням численних хімічних речовин. Зокрема, рекомендується змащувати уражені ділянки, охоплюючи і прилеглу здорову шкіру, 10% розчином саліцилової кислоти на 5% спиртовому розчині йоду, 20% розчином мідного купоросу на нашатирному спирті; застосовують такі фунгіцидні препарати: РОСК, "Зооміколь", СК-9, мазь "Ям", "Юглон", похідні азолів (аміказол, клотримазолова мазь тощо), ламізил, октицил, мікосептин, похідні морфоліну (аморолфін тощо), цинкундан, нітрофунгін, ундецин, мікозолон, 0,25% розчин трихотетину на риба'чому жирі або вазеліновому маслі. Обробку повторюють до повного одужання тварини. В середину можна застосовувати нові системні антимікотичні засоби – орунгал, ламізил. Для перорального застосування використовують нізорал (кетоконазол) і йодовмісний препарат "Монклавіт-1", який має високу фунгіцидну дію. Ефективним є також просочування уражених ділянок 3–5% розчином однохлористого йоду з наступним промиванням теплою водою з милом для видалення кірочок із повторним змащуванням шкіри 10% розчином однохлористого йоду. У шкіру в місцях уражень рекомендують втирати

25% розчин хлорного вапна, а згодом порошок суперфосфату, що сприяє виділенню атомарного хлору, який знищує спори грибка.

Під час лікування коней протигрибковими препаратами (“Юглон”, “РОСК”, однохлористий йод тощо) спостерігають сильну подразнювальну дію на шкіру, і навіть опіки. У разі застосування цих препаратів з’являються набряки, які в 3–4 рази перевищують розміри ділянки шкіри, куди їх утирали. Особливо чутливі коні з тонкою й ніжною шкірою – верхових і рисистих порід. Добрий лікувальний ефект дає мазь Ваганова (лізолу – 30 г, дьогтю березового – 50, фракції АСД-3 – 100, вазеліну – 800 г) та мазь з антибіотика ніфіміцину. Після 2–3-разового застосування з інтервалом 3 доби коні одужують протягом 10–15 днів.

Дрібним тваринам із кормом, перорально, призначають антибіотик гризеофульвін у дозі 40 мг/кг маси тіла на добу протягом 30–50 днів. Для лікування кролів гризеофульвін задавали з кормом із розрахунку 20 мг на 1 кг маси протягом 30 днів (застосовують два курси по 15 днів із 5–7-денною перервою, під час якої тварин необхідно пересадити в чисте, продезінфіковане приміщення, а те, що вивільнилося, механічно очистити та провести в ньому ретельну дезінфекцію). Слід мати на увазі, що застосування гризеофульвіну несумісне з вакцинотерапією, тому що антибіотик убиває живі клітини гриба, які є у складі вакцини (Korniienko L.Ie. et al., 2009).

Профілактика захворювання в людей включає: – щоденну зміну шкарпеток та спідньої білизни – носіння капців для душі в громадських душових і роздягальнях – ретельне витирання шкіри після купання; – відмова від використання рушників, мочалок, одягу, гребінців та інших предметів особистої гігієни разом з іншими людьми; – прання одягу, простиралл, рушників в гарячій воді з мийними засобами; – ретельне миття рук після контакту з тваринами; – своєчасне лікування тварин, в яких є ознаки або підозра на трихофітію; – підтримання імунної системи організму на належному рівні.

Загальна профілактика дерматомікозів тварин полягає в дотриманні ветеринарно-санітарних правил, створенні відповідних умов утримання тварин, забезпеченні їх повноцінними кормами, проведенні регулярної дезінфекції, дератизації (по всій території, в коморах, підсобних приміщеннях і гноєсховищах), витримуванні в 30-денному профілактичному карантині всіх новоприбулих із подальшим дослідженням їх на інфекційні хвороби.

Кролівницька ферма повинна працювати на кшталт підприємства закритого типу із санпропускником, діючою параформаліновою камерою для дезінфекції спецодягу, дрібного реманенту і гніздових ящиків, обов’язковою зміною робочими верхнього одягу й взуття. Водночас із загальною профілактикою проводять і специфічну. У благополучних господарствах та господарствах загрозової зони кролів імунізують, починаючи з 45-денного віку, а за надходження племінного молодняку із-за кордону для племінних цілей – незалежно від віку. Під час проведення профілактичних заходів у господарствах обов’язково вакцинують тварин, які утримуються в приватних господарствах населення, яке проживає у цій місцевості. Важливим моментом профілактики трихофітії і мікроспорії є використання дерев’яної стружки для підстилки. Ні в жодному разі не можна застосовувати тирсу. На території ферми потрібно постійно знищувати мишоподібних гризунів, собак і котів.

У неблагополучних і загрозованих щодо трихофітії великої рогатої худоби господарствах увесь новонароджений молодняк щеплюють з місячного віку; увесь молодняк, завезений з інших господарств, і все поголів'я великої рогатої худоби, що надходить із-за кордону, вакцинують незалежно від віку. Обов'язково вакцинують тварин, що належать населенню, яке проживає на цій території.

У разі встановлення діагнозу на трихофітію сільськогосподарських тварин господарство оголошують неблагополучним щодо трихофітії, у ньому запроваджують *обмеження*, за яких забороняється введення в господарство та виведення з нього тварин, за винятком тих, що призначені для забою. Не дозволяється перегрупування тварин усередині господарства; уведення здорових тварин у приміщення, де раніше утримували хворих тварин, до остаточного очищення, санітарного ремонту та дезінфекції. Усіх сприйнятливих тварин один раз на 10 діб піддають клінічному огляду. Хворих і підозрюваних щодо захворювання тварин негайно ізолюють і лікують, здорових тварин вакцинують. Підстилку, залишки корму та гній від хворих тварин спалюють. У разі вимушеного забою щеплених тварин, м'ясо використовують на загальних підставах. Молоко від щеплених корів уживають без обмежень. Гній, видалений з приміщень, де знаходились хворі тварини, піддають біотермічному знезараженню, після чого використовують як добриво. У господарстві проводять комплекс заходів щодо поліпшення догляду й збалансованості раціону. Усю роботу на фермі проводять із дотриманням заходів особистої профілактики. Для дезінфекції приміщень використовують лужний розчин формальдегіду з розрахунку 1 л на 1 м². Готують розчин наступним чином: в 50 л води розчиняють 1 кг їдкого натрію, додають 5,5 л формальдегіду і доливають до 100 л водою. У разі підтвердження діагнозу на трихофітію слід повідомити медичний персонал і ознайомити людей про небезпеку цього захворювання.

У неблагополучному з трихофітії кролівницькому господарстві через кожні 10 діб клінічно оглядають усіх тварин господарства. Хворих і підозрілих у захворюванні ізолюють та лікують вакциною "Ментавак" і мазями. Спочатку спалюють вогнем паяльної лампи або газового пальника кролячий пух, що зібрався на клітках або всередині них. Потім усі приміщення очищають і промивають водою під тиском 25–30 Атм. Для знищення спор і вегетативних форм збудника інфекції застосовують аерозоль формаліну, яким заповнюють герметично закритий крільчатник із розрахунку 25–30 мг на 1 м³ приміщення. Після виділення хворих кролів приміщення (шед, клітку) дезінфікують 3% розчином формальдегіду з додаванням 1% їдкого натру, 2% розчином формальдегіду з додаванням 1% розчину лугу і 3% розчину креоліну, 12% розчином феноляту натрію з додаванням 1% розчину лугу.

Для дезінфекції тваринницьких приміщень використовують лужний розчин формаліну, що містить 5% формальдегіду і 1% їдкого натру; гарячий 10% розчин сірчано-карболової суміші з дворазовим нанесенням розчину з годинним інтервалом; гарячу формалін-гасову емульсію, що складається з 10 частин формаліну, 10 частин гасу, 5 частин креоліну та 75 частин води. Для остаточної дезінфекції використовують лужний розчин формальдегіду (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

ДЕРМАТОФІТОЗИ, СПРИЧИНЕНІ *MICROSPORUM SPP.*

Мікроспорія (*Microsporia*, мікроспороз) – хронічна висококонтагіозна зоонозна грибова хвороба котів, собак, хутрових звірів та коней, що характеризується вогнищевим поверхневим запаленням шкіри (іноді її похідних) та обламанням на її уражених ділянках волосу.

Microsporum spp. спричиняють інфекційні дерматофітози тварин і людини. Відомі дві клінічні форми: *tinea capitis* і *tinea corporis*.

Етіологія. Нині відомі 16 зоофільних видів *Microsporum* (табл. 14).

Таблиця 14 – Зоофільні види *Trichophyton* та *Microsporum*.

Вид гриба	Сприйнятливі тварини
<i>Microsporum canis</i>	Коти, собаки, свині, коні, ВРХ, вівці, кози, кролі, хом'яки, щури, зоопаркові тварини (переважно мавпи, тигри, ягуари, рисі)
<i>Microsporum nanum</i>	Свині, кролі
<i>Microsporum gallinae</i>	Курчата, качки, інша птиця
<i>Microsporum distortum</i>	Мавпи, собаки, кролі, морські свинки, щури
<i>Microsporum pesicolor</i>	Полівки
<i>Microsporum racemosum</i>	Щури
<i>Microsporum equinum</i>	Коні
<i>Microsporum amazonicum</i>	Щури
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> (раніше <i>T. mentagrophytes</i> var. <i>quinckeanum</i>)	Миші, морські свинки, щури, кролі, собаки, коти, коні, ВРХ, вівці, свині, зоопаркові тварини (переважно мавпи)
<i>Trichophyton interdigitale</i> (раніше <i>T. mentagrophytes</i> переважно var. <i>granulosum</i>)	Миші, золотисті хом'яки, морські свинки, шиншили, щури, кролі, собаки, коти, коні, ВРХ, вівці, свині, зоопаркові тварини (переважно мавпи)
<i>Trichophyton erinacei</i>	Їжаки
<i>Trichophyton equinum</i>	Коні
<i>Trichophyton gallinae</i>	Курчата
<i>Trichophyton simii</i>	Примати, м'ясоїдні, птиця
<i>Trichophyton verrucosum</i>	ВРХ, інші види жуйних
<i>Arthroderma benhamiae</i> (телеоморф від <i>Trichophyton sp.</i>)	Морські свинки, коти
<i>A. vanbreuseghemii</i> (телеоморф від <i>Trichophyton interdigitale</i> , зоофільний)	Коти, собаки

У патологічному матеріалі гриби роду *Microsporum* знаходяться всередині ураженої волосини у вигляді септованого міцелію та округлих одноклітинних спор, здатних різко заломлювати світло, мають діаметр 2–4,4 мкм, розміщуються хаотично-мозаїчно як усередині волосу, так і у вигляді чохла біля основи

зовнішнього боку волосу. Мікроспори утворюють товстостінні або тонкостінні макроконідії, які складаються з 8–15 (*M. canis*) або 4–6 (*M. gypseum*) клітин. Їх колонії пофарбовані в жовто-оранжевий колір.

Грибки легко культивуються в лабораторних умовах на глюкозовому агарі Сабура та сусло-агарі за 26–28°C.

Ріст *M. equinum* спостерігається на 6–7-му добу після посіву у вигляді складчастих, сірувато-жовтих колоній, які щільно прилягають до середовища і вкриті сіро-білим повітряним міцелієм. Під час мікроскопічного дослідження колоній виявляється гіллястий септований міцелій, поодинокі грушоподібні багатокамерні мікроконідії розміром 1–2х3–5 мкм. Макроконідії багатоклітинні, мають овальну або веретеноподібну форму з 2–3-ма перетинками, розміром 5–8х15–35 мкм. Хламідоспори інтеркалярні, рідше термінальні. *M. lanosum* на 3–5-ту добу після посіву формує округлі з концентричними колами сірувато-білі або жовті колонії з борошnistим центром, які стеляться пухким міцелієм. Під час мікроскопічного дослідження колоній виявляється гіллястий септований міцелій, а також мікроконідії розміром 1–3х1,5–5 мкм, які мають овально-грушоподібну форму. Макроконідії численні, веретеноподібної форми, ворсинчасті або із шипоподібною двоконтурною стінкою, багатокамерні, звужені з обох кінців, розміром 11–16х53–85 мкм. *Microsporum canis* – колонії гриба швидко ростуть, драгеподібні й пухкі, сіро-білі, нечасто – жовтувато-рожеві. Зрілі культури більш борошnistі, іноді з неглибокими складками. Зворотний бік колонії темно-коричневий. Міцелій – 2,5–3,5 мкм, рівний, іноді бамбукоподібний. Макроконідії – 40–90х7–12 мкм, складаються з 4–12 клітин. У зрілих культурах зустрічаються округлі хламідоспори розміром 8–12 мкм. Грушоподібні або округлі мікроспори розміром 3–6х2,6–3,5 мкм зустрічаються нечасто. *M. gypseum* утворює пласкі, згодом борошnistі колонії жовто-брунатного кольору, із невеликим заглибленням у центрі. Під час мікроскопічного дослідження колоній виявляється рівний септований ракетоподібний міцелій, а також мікроконідії грушоподібної форми або видовжені, розміром 3–5х2,5–3,5 мкм. Макроконідії багатокамерні, товстостінні, мають овальну або веретеноподібну форму. Уражений грибом волос флуоресціює, що пов'язано з продукуванням флуоресціюючого пігменту інтеридину. *M. nanum* утворює жовтуваті або темно-червоні, пухкі в центрі колонії. Під час мікроскопічного дослідження виявляється септований ракетоподібний міцелій, мікроконідії поодинокі, овальні або видовжені, розміром 4–5х1,5–2 мкм. Макроконідії рясні, грушоподібної або овальної форми, багатокамерні, розміром 12–20 х 4–14 мкм.

Збудники стійкі в довкіллі. В ураженому волосі зберігаються до 6–8 років, у ґрунті – до 140 днів, у гноївці та гної – до 3–8 міс., у воді – 6 міс. Ультрафіолетові промені діють на збудників згубно. Загроза спалахів у стаціонарно неблагополучних господарствах залишається протягом тривалого часу, оскільки встановлено, що спори дерматофітів на конструкціях приміщень можуть залишатися життєздатними протягом 6–9 років. Грибки витримують упродовж 30 хв і навіть довше дію 20% суспензії свіжогашеного вапна, 5% освітленого розчину хлорного вапна, 5% розчину креоліну. Вегетативні форми грибків руйнуються 1–3 % розчином формальдегіду протягом 15 хв, 5–8 % розчином лугів – 20–30 хв (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Інфікування люєю мікроспорією зустрічаються в усьому світі. Кішки та собаки є найважливішим джерелом інфікування для людини, оскільки >90% дерматофітозів котячого і >50% собачого походження спричиняються *M. canis*. Крім того, доведено передачу *M. nanum* від свиней, *M. persicolor* від полівок і *M. amazonicum* від щурів до людини.

До особливої групи ризику входять люди, які тісно контактують з тваринами, особливо діти.

Зараження людини відбувається під час безпосереднього контакту з явно хворими або латентно інфікованими тваринами. *Microsporum spp.* також може передаватися вошами, блохами, кліщами, а також опосередковано через фактори передачі (Bauerfeind R. et al., 2015).

На мікроспорію здебільшого хворіють коти, собаки, коні, хутрові звірі, кролі; нечасто – вівці, кози, свині, олені, мавпи, морські свинки, щури, миші, хижаки. Більш сприйнятливі до мікроспорії молоді тварини. Джерелом збудника інфекції є хворі тварини та носії, які виділяють збудник з ураженням волосом та шкірними лусочками після підсихання і контамінують (надовго) предмети навколишнього середовища. Особливо небезпечними в підтриманні епізоотичного вогнища є бездомні коти й собаки, а також гризуни, в яких установлене тривале носійство *M. gypseum*. Зараження відбувається в разі спільного утримання хворих тварин зі здоровими, а також через інфіковані корми, воду, підстилку, предмети догляду, одяг та взуття обслуговуючого персоналу. Собаки й коти інфікуються під час обнюхування, облизування та бійок.

Джерелом збудника *Microsporum canis* здебільшого є коти. Цей збудник добре адаптований до кішок, як до господаря, тому в них хвороба перебігає переважно в субклінічній формі. Перехворілі коти у 100% випадків є носіями збудника хвороби. Поряд із *M. canis* у собак і котів меншою мірою виявляють також *M. gypseum*. Хоча окремі автори пов'язують збільшення спалахів мікроспорії з певними сезонами року, все ж зростання показників захворюваності передусім пов'язане з можливістю контакту з іншими тваринами.

Вважають, що гриб *Microsporum canis* добре адаптований до котів як до господарів, тому часто хвороба в останніх перебігає безсимптомно. Від здорових тварин, які раніше не хворіли на мікроспорію, виділити збудник досить важко, в той час як рівень носійства у перехворілих котів досягає 100%. Особливо небезпечним джерелом збудника інфекції для людей є коти з субклінічною (латентною) формою мікроспорії. Також дерматофіти ізолюють зі здорової шкіри собак і котів.

Microsporum canis має значно більшу вірулентність ніж інші збудники мікроспорії, і саме цей збудник нині здебільшого виділяють від хворих коней.

Хвороба перебігає спорадично або у вигляді незначних епізоотій. У густонаселених міських районах мікроспорія може набувати значного поширення серед бездомних бродячих собак і котів, уражати велику кількість тварин, включаючи кімнатних, які заражаються під час прогулянок та тічки. Характерною особливістю мікроспорії є висока контагіозність, постійна циркуляція збудника в неблагополучних осередках серед бродячих собак і котів, тривале збереження збудників у довкіллі. Найбільша кількість хворих реєструється восени. Тривалість

хвороби – від 3-х до 10 тижнів (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Патогенез. Гриб уражує шкіру та її похідні, тобто зона паразитування обмежена тканинами, в яких є кератин.

Спори грибка потрапляють із зовнішнього середовища у волосяну лійку й на кутикулу волосу, де починають інтенсивно рости й розмножуватись і швидко проникають по волосяному стрижню вглиб фолікулу. Розмноження гриба у волосяному фолікулі супроводжується утворенням ендотоксинів і кератолітичних протеолітичних ферментів. Ферменти дозволяють грибу проникати по стрижню волосу до самого кореня, де він розвивається біля основи й обплітає як основу, так і прилеглу до нього частину волосу. Міцелій, що дозрів, розпадається на значну кількість спор. Ендотоксини спричинюють місцеве запалення, розмноження збудника в епідермальному шарі базальних клітин і випотівання серозної рідини, яка утворює випіт і засихає до кірочок. Крім того, продукти життєдіяльності гриба спричинюють набрякання і дегенераційні зміни клітин кореневої піхви, внаслідок чого порушується зв'язок стрижня волосу з волосяним мішечком. Живлення волосу припиняється, він стає крихким і відломлюється. Спори, які утворились з міцелію, що розпався, проникають у сусідні фолікули, і процес повторюється.

Кутикула і внутрішня волосяна піхва порушуються, поступово руйнується і кіркова речовина волосу й фолікулів, але процес не захоплює волосяної цибулини й ріст волосу не припиняється. Міцелій утворює міцні розгалуження і на епідермісі, часто проникає в глибокі шари шкіри. Розвиток процесу в глибоких шарах з одночасним гнійним запаленням волосяних сумок за умови ускладнення банальною мікрофлорою призводить до облісіння уражених ділянок. Згодом у запальний процес може втягуватись і нервовий апарат шкіри. Нервові волокна подразнюються й розпадаються. Подразнення шкіри ендотоксинами призводить до того, що тварини відчувають свербіж у місці ураження.

Вогнища ураження у коней численні, але кожен із них займає певну ділянку й не захоплює значної площі. Це пояснюється тим, що на межі ураженої ділянки зі здоровою шкірою утворюється товстий шар з епідермальних клітин, які перешкоджають подальшому розповсюдженню спор гриба. Однак у лошат може виникати й дисемінована форма за умови ослаблення організму та порушення трофіки нервової системи та обміну речовин (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Клінічні прояви. Повільний розвиток уражень *Microsporum* в людей ускладнює точне визначення інкубаційного періоду, оскільки він, ймовірно, триває від кількох днів до кількох тижнів. Залежно від локалізації можна виділити дві різні форми.

Tinea capitis – це форма перебігу, яка виникає на голові у вигляді поодиноких або численних круглих або овоїдних уражень різного розміру на ділянках, вкритих волоссям. Волоски відламуються на відстані 2–4 мм від шкіри. Волос втрачає блиск і вкриваються сірим нашаруванням. Ознаки запалення переважно відсутні. Іноді, однак, еритема та набряк можуть виникати на краях уражень.

Tinea corporis – це форма перебігу, яка виникає на ділянках, вкритих дуже тонким волоссям, і на ділянках, не прикритих одягом, наприклад на руках, передпліччях, шиї та обличчі. Ураження нерівні, часто мокнуть і вкриваються

скоринками і лусочками, мають забарвлення від сірого до жовтуватого кольору. Краї уражень часто червоні та зливаються.

За обох форм перебігу ураження починають загоюватися з центру, і прогноз сприятливий. Часто можуть виникати ендемічні чи навіть епідемічні ситуації, наприклад, у дитячих садках (Bauerfeind R. et al., 2015).

У тварин ураження нагадують ураження *tinea capitis* у людей, з товстими, липкими лусочками, жовтувато-сірими або схожими на азбест. Здебільшого, але не виключно, вони зустрічаються на голові та можуть спричинювати свербіж; у важких випадках вони можуть бути розлитими та глибокими з евміцетомними вузликами.

Інкубаційний період у тварин триває 22–47 діб. Розрізняють поверхневу, глибоку, стерту та приховану форми хвороби. За *прихованої* форми хвороби, яка реєструється здебільшого в дорослих котів, ураження волосу можна виявити лише за допомогою люмінесцентного та мікроскопічного дослідження. *Поверхнева* форма часто трапляється у котенят. Під час клінічного огляду на шкірі лап, морди, хвоста виявляють плями округлої форми, вкриті лусочками, іноді білувато-сірими кірочками з рідко розміщеним волосом, що легко обламується. На деяких ділянках спостерігається повне облісіння шкіри. У собак здебільшого реєструється поверхнева форма, численні осередки ураження спостерігаються на морді, спині, тулубі, рідко – на лапах.

У *хутрових звірів* мікроспорія має *приховану* форму і виявляється лише люмінесцентним методом. У *цуценят* за поверхневої форми навколо очей, біля основи вух, на лобі, передніх та задніх лапах спостерігаються плями з дрібними пухирцями та сірувато-жовтими кірками.

У *коней* ураження локалізуються в ділянці голови, ший, холки, лопаток, спини, крупа, іноді кінцівок. Здебільшого спостерігається *поверхнева* форма хвороби, що характеризується утворенням безволосих плям різної форми діаметром 3–4 см, обламуванням волосу поблизу верхніх шарів шкіри, відсутністю свербіжу. Стрижень волосу здебільшого потовщений і одягнутий сіро-білою “муфтою” зі спор збудника. Волос легко витягується. У місцях із густою шерстю запальна реакція шкіри виражена нерізко. Шкіра гладенька, без пухирців, вкрита сіруватими лусочками, вогнища ураження начебто посипані борошном, іноді вони бувають вкриті сіро-білими пухкими кірками, які легко знімаються. Якщо не надається лікувальна допомога, вогнища ураження можуть досягати значних розмірів і, зливаючись, набувають неправильних форм. На гладеньких ділянках шкіри або на місцях із короткою шерстю запальна реакція виражена сильніше. Видно цятки округлої або овальної форми, на периферії – пухирці рожево-червоного кольору. Пухирці згодом лопаються, а іноді, не розкриваючись, утворюють лусочки й кірочки підсохлого ексудату. Спостерігається свербіж. У молодих лошах досить часто ураження набувають дисемінованого характеру. За *глибокої* форми розвивається чітко виражений запальний процес, утворення на поверхні шкіри кірок із засохлого ексудату, різного розміру й форми, плям з обламаним волосом. Клініка цієї форми нагадує трихофітію. За *атипової* форми виявляються безволосі ділянки шкіри, осередкове злучення поверхневого шару шкіри. Іноді виявляють бородавчасті утворення, різко пігментовані вогнища, потертості й струпи різних розмірів.

У *поросят* грибкові ураження локалізуються на вухах, шиї, спині, боках. Спостерігається переважно *глибока* форма, що проявляється утворенням овальних, різко обмежених плям червонуватого кольору, місцями вкритих товстими коричневими кірками, випаданням щетини, облісінням.

Мікроспорія в *кролів* перебігає в субклінічній, поверхневій і глибокій формах. *Субклінічна*, або прихована, форма у них характеризується ураженням окремих волосин на морді, тулубі та інших частинах тіла. Волосяний покрив залишається гладким і блискучим. *Поверхнева* форма мікроспорії проявляється різнобічно. Вогнища уражень виникають на будь-яких частинах тіла, однак первинні ураження здебільшого виникають на голові, біля вух, на тулубі, кінцівках і представлені цятками, які лушпиняться. Запальний процес виражений слабо і, як правило, супроводжується появою в місцях уражень тонких кірочок. *Глибока*, або фолікулярна форма мікроспорії характеризується появою численних вогнищ, які, зливаючись, набувають неправильних обрисів і розповсюджуються на більш або менш значні ділянки шкіри. Вогнища уражень вкриваються сірувато-білими кірками; в устях волосяних фолікулів помітне зосередження сіро-білуватих лусочок і зламаного волосу, шкіра потовщується й стає складчастою. Розвивається гіперкератоз. У разі мікроспорії на шкірі голови й вух, на кінцівках і тулубі з'являються обмежені, такі що лупляться, з обламаними волосинами плями, які інколи вкриті сіро-білими лусочками. Ці вогнища можуть бути поодинокими або численними, обмеженими або злитими в одне ціле. Мікроспорія у кролів здебільшого перебігає в субклінічній формі, тому виявити уражені волосини вдається лише за допомогою люмінесцентного методу (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Діагностика. Клінічна картина, особливо за *tinea corporis*, дозволяє лише запідозрити захворювання. Мікроскопічне дослідження волосся, кірочок або лусочок у незабарвленому препараті (після обробки *КОН*) забезпечує лише діагностику грибкових елементів, за допомогою яких освітлювачі, такі як рідина Бланкофор-П, целлюфіор, Увітекс 2В або барвники, що зв'язують глюкан, наприклад конго червоний, можуть допомогти у постановці діагнозу. Надійний діагноз, однак, може бути встановлений лише шляхом посіву з уражених жмутів волосся, взятих із перехідної зони між ураженою та здоровою ділянками, або лусочок чи кірок.

Культивування збудника проводять на декстрозному агарі Сабуро з додаванням хлорамфеніколу, циклогексїмїду та гентаміцину. Менш придатними є тестове середовище для дерматофітів (*DTM*) та індикаторне середовище для дерматофітів (*DIM*), які можуть призводити до хибнопозитивних результатів. Діагностика виду за допомогою морфологічних критеріїв, таких як макро- та мікроконїдії, займає від 1 до 4 тижнів. За останні кілька років були розроблені набори для чутливих і специфічних серологічних і молекулярно-біологічних методів (*RFLP*, *PCR*, *ELISA*).

Діагноз у кішок, собак і кролів, заражених *M. canis*, можна встановити за допомогою лампи Вуда. Волосся, заражене цим видом, проявляє зеленувату флуоресценцію в УФ-світлі. Проте тільки позитивні результати є доказом наявності *M. canis*. В іншому випадку діагноз встановлюється за допомогою культурального дослідження (Bauerfeind R. et al., 2015).

Диференційна діагностика. Залежно від локалізації інфекції в людини слід брати до уваги *трихофітію*, *гніздову алопецію*, *сифілітичну алопецію*, *хронічну еритему*, *псоріаз*, *кільцеподібну гранульому*, *лишай*, *себорейну екзему*, *кандидоз*.

Мікроспорію в тварин диференціюють від *трихофітії*, *корости*, *гіповітамінозу А*, *дерматитів* інфекційного походження на підставі лабораторних і клініко-епізоотологічних відомостей. За *гіповітамінозу А*, *дерматитів* не виявляють збудників у мазках із патматеріалу, *корости* – виявляють кліщів. Люмінесцентний метод дозволяє диференціювати мікроспорію від *трихофітії* і *фавусу*, за яких уражений волос не дає зеленого свічення.

Для ідентифікації дерматоміцетів із вивільненням їх від контамінуючих грибків і бактерій використовують спеціальне живильне середовище – *DTM* (див. “Трихофітія”), яке широко застосовується в лабораторній практиці (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Рекомендована терапія в людей передбачає застосування тербінафіну 1×250 мг/добу перорально протягом 2–4 тижнів; у дітей 5 мг/кг/добу протягом 4 тижнів; або ітраконазолу 1×200 мг/добу п.о. протягом 4 тижнів; або гризеофульвіну 1×500 мг/день перорально, у дітей 10 мг/кг/день протягом 4–6 тижнів (єдиний терапевтичний метод, дозволений дітям у Німеччині). Ад’ювантне місцеве застосування кетоконазолу або шампунів, що містять селен, зменшує ризик передачі *tinea capitis*. Перебіг лікування повинен контролюватися мікологічною лабораторією (Bauerfeind R. et al., 2015).

Єдиним ефективним підходом до лікування дерматомікозів тварин є етіотропна терапія, направлена на швидку елімінацію збудника – патогенного гриба. Одним з таких підходів є застосування специфічних засобів – вакцин проти дерматомікозів тварин. Протигрибкові вакцини володіють як лікувальною, так і профілактичною дією. Вакцини спричинюють швидку елімінацію збудника з поверхні шкіри, специфічну імунобіологічну перебудову організму (напрацювання імунітету), що сприяє попередженню контамінації довкілля та інфікування тварин і людей спорами грибів. Специфічне лікування проводять із застосуванням вакцин Полівак-ТМ, Тримівак, Вакдерм, Мікродерм, Еквідерм, Мікканіс, Фунгіканіфел тощо.

Системні протигрибкові препарати за дерматомікозів застосовують з обережністю, тому що більша частина з них є сильними тератогенами і володіють гепатотоксичним ефектом, до того ж вони не рекомендуються для тварин молодших 12-тижневого віку. Хворим тваринам призначають із кормом антибіотик гризеофульвін із розрахунку 20–30 мг/кг маси на добу протягом 8–15 днів поспіль. Слід мати на увазі, що застосування гризеофульвіну несумісне з вакцинотерапією (живими вакцинами), тому що він убиває живі клітини гриба, які є у складі вакцини. Для лікування тварин застосовують також інтраконазол (*Sporanox R*), кетоконазол, амфотерицин тощо. Інтраконазол застосовують собакам і котам перорально з кормом (із розрахунку 10 мг/кг за одне приймання). Препарат застосовують щоденно аж до зникнення культурального росту грибів за повторного висівання (дослідження шерстного покриву, відібраного з ураженої ділянки). Лікування цими препаратами за хронічного перебігу мікроспорії може тривати до 2-х місяців (Pyn D., Karlotty D. (2006).

Уражені місця протягом 20–30 діб обробляють: 10% саліциловим спиртом, 10% саліциловою маззю, 10% настоянкою йоду, 3–10% розчином фенолу або бензойної кислоти, мазями “Ям”, “Мікоспор” та ніфіміциновою, зооміколем, хлоридом йоду, трихотечином, брадовеном, токсафеном, етисазолом, фукузаном, йодоформом, цинкунданом, нітрофунгіном, мікосептином, саліфунгіном, 1% ектимаром, 0,2% енілконазолом, 5% маззю аміказолу, 3% маззю “Сапросан”, 0,2% емульсією імаверолу, йод-вазогеном, йод-гліцеринном, аміказолом, клотримазолом, ламізолом, октицилом, аморолфіном тощо. У собак і котів, крім того, застосовують нізорал-шампунь. Як і під час лікування коней від трихофітії, так і за мікроспорії, під час застосування протигрибкових препаратів (“Юглон”, “РОСК”, однохлористий йод тощо) спостерігають сильну подразнювальну дію на шкіру, і навіть опіки. Під час застосування цих препаратів з’являються набряки, які в 3–4 рази перевищують розміри ділянки шкіри, куди їх втирали. Особливо чутливі коні з тонкою й ніжною шкірою – верхових і рисистих порід. Добрий лікувальний ефект дає мазь Ваганова (лізолу – 30 г, дьогтю березового – 50, фракції АСД-3 – 100, вазеліну або свинячого сала – 800 г) та мазь з антибіотика ніфіміцину, препарат Ектимар тощо. Після 2–3-разового застосування з інтервалом 3 доби коні одужують протягом 10–15 діб (Korniienko L.Ie. et al., 2009; Bauerfeind R. et al., 2015).

Профілактика. Під час контакту з тваринами, особливо з тими, у яких спостерігаються підозрілі зміни шкіри, людям необхідно дотримуватися правил особистої гігієни. У разі підозри на захворювання необхідне негайне обстеження й наступне лікування у разі зараження (Bauerfeind R. et al., 2015).

В тваринництві собливу увагу слід приділяти виконанню загальних ветеринарно-санітарних заходів, що передбачають комплектування кінних заводів і звірівницьких господарств тваринами з благополучних ферм, дотримання передбачених карантинних заходів, систематичне проведення дезінфекції та дератизації, масових профілактичних оглядів із використанням люмінесцентної діагностики. У разі появи хвороби хворих тварин ізолюють і лікують із застосуванням вакцин. Решта тварин піддається профілактичному щепленню. Забороняють перегрупування тварин, поліпшують умови утримання й годівлі.

Для дезінфекції тваринницьких приміщень використовують лужний 2% розчин формальдегіду на 1% розчині їдкого натрію, гарячий 10% розчин сірчано-карболової суміші за дворазового нанесення з годинним інтервалом; гарячу формалін-гасову емульсію, яку виготовляють із 10 частин формаліну, 10 частин гасу, 5 частин креоліну і 75 частин води (Korniienko L.Ie. et al., 2009).

КОКЦИДІОІДОМІКОЗ

Кокцидіоїдомікоз (син.: кокцидіоїдоз, кокцидіоїдна гранульома, гарячка долин, ревматизм пустелі, хвороба Пасадаса-Верніке) – хвороба, що належить до групи глибоких системних мікозів, клінічно характеризується переважним ураженням органів дихання, шкіри, підшкірної клітковини з утворенням свищів і інфільтратів й спричинюється грибами роду *Coccidioides*, що мешкають у ґрунті.

Захворювання є ендемічним для напівпосушливих і посушливих зон проживання на південному заході США, півночі Мексики та деяких регіонах Центральної та Південної Америки. В окремих неблагополучних регіонах до 70% населення були зараженими. Більшість інфекцій у людей є відносно легкими або безсимптомними, але реєструють також і важкий перебіг, й траплялися смертельні випадки, особливо у людей похилого віку або людей з ослабленим імунітетом. Серед тварин, кокцидіоїдомікоз доволі поширений у собак, південно-американських камелідів (верблюжачі), тварин інших видів, домашніх і диких тварин (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Кокцидіоїди (*Coccidioides spp.*) є незвичайними організмами з багатьох причин. Вони належать до обраної групи диморфних екологічних грибів, які спричиняють хвороби людини і тварин. Паразитична фаза організму, яка включає цикл сфера-ендоспора, не зустрічається у жодного іншого гриба. Вони здатні жити в сухому, суворому природному середовищі. Хоча організм є ендемічним в обмеженому географічному регіоні, кількість інфекцій в цих регіонах різко зросла за останні кілька років, і ендемічна територія може розширюватися. Інфекція, яку вони спричиняють, може бути серйозною, а в деяких випадках і смертельною, навіть у людей з імунodefіцитом (Kirkland, T.N. et al., 2022).

Етіологія. Два види диморфних ґрунтових аскоміцетів роду *Coccidioides*, а саме *Coccidioides immitis* і *C. posadasii* (раніше відомі як “каліфорнійські” та “некаліфорнійські” популяції *C. immitis*), є етіологічними агентами кокцидіомікозу. Гриб диморфний і може існувати у вигляді міцелію або сферул (мішкоподібні клітини, які дають початок ендоспорам). Ці диморфні гриби вважаються справжніми патогенами і змінюють свою сапрофітну міцеліальну форму, що знаходиться в ґрунті, на круглу товстостінну сферу/ендоспору в організмі тварин-господарів (CFSPH, 2021; Bedi J.S. et al., 2022).

C. immitis і *C. posadasii* переважно є ґрунтовими сапрофітами, зустрічаються в напівпосушливих регіонах з піщаними, сухими ґрунтами і відносно теплими зимами. Про ці організми повідомлялося, що вони витримують температуру повітря від мінус 40°C (мінус 40°F) до 49°C (120°F) і температури ґрунту від мінус 6,5°C (20°F) до 60,5°C (141°F). Вони можуть рости в екстремальних умовах навколишнього середовища, в тому числі лужному середовищі. Проте сильної спеки та високої концентрації повареної солі організми не переносять; вони також погано конкурують з іншими грибами та бактеріями за межами своєї звичайної ніші. Вони можуть виживати до 6 тижнів у морській або солоній воді, навіть були зареєстровані спалахи у морських ссавців.

Ефективними проти різних стадій *Coccidioides* є наступні дезінфікуючі засоби: гіпохлорит натрію (відбілювач), спирти, надоцтова кислота, йодофори, пероксид водню ($\geq 6\%$), фенольні сполуки та сполуки четвертинного амонію. Артроконідії, важче інактивувати ніж сферули та ендоспори. В одному

дослідженні 10% відбілювач або 70% спирт були ефективними проти артроконідій *C. immitis* за експозиції 1–2 хвилини, хоча час інактивації може бути більшим за більш високої концентрації мікроорганізму. Фенольний дезінфікуючий засіб *Vesphene® Ilse* виявився ефективним проти артроконідій через 20 хвилин після застосування. Артроконідії *C. immitis* і *C. posadasii* також інактивується нагріванням за 80°C (176°F) протягом 5 хвилин або за 65–75°C (149–167°F) протягом 10 хвилин. Дослідники пропонують термічну обробку артроконідій за 80°C протягом 10 хвилин або міцелію за цієї температури протягом 30 хв. Автоклавування вологим теплом за 121°C/250°F протягом мінімум 15 хвилин також ефективно інактивує збудника (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. У навколишньому середовищі *Coccidioides* розвиваються у вигляді міцелію (цвіль) і розмножується артроконідіями. Розростання міцелію оптимальне, коли рівень вологи та органічних речовин високий. *Coccidioides spp.* також можуть рости безпосередньо в ґрунті. В тканинах трупів земляних тварин (які риють нори) можуть також утворюватись артроконідії. Артроконідії можуть розноситись вітром, і можуть проростати, утворюючи новий міцелій, якщо умови навколишнього середовища сприяють розмноженню збудника. Вони є заразними для людей і тварин. Утворення небезпечних аерозолів можливе під час археологічних розкопок, риття котлованів під будівництво, землетрусів чи якщо пройде пилова буря. Артроконідії надзвичайно стійкі до несприятливих умов і можуть виживати місяцями або роками у ґрунті та пилу. З факторами передачі, які вкриті пилом, збудник може розноситись за межі ендемічних регіонів. Тварини і люди зазвичай заражаються, під час вдихання артроконідій; однак останні також можуть проникати через шкіру і слизові оболонки (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020).

Після потрапляння в організм артроконідії перетворюються на сферули, які збільшуються й утворюють ендоспори. Зрілі сферули, що містять ендоспори (спорангії) розриваються, і звільнені ендоспори перетворюються в нові сферули. Ендоспори іноді поширюються на інші частини тіла через кров або лімфу. Ендоспори великі, і трансплацентарна передача, таким чином малоймовірна, однак за плацентиту можлива. Адже були зареєстровані випадки цього захворювання навіть після проведеного кесаревого розтину. Дослідники вважають, що більшість вроджених інфекцій виникають після потрапляння грибків до організму дитини через піхву.

Грибні гіфи та артроконідії зазвичай не знаходяться всередині тканин живих тварин; однак їх виявляють в порожнинах тіла або твердих кокцидіомах утворених в легенях і шкірі людини з первинним шкірним кокцидіоїдомікозом. *Coccidioides spp.* може потрапити до організму людини під час пересадки органів. В спеціальній літературі опубліковані повідомлення про можливість зараження під час розтину трупів тварин (коней), через вдихання ендоспор зі шкіри людини під час бальзамування, під час надання ветеринарної допомоги тваринам із системними ураженнями тощо (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Ареал поширення грибів *Coccidioides immitis* обмежений долиною Сан-Хоакін у Каліфорнії та частинами Арізони, тому інфекцію також називають гарячкою Сан-Хоакіна або каліфорнійською хворобою, тоді як *C. posadasii* має

більш широке географічне поширення в Америці. Однак, аналіз з використанням молекулярних інструментів продемонстрував, що ці види мають різну молекулярну структуру, але перекриваються географічними ареалами і, як вважають, нещодавно гібридизувалися та обмінялися генами (Neafsey D.E. et al., 2010). Кокцидіоїдомікоз є другою за поширеністю грибковою інфекцією в Сполучених Штатах, адже щорічно реєструють 350 000 нових випадків кокцидіоїдомікозу (Chiller T., 2019). Ендемічні регіони, як правило, представлені посушливими районами, що характеризуються спекотним літом і відносно короткою зимою з обмеженою кількістю опадів. Інфекція зазвичай розвивається циклічно з періодом спокою взимку і навесні, за яким відбувається зростання кількості спалахів влітку та восени. Тому первинне кокцидіозне інфікування відбувається переважно влітку та восени, після сезону дощів. Найбільший ріст грибів відбувається під час сезону дощів у лужному ґрунті, багатому на вуглець і солі, та на невеликих висотах над рівнем моря. Після сприяння росту гіфів у вологому середовищі, артроконідії, інфекційні частинки видів *Coccidioides*, переносяться повітрям під час буревіїв або в разі зрушення ґрунтів в результаті будівельних робіт, сільськогосподарської діяльності чи риття нір тваринами. Значні спалахи кокцидіоїдомікозу відбуваються після пилових бур, землетрусів та інших подій, які порушують і аерозолізують ґрунт (Schaechter M., 2009).

Повідомлялося про археологічні розкопки та перекопування ґрунту, який містить організм, що призводило до локальних спалахів. Крім того, повідомлялося, що передача відбувається через передачі забруднені фомітами, такими як запилений одяг та сільськогосподарські продукти. Через легкість, з якою артроконідії переносяться повітряно-крапельним шляхом, організм є небезпечним для персоналу лабораторій, а епідемічні спалахи виникали навіть через ненавмисне відкриття чашок Петрі з культурою. Після вдихання, конідії перетворюються на кульки, наповнені ендоспорами (2–5 мкм) в легенях і тканинах. Ця сфера може лопатися в тканинах, вивільняючи ендоспори, які й поширюють інфекцію в організмі (Bedi J.S. et al., 2022). Інші дослідники припускають, що дрібні наземні тварини можуть бути первинним резервуаром для кокцидіоїдів у навколишньому середовищі. Кокцидіоїд-гриб є ендозоєм, який здатний жити в гранульомах інфікованих ссавців і, після смерті господаря гриб може використовувати для живлення локальні поживні речовини, що вивільняються в навколишньому ґрунті (Taylor J.W., Barker B.M., 2019; Ampel N.M., 2020).

Загалом кокцидіомікози були зареєстровані у багатьох ссавців, а також деяких змій та ящірок. Клінічні випадки переважно описані у собак, південно-американських верблюдах, нелюдиноподібних приматів та різних зоопаркових тварин в ендемічних регіонах. Хвороба також зустрічається у кішок, гризунів, коней, великої рогатої худоби, овець та свиней, хоча ураження легень в останніх було виявлено лише під час забою. Повідомлялося про спорадичні клінічні випадки або субклінічні ураження різноманітних вільноживучих диких тварин, включаючи пум (*Puma concolor*), койотів (*Canis latrans*), дев'ятипоясних броненосців (*Dasypus novemcinctus*), деяких видів пустельних гризунів, морських видр (*Enhydra lutris*), дельфінів афалін, коал (*Phascolarctos cinereus*) і кажанів (CFSPH, 2021; Bedi J.S. et al., 2022).

Багато випадків цього захворювання у вільно живучих диких тварин просто не реєструються.

Coccidioides spp. швидше за все не мають патогенного впливу на птахів, хоча в одному із звітів описаний спалах кокцидіоїдомікозу серед курей у Нігерії. Діагноз було поставлено вже після проведення патолого-анатомічного розтину (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Випадки кокцидіоїдомікозу є ендемічними в тих частинах Західної півкулі, де навколишнє середовище сприяє їхньому виживанню, але навіть у них вони розподіляються нерівномірно. Як вже зазначалось, у США вони здебільшого зустрічаються в південно-західних штатах, включаючи Арізону, центральну та південну Каліфорнію (особливо долина Сан-Хоакін), Нью-Мексико, Техас і Юта, але їх також ідентифікували в штаті Вашингтон. Вони поширені в деяких районах Мексики, а вогнища інфекції були виявлені в деяких країніх центральної і Південної Америки, включаючи Аргентину, Болівію, Бразилію, Колумбію, Гватемалу, Гондурас, Парагвай і Венесуелу.

Крім американського континенту, випадки виявлення збудника описані у східному Китаї, поблизу узбережжя. За морфологічними ознаками збудника ідентифікували в Африці. В спеціальній літературі є повідомлення про можливе захворювання людини в Судані. Інформація про розповсюдження кокцидіоїдомікозу у тварин обмежена. Оцінка перебігу хвороби у собак показує, що приблизно 70% інфекцій у них є субклінічними. Повідомлялося про ураження у 2,5–15% великої рогатої худоби. Близько 12% свиней і 13% великої рогатої худоби були серопозитивними в деяких регіонах Мексики. Серопозитивність у коней в одному з досліджень становила біля 4% (Dier A.L., Noyer K.K., 2020; CFSPH, 2021).

Coccidioides spp. інфекції поширені в людей, які мешкають в ендемічних районах, шкірні тести показують, що 10–70% населення в деяких частинах південного заходу США були заражені цими збудниками. Значна розповсюдженість збудника серед людей реєструвалась в окремих частинах Мексики та деяких регіонах Центральної та Південної Америки. Показники зараженості вищі у людей, які піддаються впливу значної кількості пилу. У деяких регіонах кокцидіоїдомікоз є сезонним захворюванням. Два річні піки зазвичай спостерігаються в Арізоні та один у Каліфорнії, через відмінності в кліматі та характеристиці опадів. До груп ризику належать люди, які мають професійне відношення до рекреаційних робіт, фермери, будівельники, мисливці та археологи. Великі епідемічні спалахи виникають, як правило, з перервами. Деякі з останніх були пов'язані з великими землетрусами та штормами. Значні спалахи, також можуть реєструвати коли проходять сильні дощі, які сприяють росту міцелію, а потім настає посуха та виникають сильні вітри. Люди, які перехворіли на кокцидіоїдомікоз здебільшого стійкі до повторного зараження. Наслідки зараження людей також різні. У 50–70% людей інфекція перебігає безсимптомно або настільки легко, що хвороба залишається нерозпізнаною. Дослідники припускають, що близько 90–95% нелікованих пацієнтів зі кокцидіомікозом мали самообмежені інфекції, які вражали лише легені, й вони одужували без клінічних наслідків, а решта або мали постійне легеневе захворювання, або в них розвивалася дисемінована хвороба. Доослідники

прорахували, що в разі легеневої форми хвороби рівень смертності може становити 1%, за дисемінованих уражень без утягування ЦНС – 25%, за ураження ЦНС – біля 88%.

Гени господаря, особливо ті, які відповідають за роботу великого комплексу гістосусності II типу (*MHC*), впливають на ризик виникнення цієї хвороби. Виявлено, що в людей африканського або азіатського (особливо філіппінського) походження є підвищена ймовірність важкого захворювання. До груп підвищеного ризику належать: – люди з порушеннями клітинно-опосередкованого імунітету і включають ВІЛ-інфікованих осіб; – особи із зниженням кількості *CD4* *T*-клітин; – особи з лімфомами; – особи після трансплантації; – люди, які отримують інгібітори *TNF* (наприклад, інфліксимаб, адаліумаб, етанерцепт); – пацієнти, які довгостроково приймають кортикостероїди або інші імунодепресанти; – діабетики; – вагітні, особливо в третьому триместрі. Пацієнти з пересадкою органів, які проживають в ендемічних з цього захворювання районах мають 5% випадків кокцидіоїдомікозу протягом першого року після трансплантації та 2–3% протягом наступних кількох років (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Патогенез. Як уже зазначалось, кокцидіоїдомікоз – це грибкове захворювання легенів, що викликається вдиханням *Coccidioides immitis* і *Coccidioides posadasii*. Це захворювання є ендемічним для південного заходу США, Центральної та Південної Америки і зазвичай передається з часточками ґрунту через вітер (Johnson L. et al., 2014). Тільки в ендемічних регіонах американського південного заходу (Каліфорнія, Невада, Юта, Арізона та Нью-Мексико) захворюваність становить 122,7 випадків на 100 000 населення (Benedict K. et al., 2019). Грибкові артроконідії потрапляють у легені і диференціюються у сферулу, яка розмножується шляхом ендоспоруляції. Подальший розрив ендоспор поширює гриб, що призводить до пошкодження тканин і запалення (Ternovoї V.I., Golotina N.B., 1977). Клінічно кокцидіоїдомікоз часто помилково діагностують як пневмонію або рак легенів (Nguyen C. et al., 2013; Saenz-Ibarra B. et al., 2018). Коли імунна система господаря не в змозі елімінувати інфекцію, вона переходить у хронічний стан, іноді поширюючись на інші органи (Nguyen C. et al., 2013). У 60% випадків інфекція перебігає безсимптомно або з легкими симптомами, подібними до грипу, і організм господаря звільняється від неї практично без медичного втручання. У 40% випадків у пацієнтів спостерігаються помірні або важкі грипоподібні симптоми, які можуть стати хронічними. Приблизно у 1% захворілих клінічно людей розвивається тяжка дисемінована інфекція (Saubolle M.A. et al., 2007; Dier A.L., Hoyer K.K., 2020).

Клінічні ознаки і перебіг. Інкубаційний період за первинних легеневих інфекцій становить 1–4 тижні після контакту. Дисеміноване захворювання може виникнути через кілька місяців або років після зараження. Наслідки впливу *Coccidioides* варіюють від безсимптомних інфекцій до важких, небезпечних для життя захворювань.

Кокцидіоїдомікоз – це переважно респіраторне захворювання ссавців, але іноді організми через дихальні шляхи поширювалися на інші частини тіла. В цьому разі можуть виникати шкірні ураження, остеомієліт тощо. У більшості

хворих легеневої кокцидіоїдомікоз перебігає безсимптомно, але у більшості випадків нагадує інші респіраторні захворювання, коли хвороба проявляється симптоматично (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021).

Серед тварин, більшість клінічних випадків було описано у собак. Клінічні ознаки у собак подібні до таких у людей. Такі інфекції часто мають субклінічний перебіг, первинні легеневі захворювання від легкого та середнього ступенів тяжкості (іноді мають дисемінований перебіг). У хворих собак часто спостерігається хронічний кашель, який може бути або сухим, або вологим та продуктивним. Можуть також реєструватись неспецифічні ознаки хвороби, включно з гарячкою, анорексією та втратою маси тіла. Легеневі вузлики або інші ураження виявляються на рентгені у безсимптомно інфікованих собак, а також у тих, які хворіють. Остеомієліт є найпоширенішою формою дисемінованого захворювання у собак, тоді як у котів переважають ураження шкіри (Shubitz L.F., 2007; *CFSPH*, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Кішки з легеневою кокцидіоїдомікозом проявляють ознаки ураження легень, які часто супроводжуються кашлем.

Нечасто повідомлялося про клінічні випадки у великої рогатої худоби, овець або свиней, хоча ураження здебільшого самообмежені (в легенях або лімфатичних вузлах) й виявляються під час забою. Іноді разом з легенежими ураженнями може реєструватись вузлувата еритема та шкірні реакції гіперчутливості. У коней описані легеневі форми перебігу, часто з грудним випотом. В окремих коней реєстрували ураження шкіри, абсцеси молочної залози, ураження м'яких тканин без ознак ураження легень. В окремих кобил кобил реєстрували кокцидіоїдомікозні аборти (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021).

За дисемінованого кокцидіоїдомікозу тварин ураження можна виявити практично в будь-якому органі або тканині, включаючи кістки, суглоби, лімфатичні вузли, шкіру, підшкірні тканини, ЦНС, вісцеральні органи (серце, печінка, селезінка, підшлункова залоза, нирки, шлунково-кишковий тракт, очеревина), репродуктивні органи (сім'яники, передміхурова залоза, матка, молочна залоза) і очі. Клінічні ознаки залежать від локалізації уражень та можуть супроводжуватись гарячкою постійного або ремітивного типу, пригніченням, анорексією, регіонарною лімфаденопатією, схудненням та іншими неспецифічними ознаками. У собак часто розвивався гломерулонефрит, виникала кульгавість і болі у хребті, кінцівках. У них іноді спостерігали атаксію, парези або паралічі, а також біль у спині або шийі. Нечасто виявляли дренуючі шкірні вузлики або свищові ходи над місцями ураження кісток. Ураження шкіри за цього захворювання виявляють у всіх видів тварин. Вони можуть проявлятися у вигляді вузликів, пухлин, виразок, кірок, бляшок, абсцесів або свищів, а також дерматитів (регіонарні еритема, папули та пустули). Вузликові ураження є найпоширенішими за шкірної форми у собак і котів. За кокцидіоїдомікозу також можуть вражатись слизові оболонки, в коней часто виявляли рецидивні назальні гранульоми. Поширення *Coccidioide* в ЦНС часто призводить до появи поодиноких гранульом в головному мозку, стовбурі мозку та/або хребті, пуповині у собак і котів. В спеціальній літературі описані випадки частого виявлення серед хворих собак дифузного менінгоенцефаліту. Судоми часто спостерігаються у собак із

гранульомами в ЦНС. Інші неврологічні ознаки можуть включати дефекти опорно-рухового апарату (атаксії, парези, паралічі), зміну поведінки. У котів часто спостерігали увеїти, ірити, грибові гранульоми, хоріоретиніт, ендофтальміт, навколоочний і субпальпебральний набряк тощо. Відшарування сітківки призводить до розвитку сліпоти. Репродуктивні ураження здебільшого описані у коней, лам і альпак. Можуть виникати аборти, мастити і народження потомства з дисемінованим захворюванням (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

В спеціальній літературі описано декілька випадків цього захворювання у рептилій. Легеневий кокцидіоїдомікоз з додатковими ураженнями в щитовидній та підшлунковій залоз, було виявлено у гоферової змії (*Pituophis melanoleucus affinis*), у аризонського отрутозуба (*Heloderma suspectum*) в умовах зоопарку розвинулось вогнищеве легеневе захворювання у вигляді гранульом. Реєструвались також кишкові кокцидіоїдомікозні ураження у вигляді гранульом у червоної змії-батога (*Masticophis flagellum piceus*) з вертебральною неоплазією; ураження легенів реєстрували у гелодерми аризонської; ураження нирок зареєстровано у техаської змії індіго (*Drymarchon corais erebennus*). Експериментальне зараження різних видів ящірок *C. immitis* часто сприяє розвитку системних інфекцій, але іноді проявляється лише місцева реплікація збудника (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021).

Інкубаційний період в людини за первинного легеневого або шкірного кокцидіоїдомікозу зазвичай триває 1–3 тижні, іноді довше. Дисемінована хвороба може тривати місяцями або роками після зараження. Часто це самообмежена хвороба, що супроводжується кашлем, гарячкою, болем у грудях або втомлюваністю; однак, у деяких людей розвиваються важкі форми перебігу хвороби, в рідкісних випадках її перебіг закінчується смертю (Hurd-Kundet G. et al., 2020). Безсимптомні інфекції трапляються приблизно у 60% випадків первинних інфекцій та у 90% випадків недисемінованих інфекцій та є самообмеженими.

Хвороба зазвичай проявляється у вигляді гострих і хронічних легневих захворювань. Часто інфекції є безсимптомними або перебігають настільки легко, що вони залишаються нерозпізнаними. Симптоми в клінічних випадках зазвичай схожі на грип у людей і включають гарячку, нічну пітливість, втому, нездужання, головний біль, біль у горлі, кашель та/або плевритний біль у грудях. Типовими клінічними ознаками є пневмонія, а також плевральний випіт. Важке респіраторне захворювання з гарячкою, задишкою та гіпоксемією, переважно зустрічається у людей з ослабленим імунітетом. Хвороба може прогресувати до небезпечного для життя гострого респіраторного дистрес-синдрому або дихальної недостатності. Крім того, існують окремі випадки, коли клінічні ознаки не зникають, а хвороба переходить в хронічне і прогресуюче захворювання легень з вузликовими або порожнистими ураженнями легенів із фіброзом, або міліарною легеневою дисемінацією. Легеневі ураження іноді супроводжуються шкірними ураженнями, спричиненими реакціями гіперчутливості організму. Останні часто проявляються еритематозними, макулярними висипами або кропив'янкою, особливо на ранніх стадіях, і вузлуватою еритемою або мультиформною еритемою. Вузлувата еритема, часто характеризується ніжними, почервонілими вузликами, переважно

на нижніх кінцівках. Переважна більшість неускладнених легеневих випадків самообмежуються, а більш легкі випадки часто вирішуються протягом кількох тижнів, але втома може зберігатися протягом тижнів або місяців. Повідомлялося, що легеневі ускладнення виникають приблизно у 5–7% випадків. У деяких пацієнтів може бути кашель, біль у грудях та/або кровохаркання, а також вторинні бактеріальні інфекції. В спеціальній літературі описані ускладнення в вигляді гідропневмоторакса (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Інфекція може також широко розповсюджуватися, особливо в шкірі, кістковій тканині та тканинах центральної нервової системи.

До групи ризику тяжкого перебігу захворювання належать дорослі віком понад 65 років, вагітні жінки, реципієнти трансплантатів та люди з основними імуносупресивними станами та певної етнічної приналежності (наприклад, афроамериканці та філіппінці) (Hurd-Kundet G. et al., 2020).

Дисемінована форма захворювання зустрічається приблизно в 1% випадків і зазвичай уражає опорно-руховий апарат, м'які тканини та мозкові оболонки у пацієнтів з високим ризиком. Дисемінований кокцидіоїдомікоз спричиняє тяжку хворобу з тривалим перебігом, переважно в людей з ослабленим імунітетом, незворотнім ураженням тканин і смертністю, що перевищує 40%, незважаючи на лікування (Odio C.D. et al., 2017). Захворювання може розвиватися тижнями, місяцями або роками після первинного зараження, але зазвичай відбувається протягом перших кількох місяців. Часто хвороба перебігає гостро, якщо не надавалась лікувальна допомога, були зафіксовані летальні результати, за хронічних форм часто реєструють ремісії та рецидиви.

Можуть також уражуватись шкіра, регіонарні лімфатичні вузли, кістки та суглоби, різні вісцеральні органи, очеревина, кістки, кістковий мозок, сечостатеві шляхи та очі. Також можливе генералізоване поширення та септичний шок. Шкірні ураження (часто містять збудника) характеризуються утворенням вузликів, папул, пустул, фурункулів, бородавчастих бляшок, абсцесів, гранулематозних уражень або виразок. Такі ураження часто виявляються на голові, шиї та/або грудях. Поширення в опорно-руховому апараті може призводити до остеомієліту, септичного артрити та/або синовіту. Артрит зазвичай уражує лише один суглоб, наприклад, колінний. Проте артрит може бути мігруючим. Під шкірою, поблизу ураженого місця можуть розвинути абсцеси. Інфіковані лімфатичні вузли часто некротизуються, утворюється виразка, і витікає серозно-гнійна рідина. Можуть уражуватись очі (хоріоретиніт, іридоцикліт або ендодфальміт). Поширення збудника в ЦНС має серйозні наслідки, як правило, розвивається кокцидіоїдомікозний менінгіт. В головному мозку можуть утворюватися абсцеси й аневризми. Симптоми кокцидіоїдомікозного менінгіту включають головний біль, гарячку та ознаки подразнення мозкових оболонок. Також реєструють когнітивні порушення, зміни свідомості або особистості та вогнищеві неврологічні ознаки. Запалення в ЦНС призводять до ускладнень у вигляді васкуліту, інсульту або гідроцефалії. Нелікований кокцидіоїдомікозний менінгіт закінчується летально протягом двох років (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021).

Первинний шкірний кокцидіоїдомікоз, як результат прямого зараження в шкіру зустрічається рідко. Первинне ураження може бути шанкроподібним виразковим вузликом або бляшкою. Інфекція поширюється по лімфатичних судинах і може спричинювати регіонарну лімфаденопатію. Ураження часто загоюються спонтанно протягом кількох тижнів, якщо людина є імунокомпетентною. Остеомієліт може бути спричинений прямим зараженням в кістку від проникаючого предмета (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Патолого-анатомічні зміни. За первинного легеневого кокцидіоїдомікозу уражуються легені, середостіння, грудні лімфатичні вузли, тоді як за дисемінованої хвороби можуть уражуватись тканини і органи всього тіла. Вогнища уражень мають червонуватий, до жовтого колір, іноді сіро-білий до коричневого; виявляють міліарні або вузликові; тверді, казеозні або розріджені ураження. У більшості випадків вузлики мають різний розмір з твердою, сіруватою поверхнею зрізу. Також можуть виникати мінералізовані вогнища. Іноді виявляють фіброзний перикардит. Випіт у порожнинах злегка каламутний, червонуватого кольору. Вузлики виявляли в плаценті окремих коней після абортів; плацента часто набрякла, але не містить видимих вузликів (Dier A.L., Noyer K.K., 2020; CFSPH, 2021).

Діагностика. Кокцидіоїдомікоз діагностують за допомогою культурального, гістопатологічного (у тканині видно характерну кулясту форму збудника), серологічного (виявлення антитіл та антигенів), молекулярного досліджень (ПІР), використовуючи з цією метою біологічні рідини або тканини. Від людей відбирають мокротиння, рідину бронхоальвеолярного лаважу, плевральну рідину, тканини, частинки шкіри, зіскрібки або ексудат. Нині клініки покладаються на діагностику на основі симптомів та аналізу наявності антитіл/антигенів та візуалізації (рентген-діагностика та КТ). Проте ці методи обмежені в їх здатності оцінювати прогресування захворювання та здатність до елімінації збудника в організмі (Johnson R. et al., 2012; Wack E.E. et al., 2015).

Coccidioides класифікується як агент біологічного тероризму, а форма плісняви є високоінфекційною (особливо артроконії, які легко передаються аерогенним шляхом) й з нею потрібно поводитися з дотриманням заходів біобезпеки 3-го рівня.

Остаточний діагноз передбачає культивування гриба на стандартних поживних середовищах, де організм росте у вигляді білої пухнастої плісняви з дрібними септованими гіфами та бочкоподібними артроконідіями. Великі сферули легко ідентифікуються за допомогою *КОН* на препаратах із мокротиння або рідини з бронхоальвеолярного лаважу чи в мазках з уражених ділянок шкіри. Однак, два види *Coccidioides* фенотипно ідентичні і можуть бути ідентифіковані лише молекулярними методами.

Серологія є загальним методом діагностики кокцидіоїдомікозу, де виявлення антитіл преципітину (*IgM*) напрацьованих на полісахаридний антиген грибової клітини, спостерігається у 90% пацієнтів у перші 3 тижні після контакту. Комплементозв'язувальні антитіла *IgG* у відповідь на білок хітиназу сприяють переходу до хронічних стадій інфекції (Akram S.M., Koirala J., 2023).

Прямі аналізи на *Coccidioides* є також доступними, а визначення β -1,3-*d*-глюкану (BDG), неспецифічний грибковий тест, широко доступні в клінічних лабораторіях (Bedi J.S. et al., 2022).

Імуноферментний аналіз, за яким визначають антигени в сироватках, сечі або лікворі людини може бути корисним, хоча він здебільшого використовується у пацієнтів з ослабленим імунітетом або осіб з важким дисемінованим захворюванням. Збудник може бути важко виявити в спинномозковій рідині (СМР) у разі менінгіту: їх рідко виявляють цитологічним дослідженням, а культуральна діагностика є ефективною лише в третині випадків. Багато таких випадків діагностуються шляхом виявлення антитіл до *Coccidioides* в СМР. У людей, хворих на кокцидіоїдомікоз, сироваткові титри IgG зазвичай корелюють з тяжкістю захворювання, високими або зростаючими титрами й свідчать про поширення хвороби. Титри здебільшого знижуються під час проведення лікування. Серологічні тести для людини (також, як і для тварин) включають ІФА та імунодифузію, за допомогою яких можна виявити як IgM, так і IgG, в реакції зв'язування комплементу можна також виявити IgG. Кількісні РЗК й РІД використовуються для моніторингу змін титрів IgG. Деякі обмеження в використанні серології полягають у тому, що ранні випадки можуть бути серонегативними, а також у пацієнтів з ослабленим імунітетом проявляються погані імунні реакції. Новий серологічний тест для діагностики цього захворювання не так давно схвалений для використання в США. Цей тест виконується подібно до тестів на туберкульоз і зчитування реакції відбувається через 48 годин після введення алергену. Тест може виявити, як минулу, так і поточну інфекцію. До недоліків тесту належить відсутність реакцій в людей з ослабленим імунітетом, або у тих, які мають хронічні захворювання легень. Однак тест може бути ефективним за первинного шкірного кокцидіоїдомікозу, де титри сироваткового IgG, як правило, низькі, але шкірна проба зазвичай рано дає позитивний результат на цю хворобу.

Крім цитології (ексудату, бронхоальвеолярних рідин, аспіратів лімфатичних вузлів, плевральної рідини), гістології (посмертна біопсія тканин), культурального та серологічного дослідження нині для діагностики кокцидіоїдомікозу в людини застосовують ПЛР-тести для прямого виявлення мікроорганізмів в клінічних зразках.

Рентгенографія часто допомагає під час проведення дослідження. МРТ може бути використана для виявлення утворень в ЦНС (CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Потрібно виключити інші глибокі мікози – гістоплазмоз, актиномікоз, нокардіоз, а також захворювання диференціюють від туберкульозу, сифілісу, легеневих форм туляремії, остеомієліту.

Лікування людей залежить від локалізації та тяжкості інфекції. Курс лікування є тривалим і часто виникають рецидиви. Випадки менінгіту майже завжди смертельні, якщо їх не лікувати.

Найпоширеніші протигрибкові препарати для лікування цієї хвороби включають групу азолів (наприклад, кетоконазол, флуконазол, ітраконазол, посаконазол, вориконазол) або амфотерицин В. Ці препарати зазвичай призначають на кілька місяців і більше. Тривале або довічне лікування може бути

необхідне для запобігання рецидивам у важкій формі в пацієнтів із ослабленим імунітетом або із захворюваннями ЦНС (CFSPH, 2021).

Пацієнти з дисемінованою формою захворювання та менінгітом потенційно потребують довічного супресивного протигрибкового лікування через високу частоту рецидивів. Титри антитіл у таких пацієнтів визначають, проводячі моніторингові дослідження ефективності лікування. Можлива реактивація первинних інфекцій, особливо у ВІЛ-позитивних або у людей з ослабленим імунітетом (Bedi J.S. et al., 2022).

Собаки та коти з клінічною картиною кокцидіоїдомікозу зазвичай лікуються протигрибковими препаратами. Найбільш часто для лікування тварин застосовують амфотерицин В і азоли, такі як кетоконазол, ітраконазол, флуконазол і позаконазол. Є протоколи, які включають комбіноване лікування азолом і тербінафіном. В більшості випадків, тварин лікують протягом декількох місяців, а іноді протягом року або більше. В деяких випадках, за ураження ЦНС є необхідність довічного лікування (CFSPH, 2021).

Профілактика та заходи боротьби. Профілактика складна в ендемічних районах, але вплив на тварин може бути значно обмежений якщо уникати запиленості території, де можуть бути великі концентрації артропоїдів (грунти пустель, зони порушення цілісності ґрунтів). Під час пилової бурі після сезону дощів тварин потрібно утримувати у приміщеннях (Dier A.L., Noyer K.K., 2020; CFSPH, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

Оскільки вакцини проти *Coccidioides* не розроблено, а грибок є екологічним патогеном, інформування громадськості в ендемічних регіонах та серед груп ризику важкого перебігу захворювання може бути корисним для раннього розпізнавання та лікування хвороби. Люди, які живуть в ендемічних регіонах, особливо ті, які перебувають в групі високого ризику, повинні намагатися уникати перебування в запилених місцях, таких як будівельні майданчики або розкопки, уникати такої діяльності, як садівництво та копання. В ендемічних регіонах можна використовувати респіратор N95, щоб уникнути вдихання грибкових спор і пилу під час штормів тощо, потрібно залишатись у приміщенні (Odio C.D. et al., 2017). Щоб уникнути будь-якого шансу інфікування рани спорами гриба, її необхідно ретельно промивати водою з милом. Профілактичний прийом протигрибкових препаратів для груп ризику може бути рекомендованим на розсуд лікаря (Bedi J.S. et al., 2022).

Кокцидіоїдомікоз важко попередити якщо вже виникають ендемічні спалахи, хоча зменшення впливу пилу в повітрі буде корисним. Заходи боротьби з пилом, включають асфальтування ґрунтових доріг, засівання газонів травою і використання ґрунтових герметиків. Тимчасово може бути корисним зволоження ґрунту тощо. В установах де реєстрували захворюваність на кокцидіоїдомікоз можна встановлювати повітряні фільтри. Профілактичні заходи в групах ризику (люди з ослабленим імунітетом) можуть включати медикаментозне лікування або щорічний скринінг. *Coccidioides spp.* зазвичай не передається людині від інших людей або тварин. Тим не менш, є рідкісні повідомлення про випадки передачі збудника через укус тварини або після контакту з тканинами під час розтину, тому навіть звичайними заходами безпеки не можна нехтувати. Забруднені предмети, які могли підтримувати розростання міцеліальної форми необхідно

зnezаразити або негайно знищити (спалити), перш ніж утворяться артроконідії. Клінічні зразки в ендемічних регіонах слід надсилати до діагностичних лабораторій (Dier A.L., Hoyer K.K., 2020; *CFSPH*, 2021; Kirkland, T.N. et al., 2022).

КРИПТОКОКОЗ

Криптококоз – це опортуністична зоонозна грибкова інфекція з глобальним розповсюдженням, яка спричинюється патогенними інкапсульованими дріжджами роду *Cryptococcus*.

Історична довідка. Перше згдування криптококозу з'явилося в середині 1890-х років, як опис пацієнта з хронічним періоститом великогомілкової кістки. Незалежно від цього подібні дріжджі були виявлені у персиковому соку, що бродить (Barnett J.A., 2010; Busse O., 1894). За останніми оцінками, приблизно 220 000 випадків криптококового менінгіту трапляються щороку, особливо у людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом. Майже $\frac{3}{4}$ випадків криптококозу припадає на країни Африки на південь від Сахари, тоді як решта випадків – переважно на Азію та Тихоокеанський регіон (Rajasingham R. et al., 2017), що відображає їхній тягар ВІЛ/СНІДу. Доступ до високоактивної антиретровірусної терапії різко знизив рівень захворюваності на СНІД та пов'язаний зі СНІДом криптококоз. Однак будь-яка людина з імуносупресією, наприклад, ятрогенною імуносупресією у пацієнтів з трансплантатами та аутоімуними захворюваннями, а також іншими станами, такими як хронічні патології печінки, має підвищений ризик розвитку криптококової інфекції. Наприклад, криптококоз може вражати до 20% реципієнтів трансплантатів паренхіматозних органів у Сполучених Штатах (Singh N. et al., 2008). Таким чином, криптокок залишатиметься викликом для світової охорони здоров'я в осяжному майбутньому.

Криптококи уражують широкий спектр ссавців та людину, повідомлялося про захворювання у птахів, рептилій і амфібій. Два представника роду *Cryptococcus neoformans* і *C. gattii* відповідальні за більшість клінічних випадків цього захворювання. *C. neoformans* є умовно-патогенним мікроорганізмом людини, і в першу чергу вражає людей з імуносупресивними станами. *C. neoformans* і *C. gattii* є доволі поширеними у природі. У людей в результаті розвитку хвороби виникають симптоми ураження дихальних шляхів, центральної нервової системи (ЦНС) або інших органів. Криптококоз іноді призводить до летальних наслідків у людей, незважаючи на лікування (CFSPH, 2013; Coelho C., Farrer R.A., 2020).

Етіологія. Криптококи – це інкапсульовані меланіноутворюючі, базидіоміцетні дріжджі, що існують у природі як сапрофіти. Грибкова інфекція має широкий спектр клінічних проявів і вважається основною причиною менінгіту у ВІЛ-інфікованих пацієнтів (Spadari C.C. et al., 2020).

Cryptococcus spp. є грибами відділу *Basidiomycota*. Гетерогенний рід *Cryptococcus* включає понад 70 різних видів, хоча лише деякі з них є патогенними для людини. Ці грибові патогени небезпечні для людини. В роді *Cryptococcus* патогенні для людей і тварин два види: *C. neoformans* та *C. gattii*. Вид *C. gattii* спочатку називали *C. neoformans* var. *gattii* через його характерну схожість з *C. neoformans*. Однак у 2002 році цей вид було перекласифіковано як окремий від *C. neoformans*, через відмінності у фенотипі, біології та генетичній таксономії (Kwon-Chung K.J. et al., 2002). Інші види, включаючи *C. laurentii*, *C. albidus*, *C. uzbekistanensis*, *C. adeliensis*, *C. curvatus*, *C. magnus*, *C. humicolus*, *C. luteolus*, *C. macerans*, *C. flavescens* і *C. uniguttulatus* були виявлені в клінічних випадках; однак це буває рідко. З останньої групи організмів, *C. laurentii* і *C. albidus* були описані

переважно у людей. *Cryptococcus spp.* є диморфними грибами, але зустрічаються переважно у дріжджовій формі як у господаря, так і в навколишньому середовищі, і зазвичай розмножуються брунькуванням. За обміну генетичною інформацією між ними виникає ідеальна (міцеліальна) стадія гриба. Є докази того, що *C. neoformans* і *C. gattii* можуть спаровуватися в природному середовищі (але не всередині тварин-господарів). Результатом спарювання між організмами *C. neoformans*, є новоутворення, яке отримало назву *Filobasidiella bacillisporus* (CFSPH, 2013).

Рід складається з п'яти серотипів (на основі структурних відмінностей у полісахаридній капсулі): серотипи *A*, *D* і *AD* *C. neoformans* та *B* і *C* *C. gattii*. Гібриди між *C. neoformans* і *C. gattii* також існують. *C. neoformans* var. *grubii* містить типи *VM* і *VMI*, а *C. neoformans* var. *neoformans* еквівалентний типу *BHIB*, тоді як гібридом між *C. neoformans* var. *grubii* та *C. neoformans* var. *neoformans* є тип *VMIII*. *C. gattii* містить молекулярні типи *VGI*, *VGII*, *VGIII* і *VGIV*. Рід далі класифікується на різні молекулярні типи та підтипи, які можна ідентифікувати за допомогою різних інструментів молекулярного типування, таких як мультилокусне (MLST), повногеномне секвенування (WGS) та кількісне картування локусів (QTL) (CFSPH, 2013; Kwon-Chung K.J. et al., 2014).

C. neoformans чутливий до 70% етанолу, 0,5% хлоргексидину, 1,2% гіпохлориту натрію, йодофорів (бетадин), фенольних дезінфікуючих засобів, глутаральдегіду і формальдегіду. Для руйнування біоплівки використовується 0,5% хлоргексидин або високі концентрації гіпохлориту натрію. *C. neoformans* також інактивується вологим теплом за 121°C й експозиції 20 хвилин або сухим теплом 165–170°C протягом 2 годин (CFSPH, 2013).

Епідеміологічні та епізоотологічні відомості. Серотипи *A*, *D* і *AD* *C. neoformans* мають тенденцію до широкого розповсюдження в навколишньому середовищі. Вони зазвичай асоціюються з ґрунтом, збагаченим перегноєм (достатня кількість азоту), особливо з домішками посліду від голубів. *C. gattii* здебільшого зустрічається в гниючій деревині та інших рослинних матеріалах, зокрема всередині та навколо різних видів дерев, таких як річковий червоний евкаліпт (*Eucalyptus camaldulensis*), нещодавно також повідомлялось, що ріжкове та оливкове дерева є додатковими важливими екологічними нішами для штамів *C. gattii* (Danesi P. et al., 2021).

Cryptococcus neoformans var. *grubii* (серотип *A*), що має глобальне географічне поширення, є причиною близько 95% криптококових інфекцій. На інфекції, спричинені *C. neoformans* (серотип *D*) або *C. gattii* (штами серотипів *B/C*) припадає решта 4–5% випадків (Maziarz E.K., Perfect J.R., 2016). *C. neoformans* var. *neoformans* (серотип *D*) реєструється переважно в європейських країнах. *C. gattii* історично був географічно обмежений тропічними і субтропічними регіонами, такими як південна Каліфорнія, Гаваї, Бразилія, Австралія, Південно-Східна Азія та Центральна Африка. Зовсім недавно *C. gattii* було виявлено в помірних кліматичних широтах, наприклад, на острові Ванкувер, в Тихому океані, Північно-Західному регіоні США та частині Європи (Cogliati M., 2013).

Криптококоз був описаний у багатьох видів ссавців і сумчастих тварин. Ця хвороба є доволі поширеною у кішок, і вона була описана в інших котятих, особливо гепардів (*Acinonyx jubatus*). Про клінічні випадки захворювання

повідомлялось у собак, тхорів, морських свинок, коней, ослів, великої рогатої худоби, овець, кіз, буйволів, свиней та південно-американських верблюдів (лами, альпаки та вігоні). Серед диких тварин, що утримуються в неволі, криптококоз був виявлений у рудих лисиць (*Vulpes vulpes*), норок, цивет, газелей, тапірів (*Tapirus spp.*), пекарі (*Tayassu tajacu*), муфлонів (*Ovis musimon*), землерийок (*Tupaia tana* і *Tupaia minor*), слонових землерийок (*Macroscelides proboscides*), миші трав'яної смугастої (*Lemniscomys barbarus*), потору (*Potorous spp.*), коал (*Phascolarctos cinereus*), валлабі, приматів та диких морських ссавців. Безсимптомна колонізація слизових виявлена у котів, собак, коал, коней, білок. *S. gattii* часто виявляли за клінічного прояву в собак, кішок, тхорів, гепардів, коней, коал, кіз, лам, альпак, тапірів та морських ссавців. Інші види *Cryptococcus*, які іноді можуть спричинювати захворювання у ссавців – *C. albidus* (коні, собаки, кішки, каліфорнійські морські леви), *C. magnus* (кішки), *C. laurentii* (собаки, коні) і *C. flavescens* (собаки) (CFSPH, 2013; do Carmo F.N. et al., 2022).

Встановлено, що *C. neoformans* може тимчасово колонізувати кишечник деяких видів птахів. Його також можна виявити в посліді, від клінічно здорових птахів. Цей організм є особливо поширений у посліді коломноподібних птахів (наприклад, голубів), але його іноді також виявляли в фекаліях або мазках з клоаки папуг, горобцеподібних, курей, лебедів (*Cygnus spp.*), нанду (*Rhea spp.*) і хижих птахів. *S. gattii* також виділяли з пташиного посліду або мазків із клоаки різних видів птахів. Проте клінічні випадки у птахів нечасті. Папуги іноді уражаються *C. neoformans* var. *grubii* або *S. gattii*. В спеціальній літературі описано кілька випадків криптококозу у брунатних ківі (*Apteryx australis mantelli*), яких утримували у неволі й усі вони були спричинені *S. gattii*. Криптококоз нечасто спостерігається у домашньої птиці та голубів.

Дослідниками було описано кілька випадків криптококозу в рептилій, включаючи ящірок і змій. Амфібії також виявилися сприйнятливими. Про легеневий криптококоз повідомлялося в жаб. Людина може бути вражена як *S. neoformans*, так і *S. gattii*. Інфекції людини *S. neoformans* іноді пов'язані з впливом посліду, особливо від голубів. Випадки хвороби пов'язували з контактом із послідом від домашніх птахів. Описаний випадок, коли людина заразилась після контакту з фекаліями домашньої сороки. У рідкісних випадках папугові виявились причиною захворювань людей з ослабленим імунітетом. Багато людей з криптококозом, уражених *S. neoformans* часто не мають історії прямого контакту з птахами (CFSPH, 2013).

Cryptococcus neoformans вперше був ідентифікований як патоген для людини наприкінці XIX століття, але *S. gattii* був визнаний патогеном людини лише наприкінці 1970-х років Gattii та Eeckels (Hu S. et al., 2020). Вид *S. neoformans* переважно асоціюється з хворими на СНІД з ослабленим імунітетом, хоча також повідомлялося про випадки інфікування цілком імунокомпетентних господарів. Імунокомпетентні пацієнти піддаються більшому ризику інфекцій, спричинених *S. gattii* (Maziarz E.K., Perfect J.R., 2016). Криптококовий менінгіт стає важливою проблемою громадського здоров'я. Щорічно реєструється до 1 мільйона нових випадків, зі значною захворюваністю й смертністю. Оскільки хвороба є провідною опортуністичною інфекцією у пацієнтів з ВІЛ, саме вона

відповідальна за смертність у межах більш ніж 80% (Hagen F. et al., 2015; Rajasingham R. et al., 2017).

Захворюваність на криптококоз в розвинених країнах знижується завдяки доступності антиретровірусної терапії. Хоча випадки криптококозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів зменшуються, спостерігається збільшення кількості випадків серед не ВІЛ-інфікованих пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями, реципієнтів трансплантатів органів та пацієнтів з аутоімунними захворюваннями (Henaio-Martínez A.F., Beckham J.D., 2015).

Криптококова інфекція зазвичай передається аерогенним шляхом, через вдихання дріжджів в легені з навколишнього середовища, наприклад, з ґрунту, забрудненого пташиним послідом (для *C. neoformans* var. *neoformans* та var. *grubii*), або евкаліптових дерев та гниючої деревини (для *C. gattii*).

Криптококи виділяли з висохлих частинок ґрунту розміром менше 2 мкм в діаметрі. Такі дрібні частинки ґрунту легко переносяться повітрям. Організм може колонізувати дихальні шляхи, не спричиняючи жодних симптомів, і так само, легені можуть звільнитись від нього без будь-яких наслідків. Дріжджові клітини також здатні проникати в легеневі альвеоли і поширюватися через кровоток, спричиняючи інфекції м'яких тканин, пневмонію і переважно менінгоенцефаліт (Kwon-Chung K.J. et al., 2014).

У людей з ослабленим імунітетом гриби можуть реактивуватися і спричиняти дисеміновані інфекції.

Передача від людини до людини дуже рідкісна і відбувається лише за незвичайних обставин. Кілька випадків було пов'язані з передачею під час трансплантації тканин або органів, включаючи внутрішні органи і рогівку. У медичних працівників розвивались локалізовані ураження шкіри після випадкової самоінокуляції зараженою кров'ю. Можлива нозокоміальна передача в лікарнях. Зареєстровані рідкісні випадки передачі від матері до дитини. Передачу було зареєстровано у ВІЛ-інфікованих жінок, але відсутні задокументовані випадки у немовлят, народжених імунокомпетентними жінками (CFSPH, 2013).

Захворювання у тварин. Природно набуті інфекції виникають у домашніх тварин, таких як коти, собаки, велика рогата худоба, свині, кролі, вівці і коні, диких тварин, таких як коали і дикі копитні, а також у багатьох наземних і водних плацентарних ссавців, включаючи сумчастих, рептилій, амфібій і риб. Однак не повідомлялося про випадки перенесення збудника (зараження) від тварини до людини або від людини до людини. Криптококоз зазвичай є спорадичним захворюванням у окремих тварин і нечасто реєструється у кількох тварин одночасно в одному і тому ж місці. У тварин інфекція зазвичай починається з ураження носової порожнини, придаткових тканин і легенів, а потім поширюється на різні органи, особливо на шкіру, очі і центральну нервову систему.

У людей інфекція здебільшого виникає через вдихання висушених дріжджових клітин або потрапляння базидіоспор у легені. Криптококоз займає наступне місце після аспергільозу та кандидозу за частотою виникнення серед інвазивних грибкових інфекцій і становить до 7% інвазивних грибкових інфекцій у реципієнтів трансплантатів внутрішніх органів (Pappas P.G. et al., 2010).

Як правило, *Cryptococcus* відомий своєю здатністю спричинювати менінгоенцефаліт, але грибок може інфікувати майже будь-який орган людини,

причому легенева інфекція є другим за поширеністю проявом (Zavala S., Baddley J.W., 2020).

Інфекції, спричинені *C. neoformans*, зазвичай характеризуються запамороченням, головним болем, нудотою, змінами в поведінці, порушенням зору або слуху, комою та судомами. Більшість симптомів зумовлені менінгоенцефалітом з низькою імунною відповіддю у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Під час інфекції *C. gatti* можуть спостерігатися гранульоми головного мозку та легень. Криптококова пневмонія клінічно не відрізняється від інших запалень легень. Ураження шкіри у вигляді виразкових папул з ексудатом, багатим на криптококи, спостерігаються в разі дисемінованих інфекцій приблизно у 5% пацієнтів, незалежно від ВІЛ-статусу. В кістках та суглобах зазвичай виявляють остеолітичні ураження та абсцеси, а також часто спостерігається ураження лімфатичних вузлів. Зрідка повідомлялося про кератит, ендокардит, перитоніт та міозит (Bedi J.S. et al., 2022).

C. neoformans зустрічається у всьому світі. *C. neoformans* var. *grubii* набагато частіше, ніж *C. neoformans* var. *neoformans* виділяють із навколишнього середовища, і на нього також припадає більшість клінічних випадків. *C. neoformans* var. *neoformans* найбільш поширений у Європі. Спочатку вважалося, що ареал *C. gattii* обмежується тропічними й субтропічними районами Австралії, Нової Зеландії, Америки, Азії та Африки. Однак цей збудник нині зустрічаються в регіонах з помірним кліматом. В Європі *C. gattii* здебільшого зустрічається в Середземноморському регіоні, але кілька клінічних випадків описані в більш холодних кліматичних регіонах (CFSPH, 2013).

Cryptococcus spp. майже завжди потрапляють до організму людини або тварини з навколишнього середовища, переважно шляхом вдихання. У людей ці збудники переважно розмножуються спочатку в легенях; однак первинна колонізація також може відбуватися в слизових носа і дихальних пазухах деяких тварин. Криптококи іноді потрапляють до організму через розриви шкіри, де вони зазвичай спричиняють локалізоване захворювання. У великої рогатої худоби криптококи проникають через соски й спричиняють мастит. Збудник може розповсюдитись по організму з сечовивідних шляхів.

Приховані інфекції були зареєстровані як у людей, так і у тварин. Незначна кількість збудника, інкапсульованого у гранульомах, в легенях або в лімфатичних вузлах, може активізуватись внаслідок виниклого імунодепресивного стану, й спричинити захворювання. Збудник також може зберігатися в передміхуровій залозі чоловіків. Пряма передача між людьми або тваринами може виникнути лише за незвичайних обставин. В спеціальній літературі описаний випадок, коли в людини розвинувся локалізований криптококоз після випадкової самоінокуляції крові. Також повідомлялося про передачу від людини до людини під час трансплантації паренхіматозних органів. Описана нозокоміальна передача людям у відділеннях інтенсивної терапії. Рідкісні випадки перинатальної передачі були задокументовані у ВІЛ-інфікованих жінок. Трансплацентарна передача *C. gattii* описана у зараженої морської свинки (CFSPH, 2013).

Життєві цикли та екологічні ніші *C. neoformans* і *C. gattii* ще не повністю вивчені. Обидва ці організми ростуть як дріжджі всередині тіла людини або тварин й розмножуються брунькуванням. За такої ситуації вони утворюють великі

полісахаридні капсули, які захищають збудника від фагоцитозу імунними клітинами. У навколишньому середовищі вони зазвичай розмножувалися як сапрофітні дріжджі й переважно без утворення капсули. Однак вони також можуть переходити від дріжджових форм до ниткоподібних, зазвичай шляхом спаровування. Ниткоподібні форми є важливими, тому що вони можуть генерувати базидіоспори, які є досить дрібними, й можуть проникати глибоко в легені шляхом вдихання. Ці спори, а також сухі дріжджі (які можуть залишатися життєздатними), вважаються інфекційними формами для людей і тварин. Відносна важливість двох форм все ще обговорюється; проте інфекційність базидіоспор передбачає обов'язковість виявлення місць, де можуть утворювати спори криптококи й, таким чином, впливати на ризик зараження. Не висушені дріжджі не відіграють важливої ролі в розвитку легеневої інфекції, оскільки вони занадто великі, щоб потрапити в альвеоли.

Загалом, *C. neoformans* та *C. gattii* займають різні екологічні ніші. *C. neoformans* сильно пов'язаний з пташиним послідом. Цей мікроорганізм можна виявити у фекаліях або змивах з клоаки різноманітних видів птахів. Вважають, що голубиний послід містить значну кількість цього збудника. В голубиному посліді активно розмножуються дріжджові форми *C. neoformans*, особливо якщо останній захищений від впливу сонячного світла. В цьому середовищі підтримується обмін генетичною інформацією між *C. neoformans* var. *grubii* та *C. neoformans* var. *neoformans*. *C. neoformans* може залишатися життєздатним протягом 2 років і більше у свіжих або висушених фекаліях голубів. В посліді деяких інших птахів, включно з папугами і канарками, може також підтримуватись ріст дріжджів *Cryptococcus*, але чи підтримується спороутворення, наразі невідомо.

C. neoformans var. *neoformans* виявляли в гнилій деревині, в дуплах дерев, в ґрунті навколо деяких дерев. Проте до кінця не з'ясовано, чи збудник походить із пташиного посліду, чи довго зберігається в деревині. Вважають, що деревина є основним резервуаром *C. gattii*. Обрізання сучків, лісозаготівля та порушення ґрунту може збільшувати концентрацію збудника в повітрі. Підвищені концентрації *C. gattii* також були виявлені в повітрі навколо евкаліптових дерев коли вони цвітуть. *C. gattii* також іноді виявлялися в пташиному посліді або зразках з клоаки. *C. neoformans* і *C. gattii* також можна знайти в інших середовищах, де вони можуть виживати протягом тривалого часу. *C. neoformans* виділяли з багатьох забруднених предметів. Наприклад, збудник було виділено з персикового соку. *C. gattii* виявляли в зразках прісної та солоної води. Цей збудник виживав у дистильованій й океанічній воді кімнатної температури більше року. *C. neoformans* і *C. gattii* виділяли з організму ос та інших комах.

Рідкісні представники *Cryptococcus* spp., такі як *C. albidus* або *C. laurentii*, можна виявити в різних середовищах включно з ґрунтом, рослинами, їжею та пташиним послідом. *C. albidus* є широко поширеним ґрунтовим сапрофітом (CFSPH, 2013).

Велике дослідження проведене в Канаді показало зв'язок між випадками хвороби, спричиненими *C. gattii* з порушеннями цілісності ґрунту. Патогенні *Cryptococcus* spp. виявляють на слизових носа незначного відсотка тварин. Дослідження на острові Ванкувер (Канада), виявили *C. gattii* в носових ходах 1,1% собак, 4,3% кішок і 1,5% коней. Спостереження показали, що у частини

тварин збудник з часом елімінувався в організмі носіїв, проте до 30% хворіли з клінічними ознаками через 4–6 місяців після проведеного дослідження. Простійку колонізацію *Cryptococcus spp.*, а також про клінічні випадки хвороби повідомлялося в коал. Клінічні випадки здебільшого реєструються у котів, ніж у інших домашніх тварин, але причина цього невідома. Нині вважають, що імуносупресія не відіграє значної ролі у сприйнятливості тхорів і собак до захворювання. Криптококоз, спричинений *C. gattii*, відносно часто реєструють у коней в Західній Австралії. Хоча хворих тварин доволі успішно лікують, але за ураження ЦНС прогноз щодо одужання сумнівний. Рецидиви виникали навіть під час інтенсивного лікування.

Прогноз ефективності лікування може відрізнитися залежно від виду. Коти добре реагують на лікування, особливо коли не уражена ЦНС. Однак клінічні випадки у коней переважно закінчуються летально. Криптококовий мастит у великої рогатої худоби зазвичай протікає в легкій формі, але іноді хвороба закінчується летально. Велика рогата худоба за цієї хвороби рідко одужує спонтанно.

Незважаючи на високу поширеність *C. neoformans* у птахів, носійство збудника нечасто переходить у хворобу. У голубів останнє пояснюється їх високою температура тіла, яка, як очікується, пригнічує реплікацію збудника. Значна частина папугових з серії випадків із Австралії мали локалізовані ураження верхніх дихальних шляхів. В Європі й на Американському континенті збудник уражав і нижні частки легенів тощо. Імуносупресія або порушення нормальної бактеріальної флори після застосування антибіотиків вважаються факторами, які сприяють схильності до захворювання в деяких видів птахів (CFSPH, 2013).

В більшості країн світу *C. neoformans* є збудником опортуністичних інфекцій, які переважно уражають людей з проблемами в клітинній ланці імунітету. Хворі на СНІД і люди після трансплантації органів є найбільш сприйнятливими. Приблизно 5–10% ВІЛ-інфікованих хворіли на криптококоз. Захворюваність серед таких людей значно знизилась із розробкою більш ефективної ретровірусної терапії.

В США річна захворюваність на криптококоз становить нині 0,4–1,3 випадки на 100 000 людей, від 2 до 7 випадків на 1000 хворих на СНІД і від 0,3 до 5,3 випадки на 100 пацієнтів після трансплантації.

C. neoformans також може бути важливим збудником у імунокомпетентних людей. В Китаї було проведене велике дослідження зі значною вибіркою, й як виявилось, *C. neoformans* і *C. gattii* переважно уражали здорових людей без хронічних захворювань або інших ускладнень. У В'єтнамі *C. neoformans* var. *grubii* виявився найбільш розповсюдженою причиною криптококового менінгіту в імунокомпетентних людей. Наслідки інфекції *C. neoformans* залежать від здоров'я господаря, форми захворювання і догляду. Здорові люди часто піддаються впливу цього збудника, але самі не хворіють. Серологічні дослідження показують, що люди стикаються зі збудником ще в дитячому віці. В людей можуть виникати легеневі гранульоми, які містять *C. neoformans* й можуть проходити без лікування. Якщо не лікують криптококоз із ураженням ЦНС, навіть у імунокомпетентних людей, він закінчується летально. Рівень летальності протягом 10 тижнів складає

10–25% серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів в розвинутх країнах, незважаючи на наявність високоактивної антиретровірусної терапії. В країнах з обмеженими ресурсами, смертність серед цієї групи населення складала 37–43% навіть під час використання амфотерицину *B* і іноді досягала 100% в окремих випадках. Летальність 20–100% випадків реєструвалась у пацієнтів, які перенесли трансплантацію органів.

Частота захворювань у людей, спричинених *C. gattii*, сильно варіює, особливо між географічними регіонами й складом населення. Як і у випадку з *C. neoformans*, більшість людей, які піддаються впливу *C. gattii*, не хворіють. В Австралії, де цей збудник відносно розповсюджений в довкіллі середньорічна захворюваність на криптококоз, спричинений *C. gattii*, становить ≤ 1 випадок на 1 000 000 людей. Аборигенне населення Австралії має більш високий рівень захворюваності. В одному з досліджень повідомлялося про 140 випадків криптококозу на 1 000 000 населення (77% спричинені *C. gattii*). Захворюваність на криптококоз за участю *C. gattii* також висока в центральній частині Папуа-Нової Гвінеї (43 випадки на 1 000 000 населення), цей показник був підвищений на Острові Ванкувер в Канаді (25 випадків на 1 000 000 населення), інших регіонах Канади й США. Факторами ризику розвитку захворювання було куріння, вживання імунодепресантів, інфікування ВІЛ, хронічні захворювання, рак, різні респіраторні, серцеві та печінкові хвороби, діабет.

Оцінка смертності від криптококозу, спричиненого *C. gattii* в Австралії, Британській Колумбії, США і Папуа-Новій Гвінеї варіюють від 9% до 36%. Рівень смертності від менінгоенцефаліту, спричиненого *C. gattii* в Австралії становив до 20% і до 41% в Папуа-Новій Гвінеї. Смертельна хвороба може частіше реєструватись у пацієнтів похилого віку, людей із супутніми захворюваннями та ослабленим імунітетом.

Інші види криптококів, крім *C. neoformans* або *C. gattii* в людей спричиняють захворювання не часто. Однак це переважно були випадки в людей з порушеннями клітинного імунітету, пацієнтів, які вживали імунодепресанти, хворіли на рак або на СНІД. Деякі випадки були пов'язані із вживленням у тканини постійних катетерів. Хвороби, спричинені іншими збудниками реєстрували також і в цілком здорових людей. В спеціальній літературі описаний менінгіт спричинений *C. uniguttulatus* у здорової, без хронічних захворювань людини (CFSPH, 2013).

Клінічні ознаки і перебіг. Інкубаційний період інфекцій, спричинених *C. neoformans* невизначений, адже цей організм повсюдний і часто неможливо встановити, коли людина була заражена. В деяких випадках клінічні ознаки виникали через місяці або роки після впливу збудника. Збудник *C. gattii*, відповідальний за острівні спалахи (Ванкувер) й мали характерний молекулярний тип, який дозволив визначити інкубаційний період у відвідувачів островів. Хвороба спричинена цим збудником з'являлась через 42–390 днів після контакту, середній інкубаційний період становив 6–7 місяців (CFSPH, 2013).

Наслідки інфікування людей *C. neoformans* або *C. gattii* варіюються від безсимптомної колонізації дихальних шляхів із респіраторними ознаками різного ступеня вираженості до дисемінованої інфекції, за яких реєструють ураження ЦНС, очей, шкіри та інших органів. Хоча, здається, є деякі відмінності між

синдромами, спричиненими *C. neoformans* і *C. gattii*, обидва види можуть вражати будь-який орган. У імунодепресованих господарів *C. neoformans* може спричинювати незначне запалення. Лише незначний відсоток людей, які зазнали впливу одного або іншого збудника можуть захворіти. У більшості пацієнтів *Cryptococcus spp.* потрапляють в організм через дихальні шляхи і реплікуються спочатку в легенях, згодом ураження можуть бути помітні на рентгенівських знімках. У клінічних випадках ознаки можуть варіювати від неспецифічного кашлю до більш значних симптомів, які можуть включати задишку, біль у грудях або кровохаркання. Інші клінічні ознаки можуть включати субфебрильну гарячку, втрату маси тіла, анорексію та нездужання. Може виникати плевральний випіт, і у дорослих респіраторний дистрес-синдром. Серйозні респіраторні синдроми можуть виникати у пацієнтів з ослабленим імунітетом. У більшості здорових пацієнтів ураження здебільшого самообмежені. З легенів *Cryptococcus spp.* може поширюватися на інші органи та системи, особливо у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Респіраторні симптоми можуть як передувати, так і виникати одночасно з іншими синдромами. Дисеміновані ураження також можуть спостерігатися в осіб, які мали безсимптомний перебіг легеневої інфекції. Ураження ЦНС є найбільш поширеною формою дисемінованого криптококозу. Для криптококозу притаманні підгострі або хронічні менінгіти та менінгоенцефаліти, або масовані ураження криптококами головному мозку. Розвиток хвороби часто є підступним, адже початкові ознаки, такі як головний біль, втома, сонливість або зміни в поведінці притаманні й іншим станам. Постійний головний біль зазвичай триває кілька тижнів. Спостерігається незначне підвищення температури тіла, однак вона може бути й в нормі. Ригідність шиї часто мінімальна або відсутня. Інші ознаки, наприклад аномалії зору, судоми, блювання, порушення свідомості та паралічі, можуть розвинути в разі прогресування хвороби. Часто зустрічається параліч черепних нервів.

Криптококи можуть спричинювати вогнищеві ознаки, такі як афазія, мозочковий синдром або парез, особливо у імунокомпетентних пацієнтів. Підвищений тиск спинномозкової рідини (ліквору) або хронічний менінгоенцефаліт можуть призводити до гідроцефалії та подальших неврологічних ознак, включно з деменцією. Виявлялись також симптоми ураження спинного мозку або ішемічного інсульту. Неліковані інфекції головному мозку зрештою призводять до летальних наслідків, особливо в осіб з ослабленим імунітетом. Часто виявляють неврит зорового нерва, хоріоретиніт і ендодфальміт. Очні ознаки, включаючи втрату зору, пов'язують з внутрішньочерепною гіпертензією внаслідок ураження ЦНС. Розповсюдження мікроорганізмів на шкіру може спричинювати різні ураження, які можуть імітувати інші захворювання. Адже виявляють папули, які можуть виразкуватися або розвиватися в інші форми, пустули, везикули, булли, виразки, пальповану пурпуру, поверхневі гранульоми, бляшки, підшкірні пухлиноподібні утворення, целюліт, абсцеси, некротичний фасциїт. Ураження шкіри часто виникають одночасно з криптококозом головного мозку або інших органів. Менш часті або рідкісні синдроми включають остеомієліт, септичний артрит, міокардит, лімфаденіт, гепатит, перитоніт, абдомінальна криптококома, ураження шлунково-кишкового тракту, абсцеси нирок, простатит, міозит, ендокардит і септичний шок.

У хворих на СНІД інвазія збудника в надниркові залози може спричинювати надниркову недостатність. Ураження сечостатевої системи часто протікає безсимптомно. Залишкові явища, включно з порушеннями зору або стійкими неврологічними дефектами спостерігаються і після лікування (CFSPH, 2013).

Інкубаційний період в тварин, як у людей, може тривати від декількох місяців або років після контакту.

У кішок криптококоз може бути як осередковим, так і дисемінованим, вражаючи одну з систем організму або багато систем і органів. Клінічні ознаки можуть починатися несподівано, а можуть розвиватись поступово й стають більш показовими й серйозними протягом тижнів або місяців. Може спостерігатись гарячка. Неспецифічні клінічні ознаки можуть включати млявість, анорексію та втрату маси тіла. Коти з локалізованою інфекцією, в тому числі в носовій порожнині, можуть не мати показових клінічних ознак хвороби. Локалізована хвороба верхніх дихальних шляхів (односторонній або двосторонній хронічний риніт або синусит) є найпоширенішою формою криптококозу у кішок. Часто спостерігаються клінічні ознаки, які включають чхання, хропіння або сопіння, задишку, носові деформації та/або слизово-гнійні, серозні або серозно-кров'янисті виділення з носа. Поліпоподібні утворення можуть іноді видаватись з однієї або обох ніздрів. В окремих котів спостерігаються одночасні шкірні або підшкірні набряки та вузликові ураження на морді, зокрема на перенісці, збоку обличчя, верхньої губи або ніздрів. Деякі з цих уражень можуть виразкуватись. Крім того, підщелепні лімфатичні вузли часто збільшені. З часом до інфекції залучається носова порожнина. Виразкові або проліферативні ураження можуть розвинути на язиці, яснах, піднебінні. Поширення інфекції на вуха може призводити до середнього отиту та вестибулярних розладів. Поширення в ретробульбарні тканини може призводити до екзофтальму та випадання третьої повіки. Можливе також ураження мозку. Захворювання нижніх дихальних шляхів також може виникати у котів, хоча не так часто, як ураження верхніх дихальних шляхів. Синдроми можуть включати пневмонію, плеврит і ураження середостіння. Ураження ЦНС є поширеним явищем у кішок, причому виявляють, як вогнищеві масові ураження (криптококоми), так і криптококовий менінгіт. Неврологічні ознаки можуть бути від легких до тяжких, з різними проявами, наприклад зміною в темпераменті або поведінці, депресії, дезорієнтації, вестибулярних ознаках (наприклад, нахил голови й її обертання, ністагм), смиканні голови. Спостерігаються атаксії, парези або паралічі, тремор, судоми, аномальні реакції зіниць і сліпота. Можливий менінгіт, біль у грудопоперековому відділі хребта або тазових кінцівках, іноді реєструють гіперестезію та ригідність потилиці. Часто виявляють проблеми в функціонуванні 5–12 черепних нервів. Ураження ЦНС реєструють нечасто. Часто реєструють ураження очей, такі як хоріоретиніт, неврит зорового нерва, панофтальміт, крововиливи в сітківку та іридоцикліт. Також можуть спостерігатись невеликі прозорі вогнища відшарування сітківки з мінімальною запальною реакцією. Очні ураження часто супроводжують інші синдроми, особливо клінічні ознаки ураження ЦНС. Деякі коти можуть осліпнути. В патологічний процес утягуються інші органи, включаючи кістки (остеомиєліт), середостіння, серце, щитовидну залозу, селезінку, печінку та сечовивідні шляхи. Зазвичай ураження шкіри проявляються у вигляді

флюктууючих або твердих папул і вузликів. Деякі пошкодження шкіри можуть виразкуватися, але свербіж незначний або відсутній.

Генералізоване захворювання шкіри свідчить про дисемінований криптококоз. Пряма інокуляція мікроорганізмів у шкіру може іноді спричинювати поодинокі ураження (CFSPH, 2013).

У собак здебільшого уражаються або дихальні шляхи або ЦНС. В цього виду тварин за легеневих уражень здебільшого виявляють *C. gattii*. Можуть також уражуватись: очі (гранулематозний хоріоретиніт, оптичний неврит); лімфатичні вузли; різні внутрішні органи (нирки, селезінка і печінка); м'язи; кістки або інші тканини. Повідомлялося про шкірні ураження та інвагінацію кишечника в цього виду тварин. Дослідники вказували, що дисемінований криптококоз зустрічається частіше у собак, ніж у котів.

В тхорів реєструють або локалізовані (на носі, в ділянці хребта або пальця), або дисеміновані ураження. Лімфаденопатія і респіраторні ознаки за криптококозу тхорів є переважаючими. В спеціальній літературі у цього виду описані неврологічні ознаки, менінгіт та очні ураження (хоріоретиніт, сліпота), ураження шлунково-кишкового тракту за дисемінованого перебігу. За тяжкого перебігу тварини часто пригнічені, в них спостерігається втрата маси тіла, діарея, блювання, а також задишка.

У жуйних тварин спостерігались легеневі ураження, мастити, та ураження ЦНС. За криптококового маститу виникає анорексія, зменшення молоковіддачі, збільшення лімфовузлів, які розміщені біля вимені. Уражені частки молочної залози набряклі та тверді. Молоко може бути в'язким, слизовим, сірувато-білим, іноді водянистим, із пластівцями. Нечасто виявляють неврологічні ознаки, які доповнювались аномаліями ходи та порушеннями зору в тварин, депресією, кружлянням по колу, анорексією та порушеннями рефлексів. Запалення легень, мастит, риніт, менінгоенцефаліт, алопеції, ексудативні ураження шкірі були описані у кіз. Мастити реєстрували у водяних буйволів.

Синдроми, про які повідомлялося у верблужах, включають ураження нижніх дихальних шляхів, ЦНС і дисеміновані ураження.

В спеціальній літературі описано клінічні випадки у коней, які характеризувались менінгоенцефалітом/менінгітом, ураженням нижніх дихальних шляхів або пневмоніями, ураженням верхніх дихальних шляхів (пазухи, носова порожнина), остеомієлітом, ураженням шлунково-кишкового тракту, ендометритами, абортами, плацентитом, дисемінованими ураженнями. Ураження шкіри описане в ослів.

У папугових ознаки криптококозу характеризуються обструкцією верхніх дихальних шляхів. У них часто виявляють проліферативні ураження, які можуть нагадувати неоплазію навколо дзьоба або носа. Інфекція може прогресувати й залучаються структури, розташовані поблизу носової порожнини (носоглотка, піднебіння та пазухи). Часто уражується ЦНС. У кількох папуг крім ураження ЦНС, реєстрували ураження повітряних мішків, легенів, внутрішніх органів, дисеміновані ураження.

Криптококоз у голубів спостерігається нечасто. Описані локальні підшкірні набряки під очима. Повідомлялося про смертельні інфекції *C. gattii* в неволі у ківі.

На розтині виявляли гранулематозну пневмонію, дисемінований розвиток з ураженням серця, нирок і шлунка (CFSPH, 2013).

Крім видів *C. neoformans* і *C. gattii*, нечасто патогенний вплив на тварин можуть проявляти інші криптококи. *C. albidus* виявляли за статевої інфекції в коней, а також у випадках летальних наслідків дисемінованого криптококозу у собак і котів. Пневмонія, спричинена цим збудником призвела до загибелі каліфорнійського морського лева. Збудник також виявляли під час кератиту в коней. *C. magnus* було виділено в імунокомпетентної кішки, в якій виявляли рецидивні ураження кінцівок разом із регіонарними лімфатичними вузлами. Реєструвалось також ураження ЦНС. *C. magnus* також виділяли з уражень вуха kota із зовнішнім отитом. *C. laurentii* виявляли в собак з остеомієлітом. Цей збудник також був виявлений у шлунку абортів плодів коней. Підшкірні інфекції *C. flavescens* у собак характеризувалися абсцесами на морді, щелепах і повіках (CFSPH, 2013).

Пташиний послід є важливим фактором передачі *C. neoformans* в навколишньому середовищі. Цей збудник особливо активно розмножується в голубиному посліді, де він також може утворювати спори. Обидва збудники, і *C. neoformans* і *C. gattii* нечасто виявляють у випорожненнях або мазках з клоаки багатьох інших видів птахів. Короткочасна колонізація кишкового тракту також можлива. Повідомлялося про трансплацентарну передачу *C. gattii*, в морських свинок (CFSPH, 2013).

Патолого-анатомічні зміни. Значні ураження проявляються у вигляді гранульом або у вигляді драглистої маси з мінімальним запаленням. У котів ураження виявляють в багатьох органах і системах. В'язкий ексудат часто виявляється в носових ходах і пазухах. На внутрішніх органах, у грудній і черевній порожнинах виявляють невеличкі желатинові вузлики. У випадку ураження ЦНС, мозкові оболонки можуть бути застійними та потовщеними. Іноді в головному мозку виявляють драглисті ураження, які вкриті мізерним мукоїдним ексудатом. У деяких котів спостерігають хоріоретиніт або панофтальміт. У собак із смертельним криптококозом виявляли гранульомами по всьому тілу. Ураження виявляють в легенях, нирках, лімфатичних вузлах, селезінці та печінці. Ураження ЦНС проявляються в вигляді менінгоенцефаліту і масових гранулематозних уражень головного і спинного мозку. Подібні ураження можуть спостерігатися й в інших видів (CFSPH, 2013).

Діагностика. Наявність інкапсульованих дріжджів під час прямого мікроскопічного дослідження клінічних зразків у людей, таких як спинномозкова рідина, сеча, кров, мокротиння або брохоальвеолярний лаваж, разом з тестуванням на криптококовий антиген у сироватці та спинномозковій рідині, є корисними для діагностики.

Повільний ріст грибів в культурі *in vitro* робить ідентифікацію криптококової культури складною. Наявність детермінант вірулентності, таких як полісахаридна капсула, багата на глюкуронооксиломаннан, утворення меланіну та уреазна активність відрізняє їх від інших патогенних дріжджів, таких як *Candida* (Kwon-Chung K.J. et al., 2014). Ідентифікацію *Cryptococcus sp.* можна провести за допомогою уреазно-позитивних дріжджів на декстрозному агарі Сабуро, агарі з

інфузійним мозковим розчином та коричневими колоніями на агарі Нігеру (настоянка насіння).

Загальноприйняті діагностичні тести, такі як фарбування індійськими чорнилами та тестування з набором антигенів, є відносно швидкими, але вони не дають можливість розрізнити два види *Cryptococcus*.

Реакція латексної аглютинації (або рідше використовується *ELISA*) може виявити капсульні антигени в крові або лікворі. Серологія для виявлення специфічних антитіл зазвичай не використовується в діагностиці, оскільки здорові люди часто бувають серопозитивними.

Інші корисні тести включають КТ і МРТ у пацієнтів з захворюваннями ЦНС, рентген у пацієнтів з легеневими симптомами також підвищує ефективність діагностики (*CFSPH*, 2013).

Молекулярні інструменти, такі як полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), мас-спектрометрія з матричною лазерною десорбцією/іонізацією (*MALDI-TOF MS*), генні чіпи та методи секвенування широко використовуються для ідентифікації *Cryptococcus spp.* з клінічних зразків і дозволяють розрізнити *C. neoformans* та *C. gattii*.

Нові методи, такі як використання позитивно заряджених наночастинок срібла як субстрату для диференціації *C. neoformans* та *C. gattii* у клінічних зразках безпосередньо за допомогою поверхнево-посиленого розсіювання (*SERS*) та спектрального аналізу показали точність 100% після 10-кратної перехресної перевірки (Hu S. et al., 2020).

В тварин збудника здебільшого виявляють в крові або в інших зразках, отриманих за біопсії, мазках-відбитках, аспіратах або тампонах з уражених ділянок, носового секрету, змивів з бронхів, шкірного ексудату, ліквору, фекаліях і сечі.

C. neoformans і *C. gattii* це дріжджі від круглих до овальних, оточені великими капсулами, які особливо чітко видно під час забарвлення муцикарміном Майєра, Індійською тушшю. Препарати часто фарбують альціановим синім, метенамін сріблом за Гоморі, колоїдним залізом, кислотним методом Шиффа (*PAS*), сріблом за Массоном-Фонтаном, Грамом, Райтом.

Cryptococcus spp. також можна визначити в тканинах за допомогою імунофлюоресценції або імуногістохімії.

За допомогою реакції латексної криптококової аглютинації можна виявити капсульні антигени *C. neoformans* у крові, ЦСР або сечі.

C. neoformans і *C. gattii* можуть утворювати колонії на більшості середовищ, але найкраще ростуть на грибних середовищах. Використовують декстрозний агар Сабуро без циклогексимиду. Колонії здебільшого з'являються протягом 2–5 днів, але ріст може сповільнюватися у зразках з незначною кількістю організмів. Організм може бути ідентифікований за зовнішнім виглядом, здатністю до росту за 37°C та біохімічними показниками; молекулярними методами, такими як секвенування ДНК; або з комерційними системами ідентифікації дріжджів. Диференціювати *C. gattii* від *C. neoformans* можна за допомогою агару з канаванін-гліцин-бромтимоловим агаром. За необхідності для епідеміологічного аналізу можна визначити генетичні типи за допомогою таких методів, як мультилокусне типування послідовностей (*MLST*) або визначення поліморфізму

довжини посилених фрагментів (*AFLP*) (*CFSPH*, 2013; Coelho C., Farrer R.A., 2020).

Диференційна діагностика. Під час підтвердження криптококозу в людей можна отримати хибно-позитивні результати, адже існує перехресна реактивність (хибна позитивність) з представниками родів *Trichosporon*, *Histoplasma*, *Penicillium marneffei* (*penicilliosis*) і представниками *Mucoromycotina* (*mucormycosis*). Остаточний діагноз можна також поставити шляхом посіву.

Лікування. Рання діагностика та лікування криптококового менінгіту в людини є ключовими для зниження смертності від криптококової хвороби. На основі оцінки тяжкості захворювання, ступеня дисемінації, ураження ЦНС або гострого респіраторного синдрому, а також визначення титрів антигену визначають курс лікування. Пацієнтів з безсимптомними інфекціями або легкими та помірними легеневиими інфекціями лікують флуконазолом. Важку дисеміновану форму криптококозу можна лікувати амфотерицином *B* та флуцитозином (Bedi J.S. et al., 2022).

Крім флуконазолу для лікування криптококозу можна використовувати різні протигрибкові засоби, включаючи амфотерицин *B*, флуцитозин (5-фторцитозин) та ітраконазол. Часто для лікування хвороби, спричиненої *C. neoformans* і *C. gattii* може знадобитися підтримувальна терапія, особливо для пацієнтів із підвищеним внутрішньочерепним тиском з захворюваннями ЦНС. Іноді рекомендують застосовувати хірургічне втручання. Імунокомпетентних пацієнтів, з безсимптомним перебігом, в разі обмеження інфекції лише легенями, можна не лікувати, оскільки такі інфекції зазвичай проходять самостійно.

Іноді може виникнути синдром відновлення імунітету в пацієнта й останнє ускладнить лікування криптококозу. Цей синдром виникає в разі підвищення імунітету у хворого, який був раніше в стані імунодепресії (наприклад, вагітна пацієнтка після пологів або ВІЛ-інфікована особа, яка отримує протівірусне лікування). Подальша надто сильна імунна відповідь на *Cryptococcus* може посилити симптоми і навіть може призвести до летального результату. Одночасно можуть застосовуватися протизапальні препарати (іноді потрібно лікувати такі стани). Після лікування деякі пацієнти з ослабленим імунітетом повинні протягом тривалого часу або довічно приймати протигрибкові препарати для запобігання рецидиву прихованих інфекцій (*CFSPH*, 2013).

Криптококоз у тварин лікують протигрибковими засобами. Використовують такі препарати, як амфотерицин *B*, флуцитозин, ітраконазол, флуконазол і кетоконазол. Флуцитозин не використовується окремо, оскільки це призводить до швидкого розвитку резистентності; натомість він зазвичай поєднується з амфотерицином *B*. Вибір протигрибкових засобів залежить від виду тварин і побічних ефектів препарату, а також від здатності препарату проникати в постраждалі ділянки. Фактором, який гальмує застосування лікування є вартість препаратів, особливо, якщо мова йде про великих тварин. Одночасно призначають короткі курси протизапальних препаратів для зменшення запалення в критичних місцях (мозок). Медикаментозне лікування іноді поєднується з хірургічним втручанням або видаленням новоутворення (*CFSPH*, 2013; Coelho C., Farrer R.A., 2020).

Профілактика та заходи боротьби. Оскільки спори грибка присутні в навколишньому середовищі в багатьох регіонах світу, регулярний цільовий скринінг і превентивна протигрибкова терапія з профілактичним застосуванням флуконазолу профілактують криптококоз серед населення у групах ризику в ендемічних районах. Крім того, запобігання вдиханню спор грибів в ендемічних регіонах є важливими для профілактики захворювання у населення. Уникнення пилових ділянок, що містять пташині фекалії, також може допомогти у запобіганні інфекціям, спричиненим *C. neoformans*. В ендемічних регіонах де ростуть такі дерева, як евкаліпт і камеді, виявляють значні концентрації збудника, тому групам ризику слід уникати перебування в таких місцях (Coelho C., Farrer R.A., 2020; Bedi J.S. et al., 2022).

Для профілактики захворювання в людини необхідно зменшувати рівень впливу джерел збудника з оточуючого середовища, якими є пташиний послід (особливо голубиний), деревина під час лісозаготівлі й вирубки, цвітучі евкаліпти й ґрунт. Видаленню посліду повинне передувати хімічне знезараження або змочування водою або маслом для попередження утворення аерозолів. Хоча випадків передачі збудника від тварини людині не зареєстровано, потрібно бути обережними під час контактів з тваринами, хворими на криптококоз. Люди, які працюють з такими тваринами дотримуються відповідних запобіжних заходів, уникають випадкового потрапляння збудника на шкіру, уникають будь-яких ушкоджень останньої. Тваринні клітки і туалетні лотки необхідно регулярно дезінфікувати. Постійно проводять цілеспрямований скринінг осіб з ослабленим імунітетом, виявляють криптококові антигени й ранні дисеміновані інфекції (коли вони ефективно піддаються лікуванню)(CFSPH, 2013).

C. gattii і *C. neoformans* широко розповсюджені в пташиних фекаліях, в загнилій деревині і ґрунті, тому всі фактори ризику захворювань все ще погано вивчені. Хоча окремі фактори (наприклад, порушення ґрунту) підвищують ризик криптококозу, адже клінічні випадки виникають навіть у домашніх тварин, які утримуються в приміщенні. Слід також мати на увазі, що багато тварин, які піддаються впливу збудника можуть клінічно не хворіти. Наприклад, в зоопарку Антверпена, виник криптококоз, спричинений *C. neoformans*. Джерела інфекції були виявлені в стовбурі дерева, пнях і гнилій деревині.

Криптококові мастити у великої рогатої худоби здебільшого пов'язані з лікуванням молочної залози з приводу інших захворювань (CFSPH, 2013; Coelho C., Farrer R.A., 2020).

МУКОРМІКОЗИ

Мукормікоз належить до опортуністичних інфекцій, які спричиняються різноманітними видами нитчастих пліснявих грибів порядку *Mucorales*. Основними шляхами зараження є вдихання спор *Mucorales* через дихальні шляхи, вживання зараженої їжі або проникнення через шкірні рани. Основними збудниками є *Rhizopus*, *Lichtheimia* та *Mucor*. Мукормікоз часто виникає в осіб з ослабленим імунітетом і зазвичай швидко прогресує з високою смертністю (>40%) (Carreras E. et al., 2019; Cornely O.A. et al., 2019; Yang N. et al., 2023).

Симптоми риноцеребральної інфекції здебільшого виникають унаслідок інвазивних некротичних уражень носа і піднебіння, що спричиняють біль, гарячку, орбітальний целюліт, проптоз і гнійні виділення з носа. Захворювання можуть супроводжувати симптоми з боку центральної нервової системи. Легеневі симптоми різко виражені і включають продуктивний кашель, високу температуру і задишку. Дисемінована інфекція може виникнути у пацієнтів із сильно ослабленим імунітетом (MSD, 2025).

Етіологія. Термін “мукормікози” використовується для описання кількох інфекцій, спричинених грибами порядку *Mucorales* класу *Zygomycetes*. Мукормікоз (також відомий як зигомікоз і смертельна чорна інфекція, спричинена чорним грибом) може бути серйозною інфекцією, що загрожує життю, й здебільшого пов’язана зі злоякісними новоутвореннями, трансплантацією гемопоетичних стовбурових клітин та паренхіматозних органів тощо (Jeong W. et al., 2019).

Найпоширенішими збудниками мукормікозу є *Rhizopus spp.* та *Leichtheimia spp.* Захворювання характеризується обширним некротизуючим васкулітом, що призводить до тромбозу та подальшого інфаркту тканин (Bedi J.S. et al., 2022).

Епідеміологічні й епізоотологічні відомості. Мукормікоз – це рідкісна грибова інфекція, спричинена впливом мукорових пліснявих грибів, які зазвичай присутні у ґрунті, гної, рослинах, гниючих фруктах і овочах, повітрі і навіть у слизовій оболонці здорових людей. Основними шляхами зараження мукормікозом є вдихання спор, споживання зараженої їжі та потрапляння грибків у садна або порізи на шкірі (Mahalaxmi I. et al., 2021). Крім того, внутрішньолікарняні спалахи пов’язані із забрудненням медичних інструментів, систем вентиляції та лікарняних одноразових інструментів (Simbli M. et al., 2008).

Отже, порядок *Mucorales* містить велику кількість видів. Найпоширенішими збудниками мукормікозу є *Rhizopus*, *Mucor* та *Lichtheimia*, на які припадає 90% усіх випадків (Uppuluri P. et al., 2021). *Rhizopus spp.* є найпоширенішими збудниками, відповідальними за >70% випадків мукормікозу в усьому світі (Ribes J. A. et al., 2000; Roden M. M. et al., 2005). У клінічній практиці часто спостерігаються комплекси *Mucor spp.*, *Lichtheimia spp.*, *Cunninghamella spp.*, *Apophysomyces spp.*, *Rhizomucor spp.* та *Saksenaea spp.* *Mucor spp.* є вторинними збудниками в Африці, Азії та Європі, за ними йдуть *Lichtheimia spp.* в Європі, Північній і Південній Америці (Özbek L. et al., 2023). Однак, *Apophysomyces spp.* є вторинними збудниками в Індії (Skiada A. et al., 2018). В Азії також зареєстровано кілька рідкісних патогенів, таких як *Rhizopus homothallicus* та *Mucor irregularis* (Prakash H., Chakrabarti A., 2019).

Глобальна поширеність мукормікозу залишається невизначеною через незначну кількість популяційних досліджень (Cornely O.A. et al., 2019; Patel A. et al., 2020). За даними популяційного лабораторного активного епідеміологічного нагляду в США, кумулятивний показник захворюваності на мукормікоз становив 1,7 на мільйон людино-років (Rees J. R. et al., 1998). Цей показник постійно зростає, і до 2016 року кількість госпіталізацій, пов'язаних з мукормікозом, досягла 16 на мільйон людино-років (Kontoyiannis D. P. et al., 2016). Крім того, існують значні епідеміологічні відмінності між розвиненими країнами та країнами, що розвиваються (Spellberg B. et al., 2005). Захворюваність на мукормікоз в Індії завжди була значно вищою за середньосвітовий показник, а поширеність приблизно в 70 разів перевищувала глобальну захворюваність (Prakash H., Chakrabarti A., 2021). Зокрема, кількість хворих на *COVID*-19-асоційований мукормікоз (*CAM*) зросла під час пандемії *COVID*-19. Зростання річного рівня інфікування або захворюваності також спостерігалось в Китаї (Lin E. et al., 2017), Пакистані та Ірані (Motamedi M. et al., 2022). Захворюваність на мукормікоз також зросла в розвинених країнах і країнах з високим рівнем доходу (Vaezi A. et al., 2016; Skiada A. et al., 2018; Cornely O.A. et al., 2019), але рівень захворюваності в розвинених країнах нижчий, ніж у країнах, що розвиваються (Gebremariam T. et al., 2014). За останнє десятиліття захворюваність на мукормікоз зросла в багатьох європейських країнах (Франція, Бельгія, Швейцарія та Іспанія) (Petrikkos G. et al., 2014)]. Захворюваність становила 6,3 та 0,62 на 100 000 госпіталізованих відповідно в університетських лікарнях Женеви (Ambrosioni J. et al., 2010) та Іспанії (Torres-Narbona M. et al., 2008).

Мукормікоз найпоширеніший серед людей з ослабленим імунітетом, у пацієнтів з погано контрольованим діабетом (особливо за наявності кетоацидозу). Деякі помітні фактори ризику інфікування включають крім діабету, нейтропенію, трансплантацію органів або стовбурових клітин, травми та опіки, гематологічні розлади, вживання стероїдів, метаболічний ацидоз, внутрішньовенне вживання наркотиків, ниркову недостатність, посттуберкульозну реабілітацію, підвищення рівня заліза в організмі (пацієнти, які приймають залізовмісний препарат дефероксамін), гематологічні злоякісні новоутворення, недоїдання, недоношеність новонароджених, вживання антибіотиків широкого спектру дії, вориконазолу тощо (Roden M. M. et al., 2005; Jeong W. et al., 2019). Однак грибок не поширюється лише через контакт з інфікованими людьми чи тваринами.

Будівельні роботи, забруднені повітряні фільтри, а також різні процедури та пристрої, пов'язані з охороною здоров'я, також можуть бути пов'язані з виникненням внутрішньолікарняного мукормікозу (Petrikkos G. et al., 2012). Крім того, пригнічення імунітету, спричинене різними вірусними інфекціями, дисбаланс мікробіоти носа, сезонні зміни температури та вологості, що впливають на концентрацію частинок у повітрі та ріст мукору, можуть спровокувати мукормікоз (Rudramurthy S. M. et al., 2021).

У людей первинне місце та шляхи зараження варіюються залежно від різних родів, що входять до порядку *Mucorales*, а також від імунного статусу пацієнта (Serris A. et al., 2019).

Хоча мукормікоз є рідкісним захворюванням, його наслідки можуть бути руйнівними з точки зору високого рівня смертності, що становить від 20% до 50%

за локальних інфекцій і до 50% за дисемінованих, до 70–90% за поширених уражень (Sipsas N.V. et al., 2018).

Підвищення кількості випадків мукормікозу (інфекції чорного грибка) спостерігалось в Індії та сусідніх країнах Південної Азії під час епідемії *COVID-19*. Дослідження показали, що пацієнти госпіталізовані у зв'язку з *COVID-19*, особливо ті, які потребували оксигенотерапії та лікування кортикостероїдами, мали вищий ризик розвитку мукормікозу (Singh A.K. et al., 2021).

Патогенез мукормікозу залишається в багатьох питаннях нез'ясованим, хоча було запропоновано кілька гіпотез. Гіперглікемія може підвищувати ризик грибкових інфекцій, які потенційно пов'язані з грибковою інвазією. Підвищене споживання іонів заліза також може бути важливим патогенетичним механізмом. Вплив *COVID-19* на імунну систему міг сприяти виникненню мукормікозу під час пандемії (Pushparaj K. et al., 2022; Liang M. et al., 2024).

Інфекції шкіри, спричинені *Rhizopus*, розвиваються під герметичними щільними пов'язками, але здебільшого є наслідком травми, коли травмовані ділянки забруднені ґрунтом, що містить спори грибка. Останнє може відбуватися під час стихійних лих або внаслідок пошкоджень, пов'язаних із бойовими діями. Хоча шкірний мукормікоз часто буває опортуністичною інфекцією, зараження шкіри може відбуватися в носіїв, які мають розвинену імунну систему, під час зараження грибковими спорами внаслідок травми. Риноцеребральний мукормікоз зазвичай важкий і часто смертельний, якщо його не діагностувати на ранніх етапах і не лікувати активно. Некротичні ураження з'являються на слизовій оболонці носа або іноді на піднебінні. Судинне вторгнення гіфів призводить до тромбозу і прогресуючого некрозу тканин, який може вразити носову перегородку, піднебіння і кістки, що оточують орбіту або синуси. Прояви можуть включати біль, гарячку, флегмону орбіти, проптоз, офтальмоплегію, втрату зору, гнійні виділення з носа і некроз слизової оболонки. Прогресуюче поширення некрозу до головного мозку може спричинити симптоми порожнинного тромбозу синуса, напади, афазії або геміплегії. Легеневий мукормікоз подібний до інвазивного аспергільозу. Легеневі інфекції перебігають із вираженою симптоматикою (наприклад, продуктивний кашель, висока температура, задишка)(Liang M. et al., 2024; MSD, 2025).

Клінічні ознаки і перебіг. Ранні симптоми включають сірувато-чорну пігментацію в носі або ротовій порожнині та закладеність носової порожнини. Осідання грибкових спор біля очей і на слизові очей призводить до набряку останніх, а у деяких пацієнтів ураження може поширюватися на щоки. На більш пізній стадії грибок може проникати в мозок, що призводить до летальних наслідків (смертність до 50%)(Bedi J.S. et al., 2022).

Інфекція може вражати носові пазухи, головний мозок і легені та може становити загрозу для життя у хворих на діабет або осіб із значно ослабленим імунітетом. У пацієнтів з ослабленим імунітетом *Mucorales* мають тропність до ангіоінвазії, що призводить до дисемінації, інфаркту та некрозу тканин. На відміну від цього, шкірна форма захворювання рідко поширюється і асоціюється з менш тяжкими наслідками. Залежно від місця виникнення, мукормікози можна розподілити на шість форм: *рино-орбітальний церебральний мукормікоз*,

легеневий, шкірний, шлунково-кишковий, дисемінований та нечастої локалізації (Simbli M. et al., 2008; Liang M. et al., 2024).

Отже, форми перебігу мукомікозу включають легеневий мукомікоз (*PM*), рино-орбітально-мозковий мукомікоз (*ROCM*), дисемінований мукомікоз, мукомікоз шкіри або м'яких тканин (*CM*), шлунково-кишковий мукомікоз (*GM*) та інші рідкісні форми, такі як ниркова інфекція, ендокардит, остеомієліт та перитоніт (Yang N. et al., 2023; Gupta I. et al., 2023). *ROCM* є найбільш поширеним, особливо у пацієнтів з *DM* (дисемінованим мукормікозом), за ним йде *PM*. *ROCM* був більш поширеним у пацієнтів з діабетом. *PM* часто спостерігається у пацієнтів з тривалою нейтропенією та під час лікування тяжкої хвороби “трансплантат проти господаря” і діабетичного кетоацидозу (Xhaard A. et al., 2012; Muthu V. et al., 2022; Hoenigl M. et al., 2022). *CM* є третім за поширеністю типом мукормікозу і може виникати у пацієнтів без встановленого основного захворювання, *DM* або *HM* (Skiada A. et al., 2022). Травма є найпоширенішим способом передачі *CM*. Крім того, *CM* і *GM* здебільшого зустрічаються у дітей (Zaoutis T.E. et al., 2007), особливо у недоношених (Kaur H. et al., 2018). У Китаї *GM* часто виникає на фоні хронічних виразок шлунково-кишкового тракту (Wei L.W. et al., 2022).

Діагностика. За останні 30 років збільшення кількості осіб з ослабленим імунітетом та вдосконалення методів діагностики призвели до зростання захворюваності на мукормікоз (Schmitz J. E. et al., 2022; Azhar A. et al., 2022).

Діагноз є насамперед клінічним, потребує серйозних епідеміологічних передумов і підтверджується гістопатологічними та культуральними дослідженнями (Tang X. et al., 2021).

Рання діагностика, своєчасне лікування та хірургічне видалення (за потреби) мають вирішальне значення для покращення результатів лікування пацієнтів з мукормікозом. Поширені методи діагностики включають біопсію та забарвлення грибків (за допомогою *KOH*). Посів клінічних зразків (наприклад, тканин, бронхоальвеолярного лаважу – БАЛ) на стандартному поживному середовищі вважається “золотим стандартом”. Візуалізаційні тести, такі як КТ легень, пазух носа або інших частин тіла, залежно від локалізації підозрюваної інфекції, також можуть бути використані для підтвердження діагнозу.

Нині застосовуються неінвазивні процедури на основі ПЛР для виявлення ДНК *Mucorales* у таких зразках, як плазма, сироватка або навіть сеча. *Mucorales* тепер можна надійно ідентифікувати за допомогою матричної лазерно-десорбційної мас-спектрометрії (*MALDI-TOF MS*) (Bedi J.S. et al., 2022; Jung S., Kim M.S., 2023; Liang M. et al., 2024).

Лікування. Мукормікоз важко піддається лікуванню. Іноді може знадобитися як внутрішньовенна протигрибкова терапія, так і хірургічне втручання з видаленням уражених (некротизованих) ділянок, що вимагає мультидисциплінарного командного підходу в умовах стаціонару. Ліпосомальний амфотерицин *B* є препаратом вибору (внутрішньовенні введення), і його потрібно починати застосовувати на ранній стадії. Інші протигрибкові препарати, такі як посаконазол або ізавуконазол, також застосовуються для лікування (Cornely O.A. et al., 2019; WHO, 2023). Навіть на тлі інтенсивного лікування рівень смертності високий.

Профілактика та заходи боротьби. Важко уникнути вдихання грибкових спор, оскільки гриби, які спричинюють мукормікоз й доволі поширеними в навколишньому середовищі.

Вакцини для специфічної профілактики мукормікозу не існує. Люди із ослабленим імунітетом мають уникати місць з значною кількістю пилу, наприклад, будівельних майданчиків або розкопок. Якщо такі візити неминучі, потрібно використовувати респіратор N95. Слід уникати діяльності, яка передбачає тісний контакт з ґрунтом або пилом, наприклад, садівництва. Якщо це неможливо, то під час роботи просто неба потрібно одягати захисне взуття, рукавички, довгі штани та сорочки з довгими рукавами. Для зменшення ймовірності розвитку шкірної інфекції, необхідно обробляти ушкодження шкіри дезінфікуючим милом та промивати водою, особливо якщо на них потрапив ґрунт або пил. Профілактика *COVID*-асоційованого мукормікозу повинна бути спрямована на усунення основних факторів ризику (WHO, 2023), таких як кращий контроль глікемії у хворих на цукровий діабет, належне застосування системних кортикостероїдів та запобігання надмірному використанню антибіотиків, протигрибкових препаратів та інших імуномодуляторів. Інші заходи з профілактики та контролю інфекцій мають бути направлені на запобігання поширенню цього збудника в навколишньому середовищі. Ці методи включають належну стерилізацію та дезінфекцію обладнання, що використовується багатьма пацієнтами (трахеальні трубки, апарати ШВЛ), вентиляційних систем (погана вентиляція в лікарні може сприяти поширенню вологості та пилу), потрібно забезпечувати належний догляд за ранами (бинти, стрічки, клейкі матеріали, калоприймачі повинні бути стерилізовані та регулярно змінюватися) та належне управління в медичних установах (WHO, 2023; Bedi J.S. et al., 2022; Liang M. et al., 2024).

ПНЕВМОЦИСТОЗ

(*PNEUMOCYSTIS PNEUMONIA*), ЯК ПОТЕНЦІЙНИЙ ЗООНОЗНИЙ МІКОЗ

Пневмоцистоз, який спричинює *Pneumocystis carinii*, виникає переважно у дітей з недостатнім харчуванням та осіб з імуносупресією (наприклад, хворих на СНІД), проявляється інтерстиціальною плазмоклітинною пневмонією (*Pneumocystis pneumonia* – *PCP*) і нечасто позалегеневим захворюванням з абсцесами в лімфатичних вузлах, печінці, селезінці та кістковому мозку.

Історична довідка. Пневмоцистис – це повсюдно поширений одноклітинний гриб, який розповсюджений по всьому світу. Спочатку вважалося, що це єдиний вид найпростіших, який інфікує широкий спектр господарів-савців, але нині він визнаний як рід грибів, що включає групу високодиверсифікованих видів з чітко вираженою специфічністю до певного виду господаря. Вид, який інфікує людину – *Pneumocystis jirovecii*. У людей з ослабленим імунітетом, особливо з нелікованою інфекцією вірусу імунodefіциту людини (ВІЛ, *HIV*), пневмоцисти можуть спричинювати важку, потенційно смертельну пневмонію, широко відому як пневмоцистна пневмонія (*PCP*, улюблена аббревіатура в дослідницькій спільноті, що займається вивченням пневмоцистної інфекції), яку також іноді називають пневмонією, спричиненою *P. jirovecii* (*PJP*; в старій класифікації *P. carinii hominis*) і пневмоцистозом. Імунокомпетентні особи можуть бути інфіковані *P. jirovecii*, але ця інфекція зазвичай протікає безсимптомно або проявляється лише як легка респіраторна інфекція. Насправді, на основі серологічних і ПЛР-аналізів показано, що більшість немовлят виявляються інфікованими у віці до 1 року (Vargas S.L. et al., 2001; Beard C.B. et al., 2005).

Пневмоцистис був вперше визнаний в середині ХХ століття як важливий патоген людини, що спричинює епідемії інтерстиціальної пневмонії у недоношених дітей та дітей з недостатнім харчуванням в Європі (Gajdusek D.C., 1957; Goldman A.S. et al., 2005). У 1960–1970-х роках все частіше повідомлялося про *PCP* у пацієнтів з ослабленим імунітетом, особливо онкохворих, оскільки на той час розроблялися інтенсивні хіміотерапевтичні та протизапальні схеми лікування. Однак лише на початку 1980-х років пневмоцистит набув загальнонаціонального значення, коли виникнення *PCP* (а також саркоми Капоші) у раніше здорових молодих чоловіків призвело до початкового визнання епідемії СНІДу (CDC, 1982). До початку широкого застосування комбінованої антиретровірусної терапії (*cART*) лише в Сполучених Штатах щорічно реєструвалося понад 20 000 нових випадків *PCP* (CDC, 2001). Незважаючи на різке зниження захворюваності після впровадження *cART*, *PCP* залишається однією з найпоширеніших і найсерйозніших опортуністичних інфекцій серед людей, які живуть з ВІЛ/СНІДом (Buchacz K. et al., 2016). Випадки *PCP* нині трапляються переважно в осіб, які не знають про свій ВІЛ-статус або не отримують *cART* чи профілактику *PCP* (Lundberg B.E. et al., 2000; Fei M.W. et al., 2009), а також в осіб з прогресуючою імуносупресією, коли кількість *CD4*-лімфоцитів становить <100 клітин/мкл (Wolff A.J., O'Donnell A.E., 2001). Останнім часом захворюваність на *PCP* зростає у пацієнтів без ВІЛ-інфекції внаслідок більш широкого застосування потужних імуносупресивних препаратів, включаючи різні імуносупресивні моноклональні антитіла (Reid A.B. et al., 2011;

Roux A. et al., 2014), та більш широкого застосування трансплантації органів; за останні 2 десятиліття повідомлялося про численні спалахи *PCP* у пацієнтів з трансплантатами, особливо з нирковим трансплантатом (de Boer M.G. et al., 2011; Yiannakis E.P., Boswell T.C., 2016). Все частіше колонізація *Pneumocystis* виявляється у пацієнтів з різними легеневиими захворюваннями, що може сприяти швидшому зниженню легеневої функції (Morris A., Norris K.A., 2012).

Етіологія. Довгий час *P. carinii* розглядався як вид найпростіших з огляду на морфологічні критерії та чутливість до антимікробних препаратів, поки молекулярно-біологічні та структурні дослідження не дозволили припустити його таксономічне положення серед грибів. Однак у ньому відсутній ергостеролін, характерний компонент клітинної мембрани грибів, тому інгібітори синтезу ергостеролу неефективні проти нього. Навпаки, його клітинна стінка містить бета-1,3 глюкан, і фунгіцидні антибіотики, активні проти його синтезу, дуже ефективні *in vivo*.

P. carinii описаний як паразитологічними, так і мікологічними термінами. Із зрілих цист із вісьмома круглими, овальними або веретеноподібними інтрацистними тілами (молоді трофозоїти/спори) невеликі (1–2 мкм) або більші (3–5 мкм) гаплоїдні трофозоїти/трофічні форми вивільняються через розривання клітини. Фарбування за Гімза показує їх червоне ядро та блакитну цитоплазму. У нестатевій фазі два з цих гаплоїдних трофозоїтів зливаються й утворюють диплоїдну зиготу, оточену тонкою стінкою цисти, яка називається прецистою/спороцистою (4–5 мкм). Два мейотичних поділи і мітоз дають вісім гаплоїдних ядер. Поділ цитоплазми знову дає інтрацистичні тіла (молоді трофозоїти/спори), причому прециста/спороциста стає товстостінною зрілою цистою (від 5 до 8 мкм), яку можна зафарбувати метенамін-нітратом срібла. Або ця стадія усувається, або стінка кісти лопає в легенях господаря і призводить до аутоінфекції, яка може призвести до фунгемії з високими показниками, наприклад, у хворих на СНІД.

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. *P. carinii* широко поширений у природі, але, здається, є облігатним паразитом, який може розмножуватися лише в організмі господаря. Можливими джерелами зараження людини вважаються домашні тварини та тварини зоопарків, а також вільноживучі гризуни (свині, кролі, вівці, кози, собаки, миші та щури). Тим часом різні структури білків і детальний аналіз послідовності ДНК і РНК показали чітку специфічність варіантів для господаря, тому була запропонована класифікація, залежна від останнього, наприклад, *P. carinii formae specialis ratti* (інфікує щурів і названий на честь *Antonio Carini*), *P. carinii muris* (миша як господар), *P. carinii suis* (свиня як господар). Збудник інфекції людини, спочатку названий *P. carinii hominis*, нині отримав назву *P. jirovecii* (інфікує людей і названий на честь *Otto Jirovec*), *P. wakefieldiae* (інфікує щурів і названий на честь *Ann Wakefield*) та *P. oryctolagi* (інфікує кролів) (Revised nomenclature, 1994; Frenkel J.K., 1999; Durand-Joly I. et al., 2000; Keely S.P. et al., 2004; Cushion M.T. et al., 2004; Redhead S.A. et al., 2006; Dei-Cas E. et al., 2006).

Тваринний резервуар для *P. jirovecii* поки що не виявлено, тому можна вважати, що пневмоцистоз людини не є доведеним зоонозом. Імовірно, резервуарами є пацієнти з клінічно невираженою інфекцією та пацієнти з явним

захворюванням. У більшості епідеміологічних досліджень аналіз контактів хворого тощо, виявив локалізацію випадків у районах клініки (лікарні, шпиталю), що свідчить про можливість перенесення збудника людиною або нозокоміального поширення інфекції (Ma L. et al., 2018).

Пневмоцистоз зазвичай є захворюванням пацієнтів з ослабленим імунітетом (СНІД) або дітей до 4-го місяця життя, які страждають від недоїдання або ослаблених, також пацієнтів, яким застосовується імуносупресивна терапія, наприклад, після трансплантації (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018).

Сероепідеміологічні дослідження показали, що більшість (від 70 до 100%) дітей до 4-го року життя були інфіковані *Pneumocystis* без прояву захворювання. Передача від людини до людини доведена; однак агент, здається, також зустрічається в навколишньому середовищі, хоча й у незначній кількості. Зараження людини відбувається аерогенним шляхом через вдихання заражених частинок пилу або аерозолів. Трансплацентарна передача в легені плоду була зареєстрована та інтерпретована як прояв органотропності збудника.

Досі не доведено, чи є ранній контакт з *Pneumocystis* лише тимчасовою колонізацією, чи він призводить до довічної латентної інфекції, яка пізніше, наприклад, за умов імуносупресії, призводить до клінічно вираженого пневмоцитозу. Здатність агента змінювати свої поверхневі глікопротеїни може сприяти його ухиленню від імунних механізмів організму. Як альтернатива, повторне зараження може відбутися пізніше та призводити до явного пневмоцитозу за умов, згаданих вище (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018). Ще в 2010 р. було проведене дослідження, яке виявило ДНК *P. jirovecii* в повітрі, що оточувало пацієнтів з підтвердженою *PCP*, що підтверджує можливість передачі інфекції повітряно-крапельним шляхом (Choukri F. et al., 2010).

Клінічні прояви. Більшість інфекцій протікають безсимптомно і проявляються лише у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Клінічні дослідження показали, що інкубаційний період триває від 4 до 8 тижнів.

Провідними симптомами в людей є гарячка, задишка, непродуктивний кашель, періодичний біль у грудях, тахіпное, тахікардія та ціаноз.

За аускультатії, як правило, не виявляють змін або іноді виявляють хрипи. Рентгенологічне дослідження, однак, часто показує двосторонні дифузні, особливо перигілярні інфільтрати, які відповідають аутоптичним ознакам альвеол і бронхіол, заповнених густим пінистим ексудатом і великою кількістю *Pneumocystis*. 78% усіх ВІЛ-інфікованих пацієнтів мають принаймні один епізод *PCP* під час розвитку інфекції, що кінцево стає безпосередньою причиною смерті кожного 5-го пацієнта (Kovacs A. et al., 1991; Kovacs J.A., Masur H., 2009).

Позалегеневі прояви, наприклад, характеризувались ураженнями вух, очей, лімфовузлів, некротичних або геморагічних вогнищ в області вух, очей, лімфатичних вузлах, печінці, селезінці та кістковому мозку. Ретиніти і васкуліти виявлялись нечасто (Ng V.L. et al., 1997; Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018).

Діагностика. Проводять виявлення агента в мокротинні (після інгаляції 3% розчину *NaCl*), виділеннях з трахеї, бронхіальному лаважі або під час мікроскопії біопсійних матеріалів із легень (*Giemsa, Gram-Weigert*) у всіх ВІЛ-пацієнтів і пацієнтів зі стійким пригніченням клітинного імунітету.

Антитіла до збудника можна підтвердити в РІФ. З успіхом застосовується ПЛР та *MLST* (навіть визначається профіль генотипу). Остання більш чутлива, але менш специфічна, ніж мікроскопія (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018). Збудник можна виявляти за допомогою *VNTR*-аналізу на основі гель- та капілярного електрофорезу (Ma L. et al., 2002; Gits-Muselli M. et al., 2015; Alanio A. et al., 2017).

Диференційна діагностика. У людей виключають *пневмонії* та бронхіальні ураження іншої етіології (*туберкульоз, аспергільоз, лімфангіолойоміоматоз, бронхоектази, саркоїдоз, пневмоконіоз, гіперінтенсивний пневмонит* тощо) (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018).

Лікування. Препаратом вибору для лікування є триметоприм-сульфаметоксазол подвійної дії 3×2 таблетки/день перорально, протягом 21 дня. Альтернативою є дапсон 1×100 мг/добу перорально, плюс триметоприм 3×5 мг/кг/день перорально; або кліндаміцин 4×300 – 450 мг/день плюс примаквін 1×15 мг основи/день перорально; або атоваквон 2×750 мг/добу (під час прийому їжі), кожен протягом 21 дня. Пацієнтам із важкими та гострими захворюваннями застосовують триметоприм-сульфаметоксазол внутрішньовенно: триметоприм 15 – 20 мг/кг/добу плюс сульфаметоксазол 75 – 100 мг/кг/добу в 3 – 4 прийоми. Для запобігання клінічному погіршенню, особливо в перші дні лікування, показано додаткове лікування преднізолоном: за 15 – 30 хв до триметоприму-сульфаметоксазолу 2×40 мг/добу перорально, протягом на 5 днів; потім 1×40 мг/добу ще протягом 5 днів, а потім 1×20 мг/добу ще 11 днів (McDonald E.G. et al., 2024).

У ВІЛ-пацієнтів з *PCP* часто виникає важка інфекція, прояв якої практично зникає під час антиретровірусної терапії (*БААРТ*), а рівень летальності серед хворих помітно зменшується (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018).

Профілактика. Первинна профілактика показана всім пацієнтам з ВІЛ із кількістю $CD_4 > 200$ /мкл; вторинна профілактика останнім часом проводиться практично в усіх пацієнтів з ВІЛ (Bauerfeind R. et al., 2015; Ma L. et al., 2018).

СПОРОТРИХОЗ

Споротрихоз – це підгострий або хронічний гранулематозний системний мікоз у тварин і людини. Шкірна форма проявляється папульозними, іноді виразковими ураженнями в місці впровадження та вздовж місцевих лімфатичних шляхів. В разі аерогенного зараження такі вогнища формуються у верхніх дихальних шляхах. Гематогенне поширення призводить до локального або мультифокального споротрихозу в різних органах (Rodrigues A.M. et al., 2020).

Вперше про це захворювання повідомив Бенджамін Р. Шенк у 1898 році (Schenck B.R., 1898). Через два роки після виділення грибка, у 1900 році, Хектоен запропонував класифікувати рід *Sporothrix* (Hektoen L., Perkins C.F., 1900). Понад століття класичний збудник *S. schenckii* вважався єдиним збудником споротрихозу, але в 2007 році Marimon et al. (2006, 2007) за допомогою філогенетичного аналізу кальмодуліну (екзони 3–5) запропонували розділити *S. schenckii* на кілька молекулярних видів.

Етіологія. Наразі рід *Sporothrix* налічує 53 види, які поділяються на клінічні та екологічні клади. Наразі клінічна клада складається з чотирьох видів, що спричиняють інфекції у людей та тварин: *S. brasiliensis*, *S. schenckii sensu stricto*, *S. globosa* та *S. luriei*. Більшість видів *Sporothrix* належать до екологічної клади (наприклад, *S. pallida*, *S. stenoceras*, *S. inflata*, *S. humicola* тощо) і мають нижчий патогенний потенціал для ссавців. Екологічні види *Sporothrix* зазвичай пов'язані з гниючою деревиною, рослинними рештками, ґрунтом, комахами тощо (de Carvalho J.A. et al., 2022).

Споротрихоз (також відомий як хвороба садівників троянд) спричинюється кількома видами споротриксів, такими як *Sporothrix schenckii*, *S. brasiliensis* та *S. globosa*, які широко розповсюджені як ґрунтові сапрофіти.

Класичний вид *S. schenckii* поширений по всьому світу, особливо в тропічних і субтропічних регіонах, з формуванням ендемічних зон на території Японії, Індії, Мексики, Бразилії, Уругваю та Перу (Barros M.B. et al., 2011).

Нещодавно описані види *S. brasiliensis* та *S. globosa*, які поширені в Південній Америці та Східній Азії відповідно (Bedi J.S. et al., 2022).

Епізоотологічні та епідеміологічні відомості. Збудник *Sporothrix schenckii* є диморфним грибом. Споротрихоз поширений у всьому світі. Розвиток захворювання залежить від відносної вологості (92–100%) і температури (26–29°C) і здебільшого реєструється у вологих тропічних і субтропічних зонах, тобто в Бразилії, Колумбії, Венесуелі, Коста-Ріці, Гватемалі, Мексиці, дельті Міссісіпі, в Південно-Східній Азії (особливо в Індонезії), Південній Африці та Австралії. Були зареєстровані навіть епідемії з кількома сотнями випадків. З 1998 року в Ріо-де-Жанейро стався великий спалах, у якому коти відіграли важливу роль як резервуари та основні джерела передачі інфекції. У Європі протягом останніх 30 років споротрихоз спостерігався в Італії в більшій кількості (понад 70 випадків в Апулії), тоді як в інших країнах реєструвались лише спорадичні випадки.

Загалом, споротрихоз поширений по всьому світу, хоча окремі етіологічні агенти розподілені нерівномірно (Marimon R. et al., 2007; Téllez M.D. et al., 2014; Chakrabarti A. et al., 2015). *Sporothrix brasiliensis* зустрічається на обмеженій території Південної Америки, причому більшість випадків походять з Бразилії з моменту виникнення спалахів, що передаються котами (Macêdo-Sales P.A. et al.,

2018; de Souza E.W. et al., 2018; Rodrigues A.M. et al., 2020; Etchecopaz A. et al., 2021). Глобальний тягар споротрихозу становить > 40 000 випадків (Bongomin F. et al., 2017), а регіони, де хвороба є ендемічною, включають Латинську Америку (особливо Бразилію, Колумбію, Мексику, Перу та Венесуелу), Азію (особливо Китай, Індію та Японію). У Бразилії останні епідемії є своєрідними, особливо в Південному та Південно-Східному регіонах, з потенціалом для зоонотичної передачі *S. brasiliensis*, майже завжди пов'язаного з котами як основним джерелом грибкової інфекції для людей, собак та інших котів (de Carvalho J.A. et al., 2020).

Незважаючи на дослідження бразильських вчених, нещодавні повідомлення свідчать про присутність цього високовірулентного виду в сусідніх країнах, таких як Аргентина та Парагвай (García Duarte J.M. et al., 2017; Etchecopaz A.N. et al., 2020), а також про підозрілі випадки в Болівії, Колумбії та Панамі (Rios M.E. et al., 2018; РАНО, 2019). Нещодавно повідомлялося про випадок захворювання людини у Великобританії, пов'язаний із ввезенням домашніх тварин та глобальними подорожами (Rachman R. et al., 2022). *Sporothrix schenckii*, з іншого боку, слідує сапронозним шляхом і широко поширений в Африці, Америці та Океанії (Govender N.P. et al., 2015; New D. et al., 2019). Аналогічно, *S. globosa* демонструє глобальне поширення, але великі сапронозні спалахи трапляються в Азії, переважно в Індії та Китаї (Madrid H. et al., 2009; Lopes-Bezerra L.M. et al., 2018). Види, що входять до комплексів *S. pallida* та *S. stenoceras*, нечасто виявлялися під час клінічних спалахів в усьому світі (Makri N. et al., 2020).

Геофільний гриб повсюдно поширений у природі, тобто в ґрунті, на гнилій деревині, на мертвих рослинах, у поверхневих водах і іноді навіть у плавальних басейнах (типовий сапрофіт, але лише для певних видів збудника, а хвороба, яку спричинює є сапронозною). Наприклад, *S. schenckii* та *S. globosa* – це космополітичні збудники, які, як видається, широко розповсюджені екологічно й після травм, уколів або порізів забрудненим рослинним матеріалом призводять до захворювання (Rodrigues A.M. et al., 2016). Цей маршрут впливає на конкретні групи ризику (професії), включаючи сільськогосподарських робітників, квітникарів та садівників (de Carvalho J.A. et al., 2020).

Крім людей, хвороба уражує котів, коней, мулів та собак. В групі ризику знаходяться працівники ферм і лісів, а також особи, які контактують із зараженими рослинами (сфагнум, троянди), деревиною та зараженими тваринами (наприклад, кішками).

Як зоонозне захворювання споротрихоз проявляється після того, як людину подряпає або вкусив кіт або, іноді, собака, щур, броненосець або білка. Невеликі рани, утворені скалками, шипами, укусами комах, є воротами для проникнення збудника. Аерогенне зараження та передача від людини до людини зустрічаються нечасто (Bauerfeind R. et al., 2015).

Sporothrix schenckii мешкає в природі як сапрофіт на гниючій рослинності, екскрементах тварин та ґрунті. Зараження зазвичай відбувається через травматичну інокуляцію ґрунту, рослин та/або органічних речовин, заражених грибом. Професійна діяльність та відпочинок, такі як садівництво, городництво, рибальство, мисливство, сільське господарство, видобуток корисних копалин та інші, сприяють контакту з грибами, й вони часто пов'язані з передачею споротрихозу. Зоонозна передача людині не розглядається нині як домінуюча

(Barros M.B. et al., 2004). Однак з початку 2000-х років випадки споротрихозу також пов'язують із подряпинами та укусами тварин, переважно котів (Conceição-Silva F., Morgado F.N., 2018).

Отже, присутність інфікованих котів у густонаселених міських районах передуює зараженню людей, а також асоціюється зі збільшенням кількості випадків захворювання. Оскільки передача інфекції від котів до людини є найбільш поширеною формою зоонозного споротрихозу, ветеринарні працівники та власники котів вважаються групами ризику зараження (Bedi J.S. et al., 2022).

Патогенез. У людей ураження за шкірної форми захворювання розвиваються в місцях пошкодження шкіри і мають вигляд еритематозного, виразкового або верукозного вузлика. Подальше вузликове лімфангітне поширення є частим явищем (75–90%) (de Oliveira Bento A. et al., 2021). Легеневий споротрихоз, ймовірно, виникає внаслідок вдихання гриба і зустрічається нечасто (Aung A.K. et al., 2013; do Monte Alves M. et al., 2020). Інфекція також може поширюватися гематогенним шляхом і вражати кістки, суглоби, шкіру, очі, центральну нервову систему та/або сечостатеві шляхи (Silva-Vergara M.L. et al., 2012). Однак легеневий споротрихоз і гематогенна дисемінація рідко спостерігаються в імунокомпетентних господарів, але зазвичай пов'язані з імуносупресією (Paixão A.G. et al., 2015; Orofino-Costa R. et al., 2017; Nepomuceno Araújo M.J.C.L. et al., 2021).

Споротрихоз тварин був зареєстрований у різних теплокровних господарів, таких як бронеосці, верблюди, коти, корови, собаки, дельфіни, миші тощо (De Almeida F. et al., 1955; Rodrigues A.M. et al., 2014; Rodrigues A.M. et al., 2018; Seyedmousavi S. et al., 2018; Redigueri B.C. et al., 2022). Однак домашній кіт є найбільш сприйнятливою до інфекції твариною, і його включення в ланцюг передачі споротрихозу стало значущою зміною в епідеміологічній картині (Gremião I.D. et al., 2017). Прояви у котів варіюють від поодиноких уражень шкіри до фатальних дисемінованих системних форм. Як правило, численні виразкові ураження спостерігаються в зоні голови, переважно в ділянці носа та лап (Schubach T.M. et al., 2003; Montenegro H. et al., 2014; Gremião I.D. et al., 2015).

Клінічні ознаки. Інкубаційний період може становити 3–21 день, іноді до 3 місяців. Існує кілька різних форм перебігу захворювання.

У людей здебільшого зустрічається лімфошкірний споротрихоз, переважно на відкритих ділянках тіла. У місці інфікування розвивається безболісна, спочатку добре рухома папула, яка згодом міцно прикріплюється до навколишньої блідо-сірої тканини, некротизується, на її місці утворюється виразка, з якої витікає серозна або гнійна рідина. Регіонарні лімфатичні вузли також набрякають. Процес триває протягом кількох днів або тижнів, уражуються також лімфатичні канали й за їх ходом можуть утворюватися виразки. Загальне самопочуття пацієнта незначно погіршується. Первинні вогнища зазвичай загоюються спонтанно, але на їх місці можуть залишатись спотворені рубці. Вторинні вогнища можуть зберігатися роками.

Мукозна форма характеризується утворенням вузликів у роті, носі, ротоглотці, гортані та трахеї, тому може нагадувати тонзиліт, стоматит, глосит, ларингіт або риніт, які виникають під час інших захворювань. Якщо дати хворобі прогресувати, розвиваються виразки з нерівними контурами і піднятими краями, а

також гранульоми, що супроводжуються локальною лімфаденопатією, які загоюються з утворенням м'яких рубців.

Нечасто споротрихоз у людей вражає один або декілька внутрішніх органів: легені, кістки (остит, остео/періостальні гумми), суглоби (синовіт), м'язи, очі (хоріоретиніт), сім'яники та придатки сім'яників. Ця форма часто зкінчується смертю, якщо її не лікувати.

Таким чином, споротрихоз – це хронічна грибкова інфекція, що вражає переважно шкіру, лімфатичні шляхи та підшкірну клітковину. Розрізняють легеневу та дисеміновану форми (реєструються нечасто) із залученням легень, кістково-суглобової та кістково-м'язової тканини, внутрішніх органів, слизових оболонок і центральної нервової системи (ЦНС). Найпоширеніша форма – лімфошкірна, за якої формуються невеликі, тверді, рухомі підшкірні вузлики. Згодом вузлики стає м'яким і руйнується, утворюючи стійку пухку виразку або шанкр. Здебільшого ураження залишаються локалізованими, але у хворих на СНІД з ослабленим імунітетом повідомлялося про дисеміновані шкірні ураження (Bedi J.S. et al., 2022).

У тварин, особливо у кішок і собак, споротрихоз може мати одну з трьох форм. *Шкірна локалізована (фіксована)* форма характеризується поодинокими або численними вузликами на шкірі або слизовій оболонці носа, які схильні до утворення виразок та норниць. Численні тверді вузлики, виразкові бляшки з піднятими краями або кільцеподібними кірками та алопеціями виявляються на голові, кінчиках пальців рук і тулубі. Під час *лімфокутанної (шкірно-лімфатична)* форми утворюються вузлуваті або виразкові гранулематозні та гнійні вогнища на шкірі, в підшкірній клітковині та дренажних лімфатичних шляхах. *Системна або дисемінована* форма часто є наслідком локалізованого або лімфокутанного захворювання, за якого інфекція поширюється на внутрішні органи, переважно нижні дихальні шляхи та печінку. Селезінка, нирки, очі, центральна нервова система, шлунково-кишковий тракт і молочна залоза також є місцями ураження збудником. В ендемічних районах збудник *S. schenckii* часто виділяють зі шкіри та слизових оболонок рота та носа здорових котів (Bauerfeind R. et al., 2015; Mascarenhas M.B. et al., 2018).

Діагностика. Діагноз у разі класичного шкірного лімфатичного споротрихозу може бути встановлений без труднощів, однак варіабельність інших форм може ускладнювати діагностику. Пряме мікологічне дослідження з використанням гідроксиду калію (*KOH*) або диференційного фарбування має низьку чутливість для діагностики споротрихозу людини через незначну кількість грибкових елементів в ураженнях, особливо в разі лімфо-шкірної форми.

У разі дисемінованих проявів успішно використовують забарвлення за Грамом, Гімзою. З іншого боку, за споротрихозу котів спостерігається значне грибкове навантаження у вогнищах ураження, що сприяє безпосередньому дослідженню й швидкій та ефективній діагностиці захворювання. Діагноз на споротрихоз ставиться за допомогою гістологічного дослідження та/або посіву зразків матеріалу отриманих під час біопсії. Гістологія (за Шиффом або Грокоттом) виявляє гнійне або гранулематозне запалення та збудник у формі дріжджів у вигляді округлих до овальних і типових сигароподібних клітин (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Загалом, золотим стандартом діагностики споротрихозу є звичайне бактеріологічне дослідження з використанням поживних середовищ. Для посіву використовують клінічні зразки отримані з активних уражень, гною, витоків або отримані під час біопсії. Зразки культивують на агарі Сабуро. Гриб добре росте на декстрозному агарі Сабуро як у дріжджовій за 37°C так і міцеліальній формі за 22°C, але без типового вигляду цвілі. Диморфізм проявляється під час інкубації за 25° і 37°C на агарі з перевареного мозку, серця, на шоколадному агарі або картопляно-декстрозному агарі в атмосфері 5% CO₂. Після цього може проводитися тестування на чутливість до протигрибкових препаратів та додаткова фенотипна характеристика в кожному конкретному випадку. Фенотипна ідентифікація часто вимагає 7–14 днів для культивування і 10–21 день для додаткових досліджень. Крім того, морфологічні характеристики є недостатньо діагностичними для клінічно значимих видів (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Для виявлення антитіл можна використовувати реакцію латексної аглютинації (*Immuno Mycologics, Norman, OK, США*). Титри >1 : 4 викликають підозру, і навіть за >1 : 8 не можна виключити хибнопозитивні титри. Терапія мало впливає на титри антитіл. Інші серологічні тести, наприклад, реакція аглютинації та преципітації та внутрішньошкірна споротрихінова шкірна проба, можуть бути позитивними у пацієнтів з ендемічних районів без явних ознак споротрихозу. Проводять вестерн-блот (Bauerfeind R. et al., 2015).

Молекулярні аналізи, ґрунтуються на видоспецифічній ампліфікації ДНК (*qPCR; RCA; PCR-RFLP*), можуть легко виявити *Sporothrix sp* (de Carvalho J.A. et al., 2022; Bedi J.S. et al., 2022). ПЛР є основним методом молекулярної діагностики, спрямованим на виявлення ДНК збудника з клінічних зразків за допомогою мультиплексних аналізів, чутливість яких досягає трьох копій мішені збудника (Rodrigues A.M. et al., 2022).

Диференційна діагностика. Потрібно виключати такі захворювання як шкірний туберкульоз, гранульому плавального басейну (збудник *Mycobacterium marinum*), проказу, туляремію, сифіліс, кокцидіомікоз, бластомікоз і лейшманіоз (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування. Лімфокутанний споротрихоз лікують із застосуванням ітраконазолу 1–2 × 200 мг/добу перорально, ортербінафіну 2 × 500 мг/добу перорально протягом 3–6 місяців або принаймні протягом 2–4 тижнів після загоєння всіх уражень. Альтернативою (здебільшого з огляду на вартість) є застосування насиченого розчину йодиду калію, спочатку 3 × 5–10 крапель/день у молоці або соку, потім збільшуючи дозування з 3–5 крапель/день до 3 × 40–50 крапель/день; загальна тривалість лікування становить 4–8 тижнів. В разі появи побічних ефектів, таких як збільшення виділення сліз або слини або йодних вугрів, терапію слід припинити на кілька днів, а потім продовжити у меншій дозі.

За споротрихозу суглобів, кісток або легень застосовують ітраконазол 2 × 200 мг/добу п.о. на 12 місяців.

Дисемінований, важкий споротрихоз легень і центральної нервової системи (ЦНС) лікують із застосуванням ліпосомального амфотерицину В 5 мг/кг/добу внутрішньовенно (в/в) протягом 4–6 тижнів до покращення, потім ітраконазол 2 × 200 мг/добу перорально. Загальний час лікування 12 місяців.

Локалізований споротрихоз (наприклад, каверни легень) лікують із застосуванням хірургічного втручання (лобектомія) (Bauerfeind R. et al., 2015).

Лікування споротрихозу може бути складним завданням, особливо після появи резистентності до азолів і полієнів. Альтернативні препарати, що з'явилися в результаті відкриттів або перепозиціонування, потрапили в поле зору фундаментальних досліджень протягом останнього десятиліття і вказують на кілька молекул з протигрибковим потенціалом, особливо похідні гідразону з високою активністю *in vitro* та *in vivo* (Rodrigues A.M. et al., 2022).

Профілактика. Вакцини для специфічної профілактики споротрихозу не існує. Сприйнятливі люди можуть зменшити ризик виникнення споротрихозу, якщо носити захисний одяг, наприклад, рукавички і довгі рукави, під час роботи з кущами троянд, тюками сіна, саджанцями сосни або іншими матеріалами, які можуть спричинити незначні порізи або проколи шкіри. Також бажано перевіряти домашніх тварин на споротрихоз і уникати контакту зі шкірою підозрілих у захворюванні домашніх тварин в ендемічних районах (Bauerfeind R. et al., 2015; Bedi J.S. et al., 2022).

Державна політика профілактики й боротьби зі споротрихозом повинна змінюватись залежно від епідеміологічного сценарію, бажано, використовувати стратегію єдиного здоров'я. Політика, спрямована на ланцюг “людина–середовище–людина”, є обов'язковою для територій, де панує сапронозний маршрут збудника, з наявністю *S. globosa* та *S. schenckii*. Для регіонів, де споротрихоз виникає вперше, та передається кішкою, збудник *S. brasiliensis* з його високою інвазивною здатністю починає домінувати, потрібен дещо інший підхід. Тому накладання санітарних бар'єрів, що запобігають вільному руху хворих тварин, є життєво важливим для вирішення географічного поширення *S. brasiliensis* поза межами неблагополучних регіонів (Rodrigues A.M. et al., 2022).

ЛІТЕРАТУРА

1. Aaron, L., Heurtebise, F., Bachelier, M. N., & Guimard, Y. (2006). Angine diphtérique pseudomembraneuse autochtone liée à *Corynebacterium ulcerans* [Pseudomembranous diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans*]. *La Revue de medecine interne*, 27(4), 333–335. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2005.12.011>.
2. Abakar, M. F., Yahyaoui Azami, H., Justus Bless, P., Crump, L., Lohmann, P., Laager, M., Chitnis, N., & Zinsstag, J. (2017). Transmission dynamics and elimination potential of zoonotic tuberculosis in morocco. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(2), e0005214. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005214>.
3. Abbara, A., Brooks, T., Taylor, G. P., Nolan, M., Donaldson, H., Manikon, M., & Holmes, A. (2014). Lessons for control of heroin-associated anthrax in Europe from 2009–2010 outbreak case studies, London, UK. *Emerging infectious diseases*, 20(7), 1115–1122. <https://doi.org/10.3201/eid2007.131764>.
4. Abd El-Ghany W. A. (2023). A review on aeromoniasis in poultry: A bacterial disease of zoonotic nature. *Journal of infection in developing countries*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.3855/jidc.17186>.
5. Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Shehata, A. M., Arif, M., Paswan, V. K., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., & Elbestawy, A. R. (2021). Approaches to prevent and control *Campylobacter* spp. colonization in broiler chickens: a review. *Environmental science and pollution research international*, 28(5), 4989–5004. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-11747-3>.
6. Abdad, M. Y., Stenos, J., & Graves, S. (2011). *Rickettsia felis*, an emerging flea-transmitted human pathogen. *Emerging health threats journal*, 4, 7168. <https://doi.org/10.3402/ehth.v4i0.7168>.
7. Abdel-Latif, H. M. R., Dawood, M. A. O., Menanteau-Ledouble, S., & El-Matbouli, M. (2020). The nature and consequences of co-infections in tilapia: A review. *Journal of fish diseases*, 43(6), 651–664. <https://doi.org/10.1111/jfd.13164>.
8. Abd-El-Malek A. M. (2017). Incidence and virulence characteristics of *Aeromonas* spp. in fish. *Veterinary world*, 10(1), 34–37. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.34-37>.
9. Abdulmawjood, A., Wickhorst, J., Hashim, O., Sammra, O., Hassan, A. A., Alssahen, M., Lämmler, C., Prenger-Berninghoff, E., & Klein, G. (2016). Application of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for molecular identification of *Trueperella pyogenes* isolated from various origins.

Molecular and cellular probes, 30(4), 205–210.
<https://doi.org/10.1016/j.mcp.2016.05.003>.

10. Abramo, J.M., Reynolds, A., Crisp, G.T., Weurlander, M., Söderberg, M., Scheja M. (2012) Individuality in music performance. *Assess Eval High Educ*. 37: 435. doi: 10.1007/82.

11. Abramov, V. M., Vasiliev, A. M., Khlebnikov, V. S., Vasilenko, R. N., Kulikova, N. L., Kosarev, I. V., Ishchenko, A. T., Gillespie, J. R., Millett, I. S., Fink, A. L., & Uversky, V. N. (2002). Structural and functional properties of *Yersinia pestis* Caf1 capsular antigen and their possible role in fulminant development of primary pneumonic plague. *Journal of proteome research*, 1(4), 307–315. <https://doi.org/10.1021/pr025511u>.

12. Abrucio Neto, L., Takahashi, M. D., Salebian, A., & Cucé, L. C. (1993). African histoplasmosis. Report of the first case in Brazil and treatment with itraconazole. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 35(3), 295–299. <https://doi.org/10.1590/s0036-46651993000300013>.

13. Abuaita, B. H., & Withey, J. H. (2009). Bicarbonate Induces *Vibrio cholerae* virulence gene expression by enhancing ToxT activity. *Infection and immunity*, 77(9), 4111–4120. <https://doi.org/10.1128/IAI.00409-09>.

14. Acha, P.; Szyfres, B. Leptospirosis. In *Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y a Los Animales*; Acha, P., Szyfres, B., Eds.; OPS/OMS: Washington, DC, USA, 2003; pp. 175–186. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/Acha-Zoonosis-Spa.pdf>.

15. Achen, M., Morishita, T. Y., & Ley, E. C. (1998). Shedding and colonization of *Campylobacter jejuni* in broilers from day-of-hatch to slaughter age. *Avian diseases*, 42(4), 732–737.

16. Achtman, M., Morelli, G., Zhu, P., Wirth, T., Diehl, I., Kusecek, B., Vogler, A. J., Wagner, D. M., Allender, C. J., Easterday, W. R., Chenal-Francisque, V., Worsham, P., Thomson, N. R., Parkhill, J., Lindler, L. E., Carniel, E., & Keim, P. (2004). Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(51), 17837–17842. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408026101>.

17. Achtman, M., Zurth, K., Morelli, G., Torrea, G., Guiyoule, A., & Carniel, E. (1999). *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(24), 14043–14048. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.24.14043>.

18. Acke, E., Jones, B. R., Breathnach, R., McAllister, H., & Mooney, C. T. (2004). Tetanus in the dog: review and a case-report of concurrent tetanus with

- hiatal hernia. *Irish veterinary journal*, 57(10), 593–597. <https://doi.org/10.1186/2046-0481-57-10-593>.
19. Ackermann, M. R., Tappe, J. P., Jr, Thurston, J. R., Rimler, R. B., Shuster, D. E., & Cheville, N. F. (1992). Light microscopic and ultrastructural pathology of seminiferous tubules of rats given multiple doses of *Pasteurella multocida* group D protein toxin. *Toxicologic pathology*, 20(1), 103–111. <https://doi.org/10.1177/019262339202000112>.
20. Adams, D. B., Anderson, B. H., Lynch, J. J., & Munro, R. K. (1997). The effect of dexamethasone on immunological memory to tetanus toxoid in sheep. *Veterinary immunology and immunopathology*, 60(1–2), 89–95. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(97\)00042-1](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(97)00042-1).
21. Adams, J. R., Schmidtman, E. T., & Azad, A. F. (1990). Infection of colonized cat fleas, *Ctenocephalides felis* (Bouché), with a rickettsia-like microorganism. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 43(4), 400–409. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1990.43.400>.
22. Adebiyi, A.I. and Oluwayelu, D.O. (2018). Zoonotic fungal diseases and animal ownership in Nigeria. *Alexandria Journal of Medicine*, 54 (4): 397–402. <https://doi.org/10.1016/j.ajme.2017.11.007>.
23. Adékambi, T., Ben Salah, S., Khelif, M., Raoult, D., & Drancourt, M. (2006). Survival of environmental mycobacteria in *Acanthamoeba polyphaga*. *Applied and environmental microbiology*, 72(9), 5974–5981. <https://doi.org/10.1128/AEM.03075-05>.
24. Adler, B., & de la Peña Moctezuma, A. (2010). Leptospira and leptospirosis. *Veterinary microbiology*, 140(3–4), 287–296. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.012>.
25. Afshar, M., Raju, M., Ansell, D., & Bleck, T. P. (2011). Narrative review: tetanus-a health threat after natural disasters in developing countries. *Annals of internal medicine*, 154(5), 329–335. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-5-201103010-00007>.
26. Afshari, A., Jamshidi, A., Razmyar, J., & Rad, M. (2016). Genomic diversity of *Clostridium perfringens* strains isolated from food and human sources. *Iranian journal of veterinary research*, 17(3), 160–164.
27. Agampodi, S. B., Karunarathna, D., Jayathilala, N., Rathnayaka, H., Agampodi, T. C., & Karunanayaka, L. (2014). Outbreak of leptospirosis after white-water rafting: sign of a shift from rural to recreational leptospirosis in Sri Lanka?. *Epidemiology and infection*, 142(4), 843–846. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001465>.

28. Agampodi, S., Peacock, S. J., & Thevanesam, V. (2009). The potential emergence of leptospirosis in Sri Lanka. *The Lancet. Infectious diseases*, 9(9), 524–526. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70211-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70211-7).
29. Aguero-Rosenfeld, M. E., Wang, G., Schwartz, I., & Wormser, G. P. (2005). Diagnosis of lyme borreliosis. *Clinical microbiology reviews*, 18(3), 484–509. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.3.484-509.2005>.
30. Aguirre A. A. (2017). Changing Patterns of Emerging Zoonotic Diseases in Wildlife, Domestic Animals, and Humans Linked to Biodiversity Loss and Globalization. *ILAR journal*, 58(3), 315–318. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilx035>.
31. Ahmer, B. M., & Gunn, J. S. (2011). Interaction of Salmonella spp. with the Intestinal Microbiota. *Frontiers in microbiology*, 2, 101. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00101>.
32. Aida, Y., Kiwamoto, T., Fujita, K., Ishikawa, H., Kitazawa, H., Watanabe, H., & Hizawa, N. (2018). *Pasteurella multocida* pneumonia with hemoptysis: A case report. *Respiratory medicine case reports*, 26, 31–34. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.11.004>.
33. Aiello, S. E., & Moses, M. A. (2016). Paratuberculosis. In: The Merck veterinary manual, 11th Edition. Merck and Co, Kenilworth, 762–764.
34. Aiello, S.E., Moses, M.A., editors (2016). *The Merck veterinary manual*. 11th ed. Kenilworth, N.J.: Merck and Co; Tuberculosis and other mycobacterial infections. P. 687–692.
35. Akbulut, D., Dennis, J., Gent, M., Grant, K. A., Hope, V., Ohai, C., McLauchlin, J., Mithani, V., Mpamugo, O., Ncube, F., & de Souza-Thomas, L. (2005). Wound botulism in injectors of drugs: upsurge in cases in England during 2004. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 10(9), 172–174.
36. Akkerman, O., van der Loo, K., Nijmeijer, D., van der Werf, T., Mulder, B., Kremer, K., van Soolingen, D., & van der Zanden, A. (2012). Mycobacterium bovis infection in a young Dutch adult: transmission from an elderly human source?. *Medical microbiology and immunology*, 201(3), 397–400. <https://doi.org/10.1007/s00430-012-0235-4>.
37. Akram, S. M., & Koirala, J. (2023). Coccidioidomycosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28846274>.
38. Akram, S. M., Anwar, M. Y., Thandra, K. C., & Rawla, P. (2023). Bacillary Angiomatosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

39. Aktas, D., Celebi, B., Isik, M. E., Tutus, C., Ozturk, H., Temel, F., Kizilaslan, M., & Zhu, B. P. (2015). Oropharyngeal Tularemia Outbreak Associated with Drinking Contaminated Tap Water, Turkey, July-September 2013. *Emerging infectious diseases*, 21(12), 2194–2196. <https://doi.org/10.3201/eid2112.142032>.
40. Al-Abri, S.S., Abdel-Hady, D.M., Al Mahrooqi, S.S., Al-Kindi, H.S., Al-Jardani, A.K., & Al-Abaidani, I.S. (2015). Epidemiology of travel-associated infections in Oman 1999–2013: A retrospective analysis. *Travel medicine and infectious disease*, 13(5), 388–393. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2015.08.006>.
41. Alanio, A., Gits-Muselli, M., Guigue, N., Desnos-Ollivier, M., Calderon, E. J., Di Cave, D., Dupont, D., Hamprecht, A., Hauser, P. M., Helweg-Larsen, J., Kicia, M., Lagrou, K., Lengerova, M., Matos, O., Melchers, W. J. G., Morio, F., Nevez, G., Totet, A., White, L. P., & Bretagne, S. (2017). Diversity of *Pneumocystis jirovecii* Across Europe: A Multicentre Observational Study. *EBioMedicine*, 22, 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.027>.
42. Alavi, S., Mitchell, J. D., Cho, J. Y., Liu, R., Macbeth, J. C., & Hsiao, A. (2020). Interpersonal Gut Microbiome Variation Drives Susceptibility and Resistance to Cholera Infection. *Cell*, 181(7), 1533–1546.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.036>.
43. Albernaz, T. T., Oliveira, C. M., Lima, D. H., da Silva e Silva, N., Cardoso, D. P., Lopes, C. T., Brito, M.deF., da Silva, J. B., Salvarani, F. M., Leite, R. C., & Barbosa, J. D. (2015). Comparison of the tuberculin test, histopathological examination, and bacterial culture for the diagnosis of tuberculosis (*Mycobacterium bovis*) in buffaloes (*Bubalus bubalis*) in Brazil. *Tropical animal health and production*, 47(6), 1153–1159. <https://doi.org/10.1007/s11250-015-0842-3>.
44. Alduina, R., Gambino, D., Presentato, A., Gentile, A., Sucato, A., Savoca, D., Filippello, S., Visconti, G., Caracappa, G., Vicari, D., & Arculeo, M. (2020). Is *Caretta Caretta* a Carrier of Antibiotic Resistance in the Mediterranean Sea?. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 9(3), 116. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030116>.
45. Alexander, K. A., Laver, P. N., Michel, A. L., Williams, M., van Helden, P. D., Warren, R. M., & Gey van Pittius, N. C. (2010). Novel *Mycobacterium tuberculosis* complex pathogen *M. mungi*. *Emerging Infectious Diseases*, 16(8): 1296–1299. doi.10.3201/eid1608.100314.
46. Ali, M., Nelson, A. R., Lopez, A. L., & Sack, D. A. (2015). Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(6), e0003832. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003832>.

47. Allaker, R. P., Young, K. A., Hardie, J. M., Domizio, P., & Meadows, N. J. (2002). Prevalence of helicobacter pylori at oral and gastrointestinal sites in children: evidence for possible oral-to-oral transmission. *Journal of medical microbiology*, 51(4), 312–317. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-51-4-312>.
48. Allerberger, F., & Wagner, M. (2010). Listeriosis: a resurgent foodborne infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 16(1), 16–23. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.03109.x>.
49. Allwright, D.M., Wilson, M., van Rensburg, W.J.J. (1994) Botulism in ostriches (*Struthio camelus*). *Avian Pathol.*, 23: 183–186.
50. Almagro-Moreno, S., Pruss, K., & Taylor, R. K. (2015). Intestinal Colonization Dynamics of *Vibrio cholerae*. *PLoS pathogens*, 11(5), e1004787. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004787>.
51. Almeida, M. A., Almeida-Silva, F., Guimarães, A. J., Almeida-Paes, R., & Zancopé-Oliveira, R. M. (2019). The occurrence of histoplasmosis in Brazil: A systematic review. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 86, 147–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.07.009>.
52. Almog, Y., Yagel, Y., Geffen, Y., & Yagupsky, P. (2016). A *Burkholderia pseudomallei* Infection Imported from Eritrea to Israel. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(5), 997–998. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0481>.
53. Alobuia, W. M., Missikpode, C., Aung, M., & Jolly, P. E. (2015). Knowledge, Attitude, and Practices Regarding Vector-borne Diseases in Western Jamaica. *Annals of global health*, 81(5), 654–663. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.08.013>.
54. Alonso, B., & Martínez, P. (Ed.). (2021). Chapter 3.1.16: Paratuberculosis (Johne's disease). *Terrestrial Animal Health Code*, 12th Edition. Agroalimentaria, Buenos Aires, 1–16.
55. Altreuther, M., Lange, C., Myhre, H. O., & Hannula, R. (2013). Aortic graft infection and mycotic aneurysm with *Streptococcus equi zooepidemicus*: two cases with favorable outcome of antibiotic treatment. *Vascular*, 21(1), 6–9. <https://doi.org/10.1258/vasc.2011.cr0299>.
56. Alvarez-Hernandez, G., Drexler, N., Paddock, C. D., Licona-Enriquez, J. D., la Mora, J. D., Straily, A., Del Carmen Candia-Plata, M., Cruz-Loustaunau, D. I., & Arteaga-Cardenas, V. A. (2020). Community-based prevention of epidemic Rocky Mountain spotted fever among minority populations in Sonora, Mexico,

- using a One Health approach. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 114(4), 293–300. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz114>.
57. Alvarez-Hernandez, G., Murillo-Benitez, C., Candia-Plata, M.delC., & Moro, M. (2015). Clinical profile and predictors of fatal Rocky Mountain spotted fever in children from Sonora, Mexico. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(2), 125–130. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000496>.
58. Álvarez-Hernández, G., Roldán, J. F. G., Milan, N. S. H., Lash, R. R., Behraves, C. B., & Paddock, C. D. (2017). Rocky Mountain spotted fever in Mexico: past, present, and future. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(6), e189–e196. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30173-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30173-1).
59. Amador, C., Chiner, E., Calpe, J. L., Ortiz de la Table, V., Martinez, C., & Pasquau, F. (1991). Pneumonia due to Bordetella bronchiseptica in a patient with AIDS. *Reviews of infectious diseases*, 13(4), 771–772. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.4.771>.
60. Amani, A., Fouda, A. A. B., Nangmo, A. J., Bama, S. N., Tatang, C. A., Mbang, M. A., Douba, E. C. E., Noula, A. G. M., Dia, M., & Bouhenia, M. (2021). Reactive mass vaccination campaign against cholera in the COVID-19 context in Cameroon: challenges, best practices and lessons learned. *The Pan African medical journal*, 38, 392. <https://doi.org/10.11604/pamj.2021.38.392.27754>.
61. Amanzougaghene, N., Akiana, J., Mongo Ndombe, G., Davoust, B., Nsana, N. S., Parra, H. J., Fenollar, F., Raoult, D., & Mediannikov, O. (2016). Head Lice of Pygmies Reveal the Presence of Relapsing Fever Borreliae in the Republic of Congo. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(12), e0005142. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005142>.
62. Amanzougaghene, N., Akiana, J., Mongo Ndombe, G., Davoust, B., Nsana, N. S., Parra, H. J., Fenollar, F., Raoult, D., & Mediannikov, O. (2016). Head Lice of Pygmies Reveal the Presence of Relapsing Fever Borreliae in the Republic of Congo. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(12), e0005142. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005142>.
63. Amato, B., Di Marco Lo Presti, V., Gerace, E., Capucchio, M. T., Vitale, M., Zanghì, P., & Boniotti, M. B. (2018). Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis complex strains isolated from livestock and wild animals in Italy suggests the need for a different eradication strategy for bovine tuberculosis. *Transboundary and emerging diseases*, 65(2), doi.10.1111/tbed.12776.

64. Ambrose N. C. (1996). The pathogenesis of dermatophilosis. *Tropical animal health and production*, 28(2 Suppl), 29S–37S. <https://doi.org/10.1007/BF02310696>.
65. Ambrosioni, J., Bouchuiguir-Wafa, K., & Garbino, J. (2010). Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: epidemiology and associated risk factors. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 14 Suppl 3, e100–e103. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.11.024>.
66. Ameni, G., Tafess, K., Zewde, A., Eguale, T., Tilahun, M., Hailu, T., Sirak, A., Salguero, F. J., Berg, S., Aseffa, A., Hewinson, R. G., & Vordermeier, H. M. (2018). Vaccination of calves with Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin reduces the frequency and severity of lesions of bovine tuberculosis under a natural transmission setting in Ethiopia. *Transboundary and emerging diseases*, 65(1), 96–104. <https://doi.org/10.1111/tbed.12618>.
67. Amor, A., Enríquez, A., Corcuera, M. T., Toro, C., Herrero, D., & Baquero, M. (2011). Is infection by Dermatophilus congolensis underdiagnosed?. *Journal of clinical microbiology*, 49(1), 449–451. <https://doi.org/10.1128/JCM.01117-10>.
68. Ampel N. M. (2020). Coccidioidomycosis: Changing Concepts and Knowledge Gaps. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 6(4), 354. <https://doi.org/10.3390/jof6040354>.
69. Anastasi, E., Giguère, S., Berghaus, L. J., Hondalus, M. K., Willingham-Lane, J. M., MacArthur, I., Cohen, N. D., Roberts, M. C., & Vazquez-Boland, J. A. (2015). Novel transferable erm(46) determinant responsible for emerging macrolide resistance in Rhodococcus equi. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 70(12), 3184–3190. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv279>.
70. Anderson J. F. (1909). The influence of concentration (Gibson's method) on the presence of tetanus toxin in blood serum. *The Journal of experimental medicine*, 11(5), 656–658. <https://doi.org/10.1084/jem.11.5.656>.
71. Anderson, A., Bijlmer, H., Fournier, P. E., Graves, S., Hartzell, J., Kersh, G. J., Limonard, G., Marrie, T. J., Massung, R. F., McQuiston, J. H., Nicholson, W. L., Paddock, C. D., & Sexton, D. J. (2013). Diagnosis and management of Q fever--United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 62(RR-03), 1–30.
72. Anderson, T. R., & Zimmerman, L. E. (1955). Relapsing fever in Korea; a clinicopathologic study of eleven fatal cases with special attention to association with Salmonella infections. *The American journal of pathology*, 31(6), 1083–1109.

73. Andrades Valtueña, A., Mitnik, A., Key, F. M., Haak, W., Allmäe, R., Belinskij, A., Daubaras, M., Feldman, M., Jankauskas, R., Janković, I., Massy, K., Novak, M., Pfrengle, S., Reinhold, S., Šlaus, M., Spyrou, M. A., Szécsényi-Nagy, A., Törv, M., Hansen, S., Bos, K. I., ... Krause, J. (2017). The Stone Age Plague and Its Persistence in Eurasia. *Current biology : CB*, 27(23), 3683–3691.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.10.025>.
74. Andrews W. (2002). Current State of Conventional Microbiological Methodology for the Examination of Food. In: Workshop. *American Society for Microbiology*, 102–115.
75. Angelakis, E., & Raoult, D. (2010). Q Fever. *Veterinary microbiology*, 140(3–4), 297–309. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.07.016>.
76. Anisimov, A. P., Bakhteeva, I. V., Panfertsev, E. A., Svetoch, T. E., Kravchenko, T. B., Platonov, M. E., Titareva, G. M., Kombarova, T. I., Ivanov, S. A., Rakin, A. V., Amoako, K. K., & Dentovskaya, S. V. (2009). The subcutaneous inoculation of pH 6 antigen mutants of *Yersinia pestis* does not affect virulence and immune response in mice. *Journal of medical microbiology*, 58(Pt 1), 26–36. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.005678-0>.
77. Anisimov, A. P., Lindler, L. E., & Pier, G. B. (2004). Intraspecific diversity of *Yersinia pestis*. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 434–464. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.434-464.2004>.
78. ANSES . *Clostridium botulinum*, and Neurotoxigenic Clostridia. ANSES; Maisons-Alfort, France: 2010. Data Sheet on Foodborne Microbial Hazards, (Saisine n 2016-SA-0074) December, 2010 (Updated in 2019).
79. ANSES . *Clostridium botulinum*: Mise à Jour Des Connaissances Sur Les Différentes Formes Des Types C, D, Mosaïque C/D et D/C et E. ANSES; Maisons-Alfort, France: 2021. 170p (Saisines 2019-SA-0112 à 2019-SA-0115)
80. Anstead G. M. (2016). The centenary of the discovery of trench fever, an emerging infectious disease of World War 1. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(8), e164–e172. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30003-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30003-2).
81. Antinori, S., Mediannikov, O., Corbellino, M., & Raoult, D. (2016). Louse-borne relapsing fever among East African refugees in Europe. *Travel medicine and infectious disease*, 14(2), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.01.004>.
82. Antinori, S., Tonello, C., Edouard, S., Parravicini, C., Gastaldi, D., Grande, R., Milazzo, L., Ricaboni, D., Fenollar, F., Raoult, D., Corbellino, M., & Mediannikov, O. (2017). Diagnosis of Louse-Borne Relapsing Fever despite Negative Microscopy in Two Asylum Seekers from Eastern Africa. *The American*

- journal of tropical medicine and hygiene*, 97(6), 1669–1672. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0320>.
83. Aranaz, A., Liébana, E., Gómez-Mampaso, E., Galán, J. C., Cousins, D., Ortega, A., ... Domínguez, L. (1999). *Mycobacterium tuberculosis* subsp. *caprae* subsp. nov.: a taxonomic study of a new member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex isolated from goats in Spain. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 49(3): 1263–1273. doi.10.1099/00207713-49-3-1263.
84. Araúz, A. B., & Papineni, P. (2021). Histoplasmosis. *Infectious disease clinics of North America*, 35(2), 471–491. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.011>.
85. Argudín, M. Á., Mendoza, M. C., & Rodicio, M. R. (2010). Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. *Toxins*, 2(7), 1751–1773. <https://doi.org/10.3390/toxins2071751>.
86. Arima, K., Imanaka, H., Kousaka, M., Fukuda, A., & Tamura, G. (1965). Studies on pyrrolnitrin, a new antibiotic. I. Isolation and properties of pyrrolnitrin. *The Journal of antibiotics*, 18(5), 201–204.
87. Arkwright, J. A., & Duncan, F. M. (1918). Preliminary note on the association of *Rickettsia* bodies in lice with Trench fever. *British medical journal*, 2(3012), 307–309. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.3012.307>.
88. Armstrong, G. R., Sen, R. A., & Wilkinson, J. (2000). *Pasteurella multocida* meningitis in an adult: case report. *Journal of clinical pathology*, 53(3), 234–235. <https://doi.org/10.1136/jcp.53.3.234>.
89. Arricau-Bouvery, N., & Rodolakis, A. (2005). Is Q fever an emerging or re-emerging zoonosis?. *Veterinary research*, 36(3), 327–349. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005010>.
90. Arricau-Bouvery, N., Souriau, A., Bodier, C., Dufour, P., Rousset, E., & Rodolakis, A. (2005). Effect of vaccination with phase I and phase II *Coxiella burnetii* vaccines in pregnant goats. *Vaccine*, 23(35), 4392–4402. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.04.010>.
91. Arteaga, M., Velasco, J., Rodriguez, S., Vidal, M., Arellano, C., Silva, F., Carreño, L. J., Vidal, R., & Montero, D. A. (2020). Genomic characterization of the non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* strain that caused a gastroenteritis outbreak in Santiago, Chile, 2018. *Microbial genomics*, 6(3), e000340. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000340>.
92. Arteche-Villasol, N., Gutiérrez-Expósito, D., Vallejo, R., Espinosa, J., Elguezal, N., Ladero-Auñon, I., Royo, M., Del Carmen Ferreras, M., Benavides, J., & Pérez, V. (2021). Early response of monocyte-derived

macrophages from vaccinated and non-vaccinated goats against in vitro infection with *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. *Veterinary research*, 52(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s13567-021-00940-y>.

93. Asiimwe, B. B., Kansiime, C., & Rwego, I. B. (2015). Risk factors for human brucellosis in agro-pastoralist communities of south western Uganda: a case-control study. *BMC research notes*, 8, 405. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1361-z>.

94. Ashbee, H. R., Evans, E. G., Viviani, M. A., Dupont, B., Chryssanthou, E., Surmont, I., Tomsikova, A., Vachkov, P., Enero, B., Zala, J., Tintelnot, K., ECMM Working Group on, & Histoplasmosis (2008). Histoplasmosis in Europe: report on an epidemiological survey from the European Confederation of Medical Mycology Working Group. *Medical mycology*, 46(1), 57–65. <https://doi.org/10.1080/13693780701591481>.

95. Ashford, D. A., Whitney, E., Raghunathan, P., & Cosivi, O. (2001). Epidemiology of selected mycobacteria that infect humans and other animals. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 20(1), 325–337. <https://doi.org/10.20506/rst.20.1.1266>.

96. Ashhurst-Smith, C., Norton, R., Thoreau, W., & Peel, M. M. (1998). *Actinobacillus equuli* septicemia: an unusual zoonotic infection. *Journal of clinical microbiology*, 36(9), 2789–2790. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.9.2789-2790.1998>.

97. Ashrafi Tamai, I., Mohammadzadeh, A., Zahraei Salehi, T., & Mahmoodi, P. (2018). Genomic characterisation, detection of genes encoding virulence factors and evaluation of antibiotic resistance of *Trueperella pyogenes* isolated from cattle with clinical metritis. *Antonie van Leeuwenhoek*, 111(12), 2441–2453. <https://doi.org/10.1007/s10482-018-1133-6>.

98. Aslani, M. R., Bazargani, T. T., Ashkar, A. A., Movasaghi, A. R., Raoofi, A., & Atiabi, N. (1998). Outbreak of tetanus in lambs. *The Veterinary record*, 142(19), 518–519. <https://doi.org/10.1136/vr.142.19.518>.

99. Asleh, M., Feinstein, Y., Lazar, I., Rokney, A., Baum, M., Sagi, O., Leibovitz, E., & Danino, D. (2022). Severe Pneumonia Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in an Oncology Patient: Case Report and Literature Review. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 28(2), 222–228. <https://doi.org/10.1089/mdr.2020.0469>.

100. Assenga, J. A., Matemba, L. E., Muller, S. K., Malakalinga, J. J., & Kazwala, R. R. (2015). Epidemiology of *Brucella* infection in the human, livestock and wildlife interface in the Katavi-Rukwa ecosystem, Tanzania. *BMC veterinary research*, 11, 189. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0504-8>.

101. Atenstaedt R. L. (2006). Trench fever: the British medical response in the Great War. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 99(11), 564–568. <https://doi.org/10.1177/014107680609901114>.
102. Atkinson, S., Goldstone, R. J., Joshua, G. W., Chang, C. Y., Patrick, H. L., Cámara, M., Wren, B. W., & Williams, P. (2011). Biofilm development on *Caenorhabditis elegans* by *Yersinia* is facilitated by quorum sensing-dependent repression of type III secretion. *PLoS pathogens*, 7(1), e1001250. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001250>.
103. Attridge, S. R., & Rowley, D. (1983). The role of the flagellum in the adherence of *Vibrio cholerae*. *The Journal of infectious diseases*, 147(5), 864–872. <https://doi.org/10.1093/infdis/147.5.864>.
104. Atuma, C., Strugala, V., Allen, A., & Holm, L. (2001). The adherent gastrointestinal mucus gel layer: thickness and physical state in vivo. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 280(5), G922–G929. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.5.G922>.
105. Awa, D. N., & Achukwi, M. D. (2010). Livestock pathology in the central African region: some epidemiological considerations and control strategies. *Animal health research reviews*, 11(2), 235–244. <https://doi.org/10.1017/S1466252309990077>.
106. Axelrad, J. E., & Sauk, J. S. (2020). Gastrointestinal Infections in IBD Flares: Can PCR-Based Stool Tests Differentiate the Smoke from the Fire?. *Digestive diseases and sciences*, 65(11), 3064–3065. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06210-9>.
107. Axon A. (2007). How to influence health providers. *Helicobacter*, 12 Suppl 2, 80–84. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2007.00569.x>.
108. Aymée, L., Gregg, W. R. R., Loureiro, A. P., Di Azevedo, M. I. N., Pedrosa, J. S., Melo, J. D. S. L., Carvalho-Costa, F. A., de Souza, G. N., & Lilenbaum, W. (2021). Bovine Genital Leptospirosis and reproductive disorders of live subfertile cows under field conditions. *Veterinary microbiology*, 261, 109213. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2021.109213>.
109. Ayyadurai, S., Houhamdi, L., Lepidi, H., Nappez, C., Raoult, D., & Drancourt, M. (2008). Long-term persistence of virulent *Yersinia pestis* in soil. *Microbiology (Reading, England)*, 154(Pt 9), 2865–2871. <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/016154-0>.
110. Azad A. F. (1990). Epidemiology of murine typhus. *Annual review of entomology*, 35, 553–569. <https://doi.org/10.1146/annurev.en.35.010190.003005>.

- 111.Azad, A. F., & Beard, C. B. (1998). Rickettsial pathogens and their arthropod vectors. *Emerging infectious diseases*, 4(2), 179–186. <https://doi.org/10.3201/eid0402.980205>.
- 112.Azami, H. Y., & Zinsstag, J. (2018). Economics of Bovine Tuberculosis: A One Health Issue. In –Bovine Tuberculosis, pp 31–42. M. Chambers, S. Gordon, F. Olea-Popelka, P. Barrow (eds). CAB International.
- 113.Azar, M. M., & Hage, C. A. (2017). Laboratory Diagnostics for Histoplasmosis. *Journal of clinical microbiology*, 55(6), 1612–1620. <https://doi.org/10.1128/JCM.02430-16>.
- 114.Azhar, A., Khan, W. H., Khan, P. A., Alhosaini, K., Owais, M., & Ahmad, A. (2022). Mucormycosis and COVID-19 pandemic: Clinical and diagnostic approach. *Journal of infection and public health*, 15(4), 466–479. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.02.007>.
- 115.Azman, A. S., Rudolph, K. E., Cummings, D. A., & Lessler, J. (2013). The incubation period of cholera: a systematic review. *The Journal of infection*, 66(5), 432–438. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.11.013>.
- 116.Azócar-Aedo L. (2023). Basic Aspects and Epidemiological Studies on Leptospirosis Carried Out in Animals in Chile: A Bibliographic Review. *Tropical medicine and infectious disease*, 8(2), 97. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020097>.
- 117.Azuma, R., Itoh, T. (1987) Botulism in waterfowl and distribution of C botulinum type C in Japan / In M.W. Eklund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). Avian Botulism: An International Perspective. Charles C. Thomas, Springfield, IL., 167–187.
- 118.Babudieri B. (1959). Q fever: a zoonosis. *Adv Vet Sci*. 5: 81–154.
- 119.Bachmann, V., Kostiuk, B., Unterweger, D., Diaz-Satizabal, L., Ogg, S., & Pukatzki, S. (2015). Bile Salts Modulate the Mucin-Activated Type VI Secretion System of Pandemic *Vibrio cholerae*. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(8), e0004031. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004031>.
- 120.Bacot, A. W., & Martin, C. J. (1914). LXVII. Observations on the mechanism of the transmission of plague by fleas. *The Journal of hygiene*, 13(Suppl), 423–439.
- 121.Bahr, N. C., Antinori, S., Wheat, L. J., & Sarosi, G. A. (2015). Histoplasmosis infections worldwide: thinking outside of the Ohio River valley. *Current tropical medicine reports*, 2(2), 70–80. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0044-0>.

122. Bailey, S. S., Crawshaw, T. R., Smith, N. H., & Palgrave, C. J. (2013). *Mycobacterium bovis* infection in domestic pigs in Great Britain. *Veterinary Journal*, 198(2), 391–397. doi:10.1016/j.tvjl.2013.08.035.
123. Baird, G. J., & Fontaine, M. C. (2007). *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. *Journal of comparative pathology*, 137(4), 179–210. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.07.002>.
124. Baird, R. W., Lloyd, M., Stenos, J., Ross, B. C., Stewart, R. S., & Dwyer, B. (1992). Characterization and comparison of Australian human spotted fever group rickettsiae. *Journal of clinical microbiology*, 30(11), 2896–2902. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.11.2896-2902.1992>.
125. Baker, A., Mayo, M., Owens, L., Burgess, G., Norton, R., McBride, W. J., Currie, B. J., & Warner, J. (2013). Biogeography of *Burkholderia pseudomallei* in the Torres Strait Islands of Northern Australia. *Journal of clinical microbiology*, 51(8), 2520–2525. <https://doi.org/10.1128/JCM.00418-13>.
126. Baker, A., Mayo, M., Owens, L., Burgess, G., Norton, R., McBride, W. J., Currie, B. J., & Warner, J. (2013). Biogeography of *Burkholderia pseudomallei* in the Torres Strait Islands of Northern Australia. *Journal of clinical microbiology*, 51(8), 2520–2525. <https://doi.org/10.1128/JCM.00418-13>.
127. Baker, J., Setianingrum, F., Wahyuningsih, R., & Denning, D. W. (2019). Mapping histoplasmosis in South East Asia – implications for diagnosis in AIDS. *Emerging microbes & infections*, 8(1), 1139–1145. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1644539>.
128. Baker-Austin, C., & Oliver, J. D. (2018). *Vibrio vulnificus*: new insights into a deadly opportunistic pathogen. *Environmental microbiology*, 20(2), 423–430. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13955>.
129. Baker-Austin, C., Trinanes, J.A., Taylor, N.G. et al. (2013). Emerging *Vibrio* risk at high latitudes in response to ocean warming. *Nature Climate Change* 3 (1): 73–77. doi: [10.1038/NCLIMATE1628](https://doi.org/10.1038/NCLIMATE1628).
130. Bakri, F. G., AlQadiri, H. M., & Adwan, M. H. (2018). The Highest Cited Papers in Brucellosis: Identification Using Two Databases and Review of the Papers' Major Findings. *BioMed research international*, 2018, 9291326. <https://doi.org/10.1155/2018/9291326>.
131. Balakrishnan, N., Menon, T., Shanmugasundaram, S., & Alagesan, R. (2006). *Streptobacillus moniliformis* endocarditis. *Emerging infectious diseases*, 12(6), 1037–1038. <https://doi.org/10.3201/eid1206.060069>.
132. Balci, E., Borlu, A., Kilic, A. U., Demiraslan, H., Oksuzkaya, A., & Doganay, M. (2014). Tularemia outbreaks in Kayseri, Turkey: an evaluation of

the effect of climate change and climate variability on tularemia outbreaks. *Journal of infection and public health*, 7(2), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2013.09.002>.

133. Baldolli, A., Chocron, R., Dargère, S., Michon, J., Daurel, C., Thuillier-Lecouf, A., & Verdon, R. (2022). *Mycobacterium genavense* Infections in Immunocompromised Patients Without HIV: Case Series of Solid Organ Transplant Patients and Literature Review. *Open forum infectious diseases*, 9(10), ofac498. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac498>.

134. Ballard, S. A., Williamson, M., Adler, B., Vinh, T., & Faine, S. (1986). Interactions of virulent and avirulent leptospires with primary cultures of renal epithelial cells. *Journal of medical microbiology*, 21(1), 59–67. <https://doi.org/10.1099/00222615-21-1-59>.

135. Balsamo, G., Maxted, A. M., Midla, J. W., Murphy, J. M., Wohrle, R., Edling, T. M., Fish, P. H., Flammer, K., Hyde, D., Kutty, P. K., Kobayashi, M., Helm, B., Oiulfstad, B., Ritchie, B. W., Stobierski, M. G., Ehnert, K., & Tully, T. N., Jr (2017). Compendium of Measures to Control Chlamydia psittaci Infection Among Humans (Psittacosis) and Pet Birds (Avian Chlamydiosis), 2017. *Journal of avian medicine and surgery*, 31(3), 262–282. <https://doi.org/10.1647/217-265>.

136. Balta I., Linton M., Pinkerton L., Kelly C., Stef L., Pet I., Stef D., Cristete A., Gundogdu O., Corcionivoschi N. The effect of natural antimicrobials against Campylobacter spp. and its similarities to Salmonella spp., Listeria spp., Escherichia coli, Vibrio spp., Clostridium spp. and Staphylococcus spp. Food Control. 2021;121.

137. Banai, M., Corbel, M. (2010) Taxonomy of Brucella. *The Open Veterinary Science Journal*, 4: 85–101. doi: [10.2174/1874318801004010085](https://doi.org/10.2174/1874318801004010085).

138. Bamaiyi, P. H. (2016) Prevalence and risk factors of brucellosis in man and domestic animals: A review. *International Journal of One Health*, 2, 29–34. <https://doi.org/10.14202/IJOH.2016.29-34>.

139. Bamm, V. V., Ko, J. T., Mainprize, I. L., Sanderson, V. P., & Wills, M. K. B. (2019). Lyme Disease Frontiers: Reconciling *Borrelia* Biology and Clinical Conundrums. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 8(4), 299. <https://doi.org/10.3390/pathogens8040299>.

140. Bandt, C., Rozanski, E. A., Steinberg, T., & Shaw, S. P. (2007). Retrospective study of tetanus in 20 dogs: 1988–2004. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 43(3), 143–148. <https://doi.org/10.5326/0430143>.

141. Bär, J., de Barros, A., de Camargo, D. H. S., Pereira, M. P., Mercês, L., Shimizu, F. M., Sigoli, F. A., Bufon, C. C. B., & Mazali, I. O. (2021). Silicon Microchannel-Driven Raman Scattering Enhancement to Improve Gold Nanorod

Functions as a SERS Substrate toward Single-Molecule Detection. *ACS applied materials & interfaces*, 13(30), 36482–36491. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c08480>.

142. Baratella, E., Roman-Pognuz, E., Zerbato, V., Minelli, P., Cavallaro, M. F. M., Cova, M. A., Luzzati, R., Lucangelo, U., Sanson, G., Friso, F., Bussani, R., Pinamonti, M., Buseti, M., Salton, F., Confalonieri, M., Ruaro, B., & Di Bella, S. (2021). Potential links between COVID-19-associated pulmonary aspergillosis and bronchiectasis as detected by high resolution computed tomography. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 26(12), 1607–1612. <https://doi.org/10.52586/5053>.

143. Barbour, A. G., & Fish, D. (1993). The biological and social phenomenon of Lyme disease. *Science (New York, N.Y.)*, 260(5114), 1610–1616. <https://doi.org/10.1126/science.8503006>.

144. Barbour, A. G., & Gupta, R. S. (2021). The Family Borreliaceae (Spirochaetales), a Diverse Group in Two Genera of Tick-Borne Spirochetes of Mammals, Birds, and Reptiles. *Journal of medical entomology*, 58(4), 1513–1524. <https://doi.org/10.1093/jme/tjab055>.

145. Barbour, A.G., Hayes, S.F. (1986). Biology of Borrelia species. *Microbiological reviews*, 50(4), 381–400. <https://doi.org/10.1128/mr.50.4.381-400.1986>.

146. Barker, C. R., Painset, A., Swift, C., Jenkins, C., Godbole, G., Maiden, M. C. J., & Dallman, T. J. (2020). Microevolution of Campylobacter jejuni during long-term infection in an immunocompromised host. *Scientific reports*, 10(1), 10109. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66771-7>.

147. Barker, S.C., Barker, D. (2019) Killing clothes lice by holding infested clothes away from hosts for 10 days to control louseborne relapsing fever, Bahir Dah, Ethiopia. *Emerging Infectious Diseases*, 25, 304–310.

148. Barnett J. A. (2010). A history of research on yeasts 14: medical yeasts part 2, Cryptococcus neoformans. *Yeast (Chichester, England)*, 27(11), 875–904. <https://doi.org/10.1002/yea.1786>.

149. Barral, T. D., Rebouças, M. F., Loureiro, D., Raynal, J. T., Sousa, T. J., Moura-Costa, L. F., Azevedo, V., Meyer, R., & Portela, R. W. (2022). Chemokine production induced by Corynebacterium pseudotuberculosis in a murine model. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 53(2), 1019–1027. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00694-5>.

150. Bartonella henselae infection or cat scratch disease (CSD)/ <https://www.cdc.gov/bartonella/bartonella-henselae/index.html>.

- 151.Bartra, S. S., Ding, Y., Miya Fujimoto, L., Ring, J. G., Jain, V., Ram, S., Marassi, F. M., & Plano, G. V. (2015). Yersinia pestis uses the Ail outer membrane protein to recruit vitronectin. *Microbiology (Reading, England)*, 161(11), 2174–2183. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000179>.
- 152.Battersby, T., Whyte, P., & Bolton, D. J. (2016). The pattern of Campylobacter contamination on broiler farms; external and internal sources. *Journal of applied microbiology*, 120(4), 1108–1118. <https://doi.org/10.1111/jam.13066>.
- 153.Bauerfeind, R., Von Graevenitz, A., Kimmig, P., Schiefer, H.G., Schwarz T., Slenczka, W., Zahner, H. (2015) Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans, 4th Edition, ASM Press, 544 p.
- 154.Bauwens, L., Vercammen, F., Bertrand, S., Collard, J. M., & De Ceuster, S. (2006). Isolation of Salmonella from environmental samples collected in the reptile department of Antwerp Zoo using different selective methods. *Journal of applied microbiology*, 101(2), 284–289. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2006.02977.x>.
- 155.Beard, C. B., Fox, M. R., Lawrence, G. G., Guarner, J., Hanzlick, R. L., Huang, L., del Rio, C., Rimland, D., Duchin, J. S., & Colley, D. G. (2005). Genetic differences in Pneumocystis isolates recovered from immunocompetent infants and from adults with AIDS: Epidemiological Implications. *The Journal of infectious diseases*, 192(10), 1815–1818. <https://doi.org/10.1086/497381>.
- 156.Beard, P. M., Daniels, M. J., Henderson, D., Pirie, A., Rudge, K., Buxton, D., Rhind, S., Greig, A., Hutchings, M. R., McKendrick, I., Stevenson, K., & Sharp, J. M. (2001). Paratuberculosis infection of nonruminant wildlife in Scotland. *Journal of clinical microbiology*, 39(4), 1517–1521. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.4.1517-1521.2001>
- 157.Bechah, Y., Capo, C., Mege, J. L., & Raoult, D. (2008). Epidemic typhus. *The Lancet. Infectious diseases*, 8(7), 417–426. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70150-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70150-6).
- 158.Bedi, J.S., Vijay, D., Dhaka, P. (2022) Textbook of Zoonoses: Edition. 1st ; Publisher. Wiley-Blackwell, 416 p.
- 159.Beery, J. T., Hugdahl, M. B., & Doyle, M. P. (1988). Colonization of gastrointestinal tracts of chicks by Campylobacter jejuni. *Applied and environmental microbiology*, 54(10), 2365–2370. <https://doi.org/10.1128/aem.54.10.2365-2370.1988>.
- 160.Beham, A. W., Puellmann, K., Laird, R., Fuchs, T., Streich, R., Breysach, C., Raddatz, D., Oniga, S., Peccerella, T., Findeisen, P., Kzhyshkowska, J., Gratchev, A., Schweyer, S., Saunders, B., Wessels, J. T., Möbius, W., Keane, J.,

Becker, H., Ganser, A., Neumaier, M., ... Kaminski, W. E. (2011). A TNF-regulated recombinatorial macrophage immune receptor implicated in granuloma formation in tuberculosis. *PLoS pathogens*, 7(11), e1002375. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002375>.

161. Behera, S.K., Sabarinath, T.C., Deneke, Y., Bansal, S.K., Mahendran, K., Kumar, A., Senthil, K., Verma, M.R., ChandraSekar, S., & Atif Ali, S. (2021). Evaluation of the diagnostic potential and DIVA capability of recombinant LigBCon1-5 protein of *Leptospira interrogans* serovar Pomona in canine leptospirosis. *Iranian journal of veterinary research*, 22(2), 120–128. <https://doi.org/10.22099/ijvr.2021.38698.5633>.

162. Beinhauerova, M., McCallum, S., Sellal, E., Ricchi, M., O'Brien, R., Blanchard, B., Slana, I., Babak, V., & Kralik, P. (2021). Development of a reference standard for the detection and quantification of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis by quantitative PCR. *Scientific reports*, 11(1), 11622. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90789-0>.

163. Belay, E. D., Kile, J. C., Hall, A. J., Barton-Behravesh, C., Parsons, M. B., Salyer, S., & Walke, H. (2017). Zoonotic Disease Programs for Enhancing Global Health Security. *Emerging infectious diseases*, 23(13): 65–70. <https://doi.org/10.3201/eid2313.170544>.

164. Benavides-Montaña, J. A., & Vadyvaloo, V. (2017). *Yersinia pestis* Resists Predation by *Acanthamoeba castellanii* and Exhibits Prolonged Intracellular Survival. *Applied and environmental microbiology*, 83(13), e00593-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00593-17>.

165. Bencić, Z., & Sinha, R. (1972). Cholera carriers and circulation of Cholera vibrios in the community. *International journal of epidemiology*, 1(1), 13–14. <https://doi.org/10.1093/ije/1.1.13>.

166. Benedict, K., McCotter, O. Z., Brady, S., Komatsu, K., Sondermeyer Cooksey, G. L., Nguyen, A., Jain, S., Vugia, D. J., & Jackson, B. R. (2019). Surveillance for Coccidioidomycosis - United States, 2011–2017. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries (Washington, D.C. : 2002)*, 68(7), 1–15. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss6807a1>.

167. Bercsenyi, K., Schmieg, N., Bryson, J. B., Wallace, M., Caccin, P., Golding, M., Zanotti, G., Greensmith, L., Nischt, R., & Schiavo, G. (2014). Tetanus toxin entry. Nidogens are therapeutic targets for the prevention of tetanus. *Science (New York, N.Y.)*, 346(6213), 1118–1123. <https://doi.org/10.1126/science.1258138>.

168. Berdal, B. P., Mehl, R., Haaheim, H., Løksa, M., Grunow, R., Burans, J., Morgan, C., & Meyer, H. (2000). Field detection of *Francisella tularensis*.

- Scandinavian journal of infectious diseases*, 32(3), 287–291. <https://doi.org/10.1080/00365540050165938>.
169. Beres, S. B., Sesso, R., Pinto, S. W., Hoe, N. P., Porcella, S. F., Deleo, F. R., & Musser, J. M. (2008). Genome sequence of a Lancefield group C *Streptococcus zooepidemicus* strain causing epidemic nephritis: new information about an old disease. *PloS one*, 3(8), e3026. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003026>.
170. Berger, S. A., & David, L. (2005). Pseudo-borreliosis in patients with malaria. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 73(1), 207–209.
171. Berger, T., Kassirer, M., & Aran, A. A. (2014). Injectional anthrax – new presentation of an old disease. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 19(32), 20877. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2014.19.32.20877>.
172. Bergin, I. L., Chien, C. C., Marini, R. P., & Fox, J. G. (2000). Isolation and characterization of *Corynebacterium ulcerans* from cephalic implants in macaques. *Comparative medicine*, 50(5), 530–535.
173. Bergmann, R., Jentsch, M. C., Uhlig, A., Müller, U., van der Linden, M., Rasmussen, M., Waller, A., von Köckritz-Blickwede, M., & Baums, C. G. (2019). Prominent Binding of Human and Equine Fibrinogen to *Streptococcus equi* subsp. *Zooepidemicus* Is Mediated by Specific SzM Types and Is a Distinct Phenotype of Zoonotic Isolates. *Infection and immunity*, 88(1), e00559-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00559-19>.
174. Bergsbaken, T., & Cookson, B. T. (2009). Innate immune response during *Yersinia* infection: critical modulation of cell death mechanisms through phagocyte activation. *Journal of leukocyte biology*, 86(5), 1153–1158. <https://doi.org/10.1189/jlb.0309146>.
175. Berri, M., Rousset, E., Champion, J. L., Russo, P., & Rodolakis, A. (2007). Goats may experience reproductive failures and shed *Coxiella burnetii* at two successive parturitions after a Q fever infection. *Research in veterinary science*, 83(1), 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2006.11.001>.
176. Besnard, V., Federighi, M., Declercq, E., Jugiau, F., & Cappellet, J. M. (2002). Environmental and physico-chemical factors induce VBNC state in *Listeria monocytogenes*. *Veterinary research*, 33(4), 359–370. <https://doi.org/10.1051/vetres:2002022>.
177. Beterams A., Tolksdorf T., Martin A., Stingl K., Bandick N., Reich F. (2023) Change of *Campylobacter*, *Escherichia coli* and *Salmonella* counts in packaged broiler breast meat stored under modified atmosphere and vacuum

conditions at 4 and 10°C based on cultural and molecular biological quantification. *Food Control*, 145.

178. Beyene, T., Hayishe, H., Gizaw, F., Beyi, A. F., Abunna, F., Mammo, B., Ayana, D., Waktole, H., & Abdi, R. D. (2017). Prevalence and antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus* in dairy farms, abattoir and humans in Addis Ababa, Ethiopia. *BMC research notes*, 10(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2487-y>.

179. Beyer, R. M., Manica, A., & Mora, C. (2021). Shifts in global bat diversity suggest a possible role of climate change in the emergence of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2. *The Science of the total environment*, 767, 145413. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.145413>.

180. Bezos, J., Roy, Á., Infantes-Lorenzo, J. A., González, I., Venteo, Á., Romero, B., Grau, A., Mínguez, O., Domínguez, L., & de Juan, L. (2018). The use of serological tests in combination with the intradermal tuberculin test maximizes the detection of tuberculosis infected goats. *Veterinary immunology and immunopathology*, 199, 43–52. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.03.006>.

181. Bhandari, M., Jennison, A. V., Rathnayake, I. U., & Huygens, F. (2021). Evolution, distribution and genetics of atypical *Vibrio cholerae* – A review. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 89, 104726. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104726>.

182. Bharti, A.R., Nally, J.E., Ricaldi, J.N., Matthias, M.A., Diaz, M.M., Lovett, M.A., Levett, P.N., Gilman, R.H., Willig, M.R., Gotuzzo, E., Vinetz, J.M., & Peru-United States Leptospirosis Consortium (2003). Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *The Lancet. Infectious diseases*, 3(12), 757–771. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00830-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00830-2).

183. Bhowmick, R., Ghosal, A., Das, B., Koley, H., Saha, D. R., Ganguly, S., Nandy, R. K., Bhadra, R. K., & Chatterjee, N. S. (2008). Intestinal adherence of *Vibrio cholerae* involves a coordinated interaction between colonization factor GbpA and mucin. *Infection and immunity*, 76(11), 4968–4977. <https://doi.org/10.1128/IAI.01615-07>.

184. Bhunia, A.K. (ed.) (2018). *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*. In: *Foodborne Microbial Pathogens: Mechanisms and Pathogenesis*, 209–228. New York: Springer.

185. Bialek, R., Cirera, A. C., Herrmann, T., Aepinus, C., Shearn-Bochsler, V. I., & Legendre, A. M. (2003). Nested PCR assays for detection of *Blastomyces dermatitidis* DNA in paraffin-embedded canine tissue. *Journal of clinical microbiology*, 41(1), 205–208. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.1.205-208.2003>.

- 186.Bibbal, D., Ruiz, P., Sapountzis, P., Mazuy-Cruchaudet, C., Loukiadis, E., Auvray, F., Forano, E., & Brugère, H. (2022). Persistent Circulation of enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC) O157:H7 in Cattle Farms: Characterization of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 Strains and Fecal Microbial Communities of Bovine Shedders and Non-shedders. *Frontiers in veterinary science*, 9, 852475. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.852475>.
- 187.Bidet, P., Brahimi, N., Chalas, C., Aujard, Y., & Bingen, E. (2003). Molecular characterization of serotype III group B-streptococcus isolates causing neonatal meningitis. *The Journal of infectious diseases*, 188(8), 1132–1137. <https://doi.org/10.1086/378517>.
- 188.Biggs, H. M., Behravesh, C. B., Bradley, K. K., Dahlgren, F. S., Drexler, N. A., Dumler, J. S., Folk, S. M., Kato, C. Y., Lash, R. R., Levin, M. L., Massung, R. F., Nadelman, R. B., Nicholson, W. L., Paddock, C. D., Pritt, B. S., & Traeger, M. S. (2016). Diagnosis and Management of Tickborne Rickettsial Diseases: Rocky Mountain Spotted Fever and Other Spotted Fever Group Rickettsioses, Ehrlichioses, and Anaplasmosis – United States. *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 65(2), 1–44. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6502a1>.
- 189.Birch, T. F., & Muller, M. (2009). Severe Queensland tick typhus complicated by diabetes in south-eastern Queensland. *The Medical journal of Australia*, 191(5), 290–291. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02793.x>.
- 190.Bisharat, N., Agmon, V., Finkelstein, R., Raz, R., Ben-Dror, G., Lerner, L., Soboh, S., Colodner, R., Cameron, D. N., Wykstra, D. L., Swerdlow, D. L., & Farmer, J. J., 3rd (1999). Clinical, epidemiological, and microbiological features of *Vibrio vulnificus* biogroup 3 causing outbreaks of wound infection and bacteraemia in Israel. Israel *Vibrio Study Group. Lancet (London, England)*, 354(9188), 1421–1424. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02471-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02471-x).
- 191.Bishop, A., Wang, H. H., Donaldson, T. G., Brockinton, E. E., Kothapalli, E., Clark, S., Vishwanath, T., Canales, T., Sreekumar, K., Grant, W. E., & Teel, P. D. (2023). Tularemia cases increase in the USA from 2011 through 2019. *Current research in parasitology & vector-borne diseases*, 3, 100116. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2023.100116>.
- 192.Biswas C., Leboveic A., Burke K., Biswas D. (2019) In: Food Safety in Poultry Meat Production, Food Microbiology and Food Safety. Venkitanarayanan K., Thakur S., Ricke S.C., editors. Springer; Cham; Switzerland. *Post-harvest approaches to improve poultry meat safety*, 123–138.
- 193.Bjelland, A. M., Sandvik, L. M., Skarstein, M. M., Svendal, L., & Debenham, J. J. (2020). Prevalence of *Salmonella* serovars isolated from reptiles

- in Norwegian zoos. *Acta veterinaria Scandinavica*, 62(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s13028-020-0502-0>.
194. Björnsdóttir, S., Harris, S. R., Svansson, V., Gunnarsson, E., Sigurðardóttir, Ó. G., Gammeljord, K., Steward, K. F., Newton, J. R., Robinson, C., Charbonneau, A. R. L., Parkhill, J., Holden, M. T. G., & Waller, A. S. (2017). Genomic Dissection of an Icelandic Epidemic of Respiratory Disease in Horses and Associated Zoonotic Cases. *mBio*, 8(4), e00826-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00826-17>.
195. Blanc, G., Caminopetros, J. (1932) Etudes épidémiologiques et expérimentales sur la fièvre boutonneuse, faites à l'Institut Pasteur d'Athènes. *Arch. Inst. Pasteur Tunis*. 20: 343–394. (In French)
196. Blanco, J.L. and Garcia, M.E. (2010). Animal as reservoir of fungal diseases (zoonoses?). In: Combating Fungal Infections (ed. I. Ahmad, M. Owais, M. Shahid and F. Aqil), 47–70. Berlin, Heidelberg: Springer.
197. Bleck T. P. (1991). Tetanus: pathophysiology, management, and prophylaxis. *Disease-a-month : DM*, 37(9), 545–603. [https://doi.org/10.1016/0011-5029\(91\)90008-y](https://doi.org/10.1016/0011-5029(91)90008-y).
198. Blondeau, L. D., Rubin, J. E., Deneer, H., Kanthan, R., Sanche, S., Beshard, N., Mpofu, C., & Blondeau, J. M. (2020). Bacteremia with *Staphylococcus pseudintermedius* in a 4 month old pediatric oncology patient. *Journal of chemotherapy (Florence, Italy)*, 32(5), 260–262. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2020.1773627>.
199. Bobo, R. A., & Newton, E. J. (1976). A previously undescribed gram-negative bacillus causing septicemia and meningitis. *American journal of clinical pathology*, 65(4), 564–569. <https://doi.org/10.1093/ajcp/65.4.564>.
200. Bodhidatta, L., Srijan, A., Serichantalergs, O., Bangtrakulnonth, A., Wongstitwilairung, B., McDaniel, P., & Mason, C. J. (2013). Bacterial pathogens isolated from raw meat and poultry compared with pathogens isolated from children in the same area of rural Thailand. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 44(2), 259–272.
201. Boey, K., Shiokawa, K., & Rajeev, S. (2019). Leptospira infection in rats: A literature review of global prevalence and distribution. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(8), e0007499. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007499>.
202. Bohnert S, et al. (2006) Uptake and transport of clostridium neurotoxins. In: Alouf JE, Popoff MR, eds. The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier Academic, 390–408.

203.Bohnert, S., & Schiavo, G. (2005). Tetanus toxin is transported in a novel neuronal compartment characterized by a specialized pH regulation. *The Journal of biological chemistry*, 280(51), 42336–42344. <https://doi.org/10.1074/jbc.M506750200>.

204.Boinet, M.M., Pieri, J. (1927) Epidémies d'exanthème infectieux de nature indéterminée, observées sur le littoral méditerranéen. *Presse Medicale*. 89: 173–182. (In French)

205.Bolotin, V. I., Pikun, O. Yu., Marchenko, N. V., Kozhevnik, I. Ya., Rudova, N. G., Solodiantkin, O. S., Stegnyy, B. T., & Gerilovych, A. P. (2020) First report of Canine brucellosis in Ukraine: Pathogen isolation and characterization. *Journal for Veterinary Medicine Biotechnology and Biosafety*, 6(4), 5–8. doi:10.36016/JVMBBS-2020-6-4-1.

206.Bolton, F. J., Wareing, D. R., & Sails, A. D. (1997). Comparison of a novel microaerobic system with three other gas-generating systems for the recovery of *Campylobacter* species from human faecal samples. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 16(11), 839–842. <https://doi.org/10.1007/BF01700415>.

207.Bonell, A., Lubell, Y., Newton, P. N., Crump, J. A., & Paris, D. H. (2017). Estimating the burden of scrub typhus: A systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(9), e0005838. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005838>.

208.Bongomin, F., Batac, C. R., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2018). A Review of Onychomycosis Due to *Aspergillus* Species. *Mycopathologia*, 183(3), 485–493. <https://doi.org/10.1007/s11046-017-0222-9>.

209.Bongomin, F., Gago, S., Oladele, R. O., & Denning, D. W. (2017). Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases-Estimate Precision. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 3(4), 57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>.

210.Borel, N., Polkinghorne, A., & Pospischil, A. (2018). A Review on Chlamydial Diseases in Animals: Still a Challenge for Pathologists?. *Veterinary pathology*, 55(3), 374–390. <https://doi.org/10.1177/0300985817751218>.

211.Bos, J., Smithee, L., McClane, B., Distefano, R. F., Uzal, F., Songer, J. G., Mallonee, S., & Crutcher, J. M. (2005). Fatal necrotizing colitis following a foodborne outbreak of enterotoxigenic *Clostridium perfringens* type A infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(10), e78–e83. <https://doi.org/10.1086/429829>.

212.Bossi, P., Tegnell, A., Baka, A., Van Loock, F., Hendriks, J., Werner, A., Maidhof, H., Gouvras, G., & Taskforce on Bioterrorism (BICHAT), Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg (2004). Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. *Euro*

- surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 9(12), E9–E10.
213. Bossi, P., Tegnell, A., Baka, A., van Loock, F., Hendriks, J., Werner, A., Maidhof, H., & Gouvras, G. (2004). Bichat guidelines for the clinical management of glanders and melioidosis and bioterrorism-related glanders and melioidosis. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 9(12), 35–36. <https://doi.org/10.2807/esm.09.12.00507-en>.
214. Böttger E. C. (1994). Mycobacterium genavense: an emerging pathogen. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 13(11), 932–936. <https://doi.org/10.1007/BF02111494>.
215. Böttger, E. C., Teske, A., Kirschner, P., Bost, S., Chang, H. R., Beer, V., & Hirschel, B. (1992). Disseminated “Mycobacterium genavense” infection in patients with AIDS. *Lancet (London, England)*, 340(8811), 76–80. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90397-1](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)90397-1).
216. Bottone E. J. (1999). Yersinia enterocolitica: overview and epidemiologic correlates. *Microbes and infection*, 1(4), 323–333. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(99\)80028-8](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(99)80028-8).
217. Bouza, E., Sánchez-Carrillo, C., Hernangómez, S., & González, M. J. (2005). Laboratory-acquired brucellosis: a Spanish national survey. *The Journal of hospital infection*, 61(1), 80–83. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2005.02.018>.
218. Bown, K. J., Bennet, M., & Begon, M. (2004). Flea-borne Bartonella grahamii and Bartonella taylorii in bank voles. *Emerging infectious diseases*, 10(4), 684–687. <https://doi.org/10.3201/eid1004.030455>.
219. Boyce, J. D., & Adler, B. (2000). The capsule is a virulence determinant in the pathogenesis of Pasteurella multocida M1404 (B:2). *Infection and immunity*, 68(6), 3463–3468. <https://doi.org/10.1128/IAI.68.6.3463-3468.2000>.
220. Bradley, J. S., Peacock, G., Krug, S. E., Bower, W. A., Cohn, A. C., Meaney-Delman, D., Pavia, A. T., & AAP Committee on Infectious Diseases and Disaster Preparedness Advisory Council (2014). Pediatric anthrax clinical management. *Pediatrics*, 133(5), e1411–e1436. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0563>.
221. Bradley, S. F., Gordon, J. J., Baumgartner, D. D., Marasco, W. A., & Kauffman, C. A. (1991). Group C streptococcal bacteremia: analysis of 88 cases. *Reviews of infectious diseases*, 13(2), 270–280. <https://doi.org/10.1093/clinids/13.2.270>.

222.Brantsaeter, A. B., Krogh, T., Radtke, A., & Nygard, K. (2007). Tularaemia outbreak in northern Norway. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 12(3), E070329.2. <https://doi.org/10.2807/esw.12.13.03165-en>.

223.Breckan, R. K., Paulssen, E. J., Asfeldt, A. M., Kvamme, J. M., Straume, B., & Florholmen, J. (2016). The All-Age Prevalence of Helicobacter pylori Infection and Potential Transmission Routes. A Population-Based Study. *Helicobacter*, 21(6), 586–595. <https://doi.org/10.1111/hel.12316>.

224. Breitschwerdt, E. B., & Kordick, D. L. (2000). Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. *Clinical microbiology reviews*, 13(3), 428–438. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.428>.

225. Brenner, D. J., Hollis, D. G., Fanning, G. R., & Weaver, R. E. (1989). Capnocytophaga canimorsus sp. nov. (formerly CDC group DF-2), a cause of septicemia following dog bite, and C. cynodegmi sp. nov., a cause of localized wound infection following dog bite. *Journal of clinical microbiology*, 27(2), 231–235. <https://doi.org/10.1128/jcm.27.2.231-235.1989>.

226. Brenner, F. W., Villar, R. G., Angulo, F. J., Tauxe, R., & Swaminathan, B. (2000). Salmonella nomenclature. *Journal of clinical microbiology*, 38(7), 2465–2467. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.7.2465-2467.2000>.

227.Brosch, R., Gordon, S. V., Marmiesse, M., Brodin, P., Buchrieser, C., Eiglmeier, K., Cole, S. T. (2002). A new evolutionary scenario for the Mycobacterium tuberculosis complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(6): 3684–3689. doi.10.1073/pnas.052548299.

228.Broughan, J. M., Crawshaw, T. R., Downs, S. H., Brewer, J., & Clifton-Hadley, R. S. (2013). Mycobacterium bovis infections in domesticated non-bovine mammalian species. Part 2: A review of diagnostic methods. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 198(2), 346–351. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.09.007>.

229.Brouqui, P., Parola, P., Fournier, P. E., & Raoult, D. (2007). Spotted fever rickettsioses in southern and eastern Europe. *FEMS immunology and medical microbiology*, 49(1), 2–12. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00138.x>.

230.Brown L. M. (2000). Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic reviews*, 22(2), 283–297. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018040>.

231.Brown, E. M., McTaggart, L. R., Zhang, S. X., Low, D. E., Stevens, D. A., & Richardson, S. E. (2013). Phylogenetic analysis reveals a cryptic species

Blastomyces gilchristii, sp. nov. within the human pathogenic fungus *Blastomyces dermatitidis*. *PloS one*, 8(3), e59237. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059237>.

232. Browne, E.S., Calfe, J.L.R., Jesus, E.R.S., Zeppelini, C.G., Cremonese, C., & Costa, F. (2022). A Systematic Review of the geographic distribution of pathogenic *Leptospira* serovars in the Americas, 1930–2017. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 94(3), e20201026. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202220201026>.

233. Brubaker R. R. (1972). The genus *Yersinia*: biochemistry and genetics of virulence. *Current topics in microbiology and immunology*, 57, 111–158. https://doi.org/10.1007/978-3-642-65297-4_4.

234. Bruce D. (1921). Trench Fever: Final Report of the War Office Trench Fever Investigation Committee. *The Journal of hygiene*, 20(3), 258–288. <https://doi.org/10.1017/s0022172400034008>.

235. Brucellosis Reference Guide: Exposures, Testing and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases. Atlanta, 2017, 40. <https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosi-reference-guide.pdf> [2022-8-5]

236. Brumfield, K. D., Chen, A. J., Gangwar, M., Usmani, M., Hasan, N. A., Jutla, A. S., Huq, A., & Colwell, R. R. (2023). Environmental Factors Influencing Occurrence of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus*. *Applied and environmental microbiology*, 89(6), e0030723. <https://doi.org/10.1128/aem.00307-23>.

237. Brunt, J., van Vliet, A. H., van den Bos, F., Carter, A. T., & Peck, M. W. (2016). Diversity of the Germination Apparatus in *Clostridium botulinum* Groups I, II, III, and IV. *Frontiers in microbiology*, 7, 1702. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01702>.

238. Bryceson, A. D., Parry, E. H., Perine, P. L., Warrell, D. A., Vukotich, D., & Leithhead, C. S. (1970). Louse-borne relapsing fever. *The Quarterly journal of medicine*, 39(153), 129–170.

239. Buchacz, K., Lau, B., Jing, Y., Bosch, R., Abraham, A. G., Gill, M. J., Silverberg, M. J., Goedert, J. J., Sterling, T. R., Althoff, K. N., Martin, J. N., Burkholder, G., Gandhi, N., Samji, H., Patel, P., Rachlis, A., Thorne, J. E., Napravnik, S., Henry, K., Mayor, A., ... North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) of IeDEA (2016). Incidence of AIDS-Defining Opportunistic Infections in a Multicohort Analysis of HIV-infected Persons in the United States and Canada, 2000–2010. *The Journal of infectious diseases*, 214(6), 862–872. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw085>.

240.Buchanan, R.L., Gorris, L.G., Hayman, M.M., Jackson, T.C. (2017). A review of *Listeria monocytogenes*: an update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. *Food Control.*, 75: 1–13. doi:[10.1016/j.foodcont.2016.12.016](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.12.016).

241.Buck E., Finnigan N.A. (2023). Malaria. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

242.Buddle, B. M., Vordermeier, H. M., Chambers, M. A., & de Klerk-Lorist, L. M. (2018). Efficacy and Safety of BCG Vaccine for Control of Tuberculosis in Domestic Livestock and Wildlife. *Frontiers in veterinary science*, 5, 259. <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00259>.

243.Bueschel, D. M., Jost, B. H., Billington, S. J., Trinh, H. T., & Songer, J. G. (2003). Prevalence of cpb2, encoding beta2 toxin, in *Clostridium perfringens* field isolates: correlation of genotype with phenotype. *Veterinary microbiology*, 94(2), 121–129. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(03\)00081-6](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(03)00081-6).

244.Bugla-Płoskońska, G., Rybka, J., Futoma-Kołoch, B., Cisowska, A., Gamian, A., & Doroszkiewicz, W. (2010). Sialic acid-containing lipopolysaccharides of *Salmonella* O48 strains--potential role in camouflage and susceptibility to the bactericidal effect of normal human serum. *Microbial ecology*, 59(3), 601–613. <https://doi.org/10.1007/s00248-009-9600-2>.

245.Burgener, A. V., Seth-Smith, H. M. B., Kern-Baumann, S., Durovic, A., Blaich, A., Menter, T., Bruder, E., Roloff, T., Martinez, A., Borel, N., Albini, S., Hösli, I., Egli, A., Weisser, M., & Hinić, V. (2022). A Case Study of Zoonotic *Chlamydia abortus* Infection: Diagnostic Challenges From Clinical and Microbiological Perspectives. *Open forum infectious diseases*, 9(10), ofac524. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac524>.

246.Burkitt, J. M., Sturges, B. K., Jandrey, K. E., & Kass, P. H. (2007). Risk factors associated with outcome in dogs with tetanus: 38 cases (1987-2005). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(1), 76–83. <https://doi.org/10.2460/javma.230.1.76>.

247.Burkovski A. (2023). Proteomics of Toxigenic *Corynebacteria*. *Proteomes*, 12(1), 2. <https://doi.org/10.3390/proteomes12010002>.

248.Burton, A. J., Giguère, S., Sturgill, T. L., Berghaus, L. J., Slovis, N. M., Whitman, J. L., Levering, C., Kuskie, K. R., & Cohen, N. D. (2013). Macrolide- and rifampin-resistant *Rhodococcus equi* on a horse breeding farm, Kentucky, USA. *Emerging infectious diseases*, 19(2), 282–285. <https://doi.org/10.3201/eid1902.121210>.

249.Busch, F., Bannerman, F., Liggett, S., Griffin, F., Clarke, J., Lyashchenko, K. P., & Rhodes, S. (2017). Control of bovine tuberculosis in a farmed red deer

- herd in England. *The Veterinary record*, 180(3), 68. <https://doi.org/10.1136/vr.103930>.
250. Busol, V. A., Babkin, A. F., & Zhovanik, P. N. (1991) Brutsellez selskokhoziaistvennykh zhyvotnykh [Brucellosis in farm animals]. Kyiv: Urozhai, 176 (in Russian).
251. Busse O. (1894) Über parasitare Zelleinschlüsse und ihre Zucht. *Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*. 16: 175–180.
252. Butler, S. M., & Camilli, A. (2005). Going against the grain: chemotaxis and infection in *Vibrio cholerae*. *Nature reviews. Microbiology*, 3(8), 611–620. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1207>.
253. Butler, S. M., Nelson, E. J., Chowdhury, N., Faruque, S. M., Calderwood, S. B., & Camilli, A. (2006). Cholera stool bacteria repress chemotaxis to increase infectivity. *Molecular microbiology*, 60(2), 417–426. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05096.x>.
254. Butler, T., Weaver, R. E., Ramani, T. K., Uyeda, C. T., Bobo, R. A., Ryu, J. S., & Kohler, R. B. (1977). Unidentified gram-negative rod infection. A new disease of man. *Annals of internal medicine*, 86(1), 1–5. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-86-1-1>.
255. Buzoleva, L.S., Sidorenko, M.L. (2005) Effect of gaseous metabolites of soil bacteria on the reproduction of *Listeria monocytogenes* and *Yersinia pseudotuberculosis*. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2: 7–11.
256. Bytchenko B. (1981) Microbiology of tetanus. In: Veronesi R, ed. Tetanus: Important New Concepts. Amsterdam: Excerpta Medica, 28–39.
257. Caffarena, R. D., Rabaza, A., Casaux, L., Rioseco, M. M., Schild, C. O., Monesiglio, C., Fraga, M., Giannitti, F., & Riet-Correa, F. (2018). Natural lymphatic (“atypical”) actinobacillosis in cattle caused by *Actinobacillus lignieresii*. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 30(2), 218–225. <https://doi.org/10.1177/1040638717742621>.
258. Caimi, K., & Ruybal, P. (2020). *Leptospira* spp., a genus in the stage of diversity and genomic data expansion. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 81, 104241. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104241>.
259. Carcopino, X., Raoult, D., Bretelle, F., Boubli, L., & Stein, A. (2007). Managing Q fever during pregnancy: the benefits of long-term cotrimoxazole

- therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(5), 548–555. <https://doi.org/10.1086/520661>.
- 260.Carithers H. A. (1985). Cat-scratch disease. An overview based on a study of 1,200 patients. *American journal of diseases of children (1960)*, 139(11), 1124–1133. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140130062031>.
- 261.Carlson, C.J., Kracalik, I. T., Ross, N., Alexander, K. A., Hugh-Jones, M. E., Fegan, M., Elkin, B. T., Epp, T., Shury, T. K., Zhang, W., Bagirova, M., Getz, W. M., & Blackburn, J. K. (2019). The global distribution of *Bacillus anthracis* and associated anthrax risk to humans, livestock and wildlife. *Nature microbiology*, 4(8): 1337–1343. doi: 10.1038/s41564-019-0435-4.
- 262.Carman, R. J., Sayeed, S., Li, J., Genheimer, C. W., Hiltonsmith, M. F., Wilkins, T. D., & McClane, B. A. (2008). *Clostridium perfringens* toxin genotypes in the feces of healthy North Americans. *Anaerobe*, 14(2), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.01.003>.
- 263.Carman, W. F., Frean, J. A., Crewe-Brown, H. H., Culligan, G. A., & Young, C. N. (1989). Blastomycosis in Africa. A review of known cases diagnosed between 1951 and 1987. *Mycopathologia*, 107(1), 25–32. <https://doi.org/10.1007/BF00437587>.
- 264.Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M., & Kröger, N. (Eds.). (2019). *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. (7th ed.). Springer.
- 265.Carroll, K. C., Burnham, C. D., & Westblade, L. F. (2021). From canines to humans: Clinical importance of *Staphylococcus pseudintermedius*. *PLoS pathogens*, 17(12), e1009961. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009961>.
- 266.Carter, A. T., & Peck, M. W. (2015). Genomes, neurotoxins and biology of *Clostridium botulinum* Group I and Group II. *Research in microbiology*, 166(4), 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.10.010>.
- 267.Carvalho, I. A., Campos, V. E., Souza, I. M., Zanardo, L. G., Filho, J. D., Gomes, M. J., & Moreira, M. A. (2012). Diagnosis of paratuberculosis in cattle: microbiological culture, serology and PCR. *Brazilian journal of microbiology*, 43(2), 581–585. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822012000200020>
- 268.Caspar, Y., & Maurin, M. (2017). *Francisella tularensis* Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained *In vitro* and in Animal Models. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 7, 122. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00122>.

- 269.Caspe, S. G., & Hill, H. (2024). Chlamydiosis in Animals. *Animals : an open access journal from MDPI*, 14(21), 3130. <https://doi.org/10.3390/ani14213130>.
- 270.Cassady, J.V. and Culbertson, C.S. (1953). Cat-scratch disease and Parinaud's oculoglandular syndrome. *AMA Archives of Ophthalmology* 50 (1): 68–74.
- 271.Cassidy J. P. (2006). The pathogenesis and pathology of bovine tuberculosis with insights from studies of tuberculosis in humans and laboratory animal models. *Veterinary microbiology*, 112(2–4), 151–161. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2005.11.031>.
- 272.Caswell, J. L., & Williams, K. J. (2016). Respiratory System. In Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals, 2: 465–591. *Elsevier*. doi.10.1016/B978-0-7020-5318-4.00011-5.
- 273.Cat Scratch Disease and Other Zoonotic Bartonella Infections (2023). https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/cat_scratch_fever.pdf.
- 274.Catton, E. A., Bonsor, D. A., Herrera, C., Stålhammar-Carlemalm, M., Lyndin, M., Turner, C. E., Soden, J., van Strijp, J. A. G., Singer, B. B., van Sorge, N. M., Lindahl, G., & McCarthy, A. J. (2023). Human CEACAM1 is targeted by a Streptococcus pyogenes adhesin implicated in puerperal sepsis pathogenesis. *Nature communications*, 14(1), 2275. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37732-1>.
- 275.Cavalerie, L., Wardeh, M., Lebrasseur, O., Nanyingi, M., McIntyre, K. M., Kaba, M., Asrat, D., Christley, R., Pinchbeck, G., Baylis, M., & Mor, S. M. (2021). One hundred years of zoonoses research in the Horn of Africa: A scoping review. *PLoS neglected tropical diseases*, 15(7), e0009607. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009607>.
- 276.CDC. National Shiga Toxin-Producing Escherichia coli (STEC) Surveillance Annual Report. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Humans Services; (2018).
- 277.CDC Botulism. [(accessed on 22 January 2024)]; Available online: <https://www.cdc.gov/botulism/about/index.html>.
- 278.Čechová, L., Halánová, M., Babinská, I., Danišová, O., Bartkovský, M., Marcinčák, S., Marcinčáková, D., Valenčáková, A., & Čisláková, L. (2018). Chlamydiosis in farmed chickens in Slovakia and zoonotic risk for humans. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 25(2), 320–325. <https://doi.org/10.26444/aaem/82948>.

279.Celebi, G., Baruönü, F., Ayoğlu, F., Cinar, F., Karadenizli, A., Uğur, M. B., & Gedikoğlu, S. (2006). Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. *Japanese journal of infectious diseases*, 59(4), 229–234.

280.Celina, S. S., & Cerný, J. (2022). *Coxiella burnetii* in ticks, livestock, pets and wildlife: A mini-review. *Frontiers in veterinary science*, 9, 1068129. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.1068129>.

281.Centers for Disease Control (CDC) (1982). A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual male residents of Los Angeles and Orange Counties, California. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 31(23), 305–307.

282.Centers for Disease Control and Prevention (2017). Federal Select Agent Program. www.selectagents.gov/ <https://www.selectagents.gov/index.htm>.

283.Centers for Disease Control and Prevention (2018). Tularemia: prevention. www.cdc.gov/tularemia/prevention/index.html.

284.Centers for Disease Control and Prevention (2022). Tetanus. <https://www.cdc.gov/tetanus/about/prevention.html>

285.Centers for Disease Control and Prevention (2023). Flea-borne (murine) typhus. <https://www.cdc.gov/typhus/murine/index.html>. (Last Reviewed: August 3, 2023).

286.Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2001). HIV and AIDS--United States, 1981–2000. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 50(21), 430–434.

287.Centers for Disease Control and Prevention Yersinia enterocolitica (Yersiniosis) [(accessed on 23 May 2019)]; 2016 Available online: <https://www.cdc.gov/yersinia/>

288.Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria. <https://www.cdc.gov/diphtheria/index.html>. [cited 2025 Mar 09].

289.Centers for Disease Control and Prevention. Nationally notifiable infectious diseases and conditions, United States: annual tables. Annual data for 2018. Tables 1, 2c, 2e [cited 2020 Nov 15].https://wonder.cdc.gov/nndss/nndss_annual_tables_menu.asp?mmwr_year=2018.

290.Centers for Disease Control and Prevention. Pets and *Capnocytophaga* Germs (2018). <https://www.cdc.gov/capnocytophaga/pets/index.html>.

291. Centre for Food Security and Public Health (2013). Rat bite fever. www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/rat_bite_fever.pdf.
292. Chain, P. S., Hu, P., Malfatti, S. A., Radnedge, L., Larimer, F., Vergez, L. M., Worsham, P., Chu, M. C., & Andersen, G. L. (2006). Complete genome sequence of *Yersinia pestis* strains Antiqua and Nepal516: evidence of gene reduction in an emerging pathogen. *Journal of bacteriology*, 188(12), 4453–4463. <https://doi.org/10.1128/JB.00124-06>.
293. Chaisiri, K., Gill, A. C., Stekolnikov, A. A., Hinjoy, S., McGarry, J. W., Darby, A. C., Morand, S., & Makepeace, B. L. (2019). Ecological and microbiological diversity of chigger mites, including vectors of scrub typhus, on small mammals across stratified habitats in Thailand. *Animal microbiome*, 1(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s42523-019-0019-x>.
294. Chakraborty, S., Andrade, F. C. D., & Smith, R. L. (2022). An Interdisciplinary Approach to One Health: Course Design, Development, and Delivery. *Journal of veterinary medical education*, 49(5), 568–574. <https://doi.org/10.3138/jvme-2021-0021>.
295. Chambers, J., Yarrarapu, S. N. S., & Mathai, J. K. (2023). Anthrax Infection. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
296. Chang, C. T., & Whipps, C. M. (2015). Activity of Antibiotics against Mycobacterium Species Commonly Found in Laboratory Zebrafish. *Journal of aquatic animal health*, 27(2), 88–95. <https://doi.org/10.1080/08997659.2015.1007176>.
297. Chang, R. K., Miller, M. A., Tekedar, H. C., Rose, D., García, J. C., LaFrentz, B. R., Older, C. E., Waldbieser, G. C., Pomaranski, E., Shatin, K., Camus, A. C., Batac, F., Byrne, B. A., Murray, M. J., Griffin, M. J., & Soto, E. (2024). Pathology, microbiology, and genetic diversity associated with *Erysipelothrix rhusiopathiae* and novel *Erysipelothrix* spp. infections in southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*). *Frontiers in microbiology*, 14, 1303235. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1303235>.
298. Chapman, A. S., Bakken, J. S., Folk, S. M., Paddock, C. D., Bloch, K. C., Krusell, A., Sexton, D. J., Buckingham, S. C., Marshall, G. S., Storch, G. A., Dasch, G. A., McQuiston, J. H., Swerdlow, D. L., Dumler, S. J., Nicholson, W. L., Walker, D. H., Ereemeeva, M. E., Ohl, C. A., Tickborne Rickettsial Diseases Working Group, & CDC (2006). Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis--United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 55(RR-4), 1–27.

299.Charles, P., Lortholary, O., Dechartres, A., Doustdar, F., Viard, J. P., Lecuit, M., Gutierrez, M. C., & French Mycobacterium genavense Study Group (2011). Mycobacterium genavense infections: a retrospective multicenter study in France, 1996–2007. *Medicine*, 90(4), 223–230. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318225ab89>.

300.Charlier, C., Perrodeau, É., Leclercq, A., Cazenave, B., Pilmis, B., Henry, B., Lopes, A., Maury, M. M., Moura, A., Goffinet, F., Dieye, H. B., Thouvenot, P., Ungeheuer, M. N., Tourdjman, M., Goulet, V., de Valk, H., Lortholary, O., Ravaut, P., Lecuit, M., & MONALISA study group (2017). Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(5), 510–519. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30521-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30521-7).

301.Charnley, G. E. C., Kelman, I., & Murray, K. A. (2022). Drought-related cholera outbreaks in Africa and the implications for climate change: a narrative review. *Pathogens and global health*, 116(1), 3–12. <https://doi.org/10.1080/20477724.2021.1981716>.

302.Chatterjee, P., Kanungo, S., Bhattacharya, S. K., & Dutta, S. (2020). Mapping cholera outbreaks and antibiotic resistant *Vibrio cholerae* in India: An assessment of existing data and a scoping review of the literature. *Vaccine*, 38 Suppl 1, A93–A104. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.003>.

303.Chaturvedi, V., & de Hoog, G. S. (2020). Onygenalean Fungi as Major Human and Animal Pathogens. *Mycopathologia*, 185(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00428-x>.

304.Chaumentin, G., Zénone, T., Bibollet, C., Denoyel, G. A., Boibieux, A., Biron, F., & Peyramond, D. (1997). Malignant boutonneuse fever and polymyalgia rheumatica: a coincidental association?. *Infection*, 25(5), 320–322. <https://doi.org/10.1007/BF01720411>.

305.Chemych, M. D., Ilina, N. I., Ilina, V. V., Malysh, N. H., Bolotin, V. I., Obukhovska, O. V., Fotina, T. I., & Fotina, H. A. (2017) Brutseloz u suchasnykh umovakh [Brucellosis in modern conditions]. *Infektsiini khvoroby* [Infectious diseases], 4(90), 55–61. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2017.4.8424> (in Ukrainian).

306.Chen, C., Fu, Z., Kim, J. J., Barbieri, J. T., & Baldwin, M. R. (2009). Gangliosides as high affinity receptors for tetanus neurotoxin. *The Journal of biological chemistry*, 284(39), 26569–26577. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.027391>.

307.Chen, H. M., Wang, Y., Su, L. H., & Chiu, C. H. (2013). Nontyphoid salmonella infection: microbiology, clinical features, and antimicrobial therapy.

- Pediatrics and neonatology*, 54(3), 147–152.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.010>.
- 308.Chen, L. F., & Sexton, D. J. (2008). What's new in Rocky Mountain spotted fever?. *Infectious disease clinics of North America*, 22(3), 415–viii.
<https://doi.org/10.1016/j.idc.2008.03.008>.
- 309.Chen, P. L., Lee, N. Y., Yan, J. J., Yang, Y. J., Chen, H. M., Chang, C. M., Lee, H. C., Ko, N. Y., Lai, C. H., & Ko, W. C. (2007). Prosthetic valve endocarditis caused by *Streptobacillus moniliformis*: a case of rat bite fever. *Journal of clinical microbiology*, 45(9), 3125–3126.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01169-07>.
- 310.Chen, S., Feng, Z., Sun, H., Zhang, R., Qin, T., & Peng, D. (2021). Biofilm-Formation-Related Genes *csgD* and *bcsA* Promote the Vertical Transmission of *Salmonella* Enteritidis in Chicken. *Frontiers in veterinary science*, 7, 625049.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.625049>.
- 311.Chen, Y., Bystricky, P., Adeyeye, J., Panigrahi, P., Ali, A., Johnson, J. A., Bush, C. A., Morris, J. G., Jr, & Stine, O. C. (2007). The capsule polysaccharide structure and biogenesis for non-O1 *Vibrio cholerae* NRT36S: genes are embedded in the LPS region. *BMC microbiology*, 7, 20.
<https://doi.org/10.1186/1471-2180-7-20>.
- 312.Cheng, A. C., & Currie, B. J. (2005). Melioidosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *Clinical microbiology reviews*, 18(2), 383–416. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.383-416.2005>.
- 313.Cheng, Z., Li, M., Wang, Y., Chai, T., Cai, Y., & Li, N. (2020). Pathogenicity and Immune Responses of *Aspergillus fumigatus* Infection in Chickens. *Frontiers in veterinary science*, 7, 143.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00143>.
- 314.Cheslock, M. A., & Embers, M. E. (2019). Human Bartonellosis: An Underappreciated Public Health Problem?. *Tropical medicine and infectious disease*, 4(2), 69. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4020069>.
- 315.Chiaraviglio, L., Duong, S., Brown, D. A., Birtles, R. J., & Kirby, J. E. (2010). An immunocompromised murine model of chronic *Bartonella* infection. *The American journal of pathology*, 176(6), 2753–2763.
<https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090862>.
- 316.Childers, B. M., & Klose, K. E. (2007). Regulation of virulence in *Vibrio cholerae*: the ToxR regulon. *Future microbiology*, 2(3), 335–344.
<https://doi.org/10.2217/17460913.2.3.335>.

317. Childs, J.E. and Paddock, C.D. (2007). Rocky Mountain spotted fever. *Infectious Disease and Therapy Series*, 43: 97.
318. Chiller, T. (2019). Overview of Endemic Mycoses. Vaccine Strategies for Endemic Fungal Pathogens. Rockville, MD: NIAID.
319. Chirakos, A. E., Balaram, A., Conrad, W., & Champion, P. A. (2020). Modeling Tubercular ESX-1 Secretion Using *Mycobacterium marinum*. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 84(4), e00082-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00082-19>.
320. Chisu, V., Masala, G., Foxi, C., Socolovschi, C., Raoult, D., & Parola, P. (2014). *Rickettsia conorii israelensis* in *Rhipicephalus sanguineus* ticks, Sardinia, Italy. *Ticks and tick-borne diseases*, 5(4), 446–448. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2014.02.003>.
321. Chitadze, N., Kuchuloria, T., Clark, D. V., Tsertsvadze, E., Chokheli, M., Tsertsvadze, N., Trapaidze, N., Lane, A., Bakanidze, L., Tsanava, S., Hepburn, M. J., & Imnadze, P. (2009). Water-borne outbreak of oropharyngeal and glandular tularemia in Georgia: investigation and follow-up. *Infection*, 37(6), 514–521. <https://doi.org/10.1007/s15010-009-8193-5>.
322. Chiu, C. K., & Durrheim, D. N. (2007). A review of the efficacy of human Q fever vaccine registered in Australia. *New South Wales public health bulletin*, 18(7–8), 133–136. <https://doi.org/10.1071/nb07057>.
323. Chiu, C. Y., & Miller, S. A. (2019). Clinical metagenomics. *Nature reviews. Genetics*, 20(6), 341–355. <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0113-7>.
324. Chlebicz, A., & Śliżewska, K. (2018). Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. *International journal of environmental research and public health*, 15(5), 863. <https://doi.org/10.3390/ijerph15050863>.
325. Cho, J. Y., Liu, R., Macbeth, J. C., & Hsiao, A. (2021). The Interface of *Vibrio cholerae* and the Gut Microbiome. *Gut microbes*, 13(1), 1937015. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1937015>.
326. Chochua, S., Metcalf, B. J., Li, Z., Rivers, J., Mathis, S., Jackson, D., Gertz, R. E., Jr, Srinivasan, V., Lynfield, R., Van Beneden, C., McGee, L., & Beall, B. (2017). Population and Whole Genome Sequence Based Characterization of Invasive Group A Streptococci Recovered in the United States during 2015. *mBio*, 8(5), e01422-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01422-17>.
327. Chomel B.B. (2009). *Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier; Amsterdam, The Netherlands. Zoonoses; pp. 820–829.

- 328.Chomel, B. B., Abbott, R. C., Kasten, R. W., Floyd-Hawkins, K. A., Kass, P. H., Glaser, C. A., Pedersen, N. C., & Koehler, J. E. (1995). Bartonella henselae prevalence in domestic cats in California: risk factors and association between bacteremia and antibody titers. *Journal of clinical microbiology*, 33(9), 2445–2450. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2445-2450.1995>.
- 329.Chomel, B. B., Boulouis, H. J., & Breitschwerdt, E. B. (2004). Cat scratch disease and other zoonotic Bartonella infections. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 224(8), 1270–1279. <https://doi.org/10.2460/javma.2004.224.1270>.
- 330.Chomel, B. B., Kasten, R. W., Stuckey, M. J., Breitschwerdt, E. B., Maggi, R. G., Henn, J. B., Koehler, J. E., & Chang, C. C. (2014). Experimental infection of cats with Afipia felis and various Bartonella species or subspecies. *Veterinary microbiology*, 172(3-4), 505–510. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2014.05.033>.
- 331.Chouikha, I., & Hinnebusch, B. J. (2014). Silencing urease: a key evolutionary step that facilitated the adaptation of Yersinia pestis to the flea-borne transmission route. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(52), 18709–18714. <https://doi.org/10.1073/pnas.1413209111>.
- 332.Choukri, F., Menotti, J., Sarfati, C., Lucet, J. C., Nevez, G., Garin, Y. J., Derouin, F., & Totet, A. (2010). Quantification and spread of Pneumocystis jirovecii in the surrounding air of patients with Pneumocystis pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(3), 259–265. <https://doi.org/10.1086/653933>.
- 333.Chowdhury, F., Ross, A. G., Islam, M. T., McMillan, N. A. J., & Qadri, F. (2022). Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera. *Clinical microbiology reviews*, 35(3), e0021121. <https://doi.org/10.1128/cmr.00211-21>.
334. Chretien, J. P., Anyamba, A., Bedno, S. A., Breiman, R. F., Sang, R., Seron, K., Powers, A. M., Onyango, C. O., Small, J., Tucker, C. J., & Linthicum, K. J. (2007). Drought-associated chikungunya emergence along coastal East Africa. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 76(3), 405–407.
- 335.Chuang, C. Y., Yang, Y. L., Hsueh, P. R., & Lee, P. I. (2010). Catheter-related bacteremia caused by Staphylococcus pseudintermedius refractory to antibiotic-lock therapy in a hemophilic child with dog exposure. *Journal of clinical microbiology*, 48(4), 1497–1498. <https://doi.org/10.1128/JCM.02033-09>.
- 336.Chuang, I., Van Beneden, C., Beall, B., & Schuchat, A. (2002). Population-based surveillance for postpartum invasive group a streptococcus infections, 1995-2000. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 35(6), 665–670. <https://doi.org/10.1086/342062>.

337.Cian, S., Tabacco, O., & Costaguta, A. (2020). Ileítis terminal por Yersinia enterocolitica: diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn en un varón de 12 años [Terminal ileitis due to Yersinia enterocolitica: differential diagnosis with Crohn's disease in a 12-year-old male]. *Archivos argentinos de pediatría*, 118(2), e191–e193. <https://doi.org/10.5546/aap.2020.e191>.

338.Ciaravino, G. (2018) Epidemiology of Bovine Tuberculosis: evaluation of surveillance and sociological factors in Spain. PhD Thesis Bellaterra (Barcelona), *Universitat Autònoma de Barcelona*, 273 p.

339.Ciervo, A., Mancini, F., di Bernardo, F., Giammanco, A., Vitale, G., Dones, P., Fasciana, T., Quartaro, P., Mazzola, G., & Rezza, G. (2016). Louseborne Relapsing Fever in Young Migrants, Sicily, Italy, July-September 2015. *Emerging infectious diseases*, 22(1), 152–153. <https://doi.org/10.3201/eid2201.151580>.

340.Cilia, G., Bertelloni, F., & Fratini, F. (2020). *Leptospira* Infections in Domestic and Wild Animals. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(7), 573. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070573>.

341.Civen, R., & Ngo, V. (2008). Murine typhus: an unrecognized suburban vectorborne disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(6), 913–918. <https://doi.org/10.1086/527443>.

342.Clark W.E. (1987) Avian botulism. In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). Avian botulism: An International Perspective. Charles C Thomas, Springfield, IL., 89–105.

343.Clark, M. A., Hirst, B. H., & Jepson, M. A. (1998). M-cell surface beta1 integrin expression and invasin-mediated targeting of Yersinia pseudotuberculosis to mouse Peyer's patch M cells. *Infection and immunity*, 66(3), 1237–1243. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.3.1237-1243.1998>.

344.Clarridge, J. E., 3rd, Harrington, A. T., Roberts, M. C., Soge, O. O., & Maquelin, K. (2013). Impact of strain typing methods on assessment of relationship between paired nares and wound isolates of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Journal of clinical microbiology*, 51(1), 224–231. <https://doi.org/10.1128/JCM.02423-12>.

345.Cleaveland, S., Sharp, J., Abela-Ridder, B., Allan, K. J., Buza, J., Crump, J. A., Davis, A., Del Rio Vilas, V. J., de Glanville, W. A., Kazwala, R. R., Kibona, T., Lankester, F. J., Lugelo, A., Mmbaga, B. T., Rubach, M. P., Swai, E. S., Waldman, L., Haydon, D. T., Hampson, K., & Halliday, J. E. B. (2017). One Health contributions towards more effective and equitable approaches to health in low- and middle-income countries. *Philosophical transactions of the Royal*

- Society of London. Series B, Biological sciences*, 372(1725), 20160168. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0168>.
346. Clinical veterinary microbiology; Author: B. K. Markey; Edition: 2nd ed. View all formats and editions ; Publisher: Elsevier, Edinburgh, 2013, 920 p.
347. Cobb, S. P., Hogg, R. A., Challoner, D. J., Brett, M. M., Livesey, C. T., Sharpe, R. T., & Jones, T. O. (2002). Suspected botulism in dairy cows and its implications for the safety of human food. *The Veterinary record*, 150(1), 5–8. <https://doi.org/10.1136/vr.150.1.5>.
348. Coccidiomycosis, Valley Fever, San Joaquin Valley Fever, Desert Rheumatism, Posadas-Wernicke Disease, Coccidioidal Granuloma (2021) <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/coccidioidomycosis.pdf>.
349. Coelho, C., & Farrer, R. A. (2020). Pathogen and host genetics underpinning cryptococcal disease. *Advances in genetics*, 105, 1–66. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2020.02.001>.
350. Coelho, R., Hanna, R., Flagg, A., Stempak, L. M., Ondrejka, S., Procop, G. W., Harrington, S., Zembillas, A., Kusick, K., & Gonzalez, B. E. (2017). Mycobacterium genavense-induced spindle cell pseudotumor in a pediatric hematopoietic stem cell transplant recipient: Case report and review of the literature. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, 19(2), 10.1111/tid.12656. <https://doi.org/10.1111/tid.12656>.
351. Coetzee, J. F., Nutsch, A. L., Barbur, L. A., & Bradburn, R. M. (2010). A survey of castration methods and associated livestock management practices performed by bovine veterinarians in the United States. *BMC veterinary research*, 6, 12. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-12>.
352. Cogliati M. (2013). Global Molecular Epidemiology of Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii: An Atlas of the Molecular Types. *Scientifica*, 2013, 675213. <https://doi.org/10.1155/2013/675213>.
353. Cohen, J., Vincent, J. L., Adhikari, N. K., Machado, F. R., Angus, D. C., Calandra, T., Jaton, K., Giulieri, S., Delaloye, J., Opal, S., Tracey, K., van der Poll, T., & Pelfrene, E. (2015). Sepsis: a roadmap for future research. *The Lancet. Infectious diseases*, 15(5), 581–614. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70112-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70112-X).
354. Colebrook L. (1956). The story of puerperal fever; 1800 to 1950. *British medical journal*, 1(4961), 247–252. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4961.247>.
355. Coleman, S. A., Fischer, E. R., Howe, D., Mead, D. J., & Heinzen, R. A. (2004). Temporal analysis of Coxiella burnetii morphological

- differentiation. *Journal of bacteriology*, 186(21), 7344–7352. <https://doi.org/10.1128/JB.186.21.7344-7352.2004>.
- 356.Collado, L., & Figueras, M. J. (2011). Taxonomy, epidemiology, and clinical relevance of the genus *Arcobacter*. *Clinical microbiology reviews*, 24(1), 174–192. <https://doi.org/10.1128/CMR.00034-10>.
- 357.Collado, L., Cleenwerck, I., Van Trappen, S., De Vos, P., & Figueras, M. J. (2009). *Arcobacter mytili* sp. nov., an indoxyl acetate-hydrolysis-negative bacterium isolated from mussels. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 59(Pt 6), 1391–1396. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.003749-0>.
- 358.Collie, R. E., & McClane, B. A. (1998). Evidence that the enterotoxin gene can be episomal in *Clostridium perfringens* isolates associated with non-food-borne human gastrointestinal diseases. *Journal of clinical microbiology*, 36(1), 30–36. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.1.30-36.1998>.
- 359.Collina, F., De Chiara, A., De Renzo, A., De Rosa, G., Botti, G., & Franco, R. (2012). *Chlamydia psittaci* in ocular adnexa MALT lymphoma: a possible role in lymphomagenesis and a different geographical distribution. *Infectious agents and cancer*, 7, 8. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-7-8>.
- 360.Collins, M. D., Jones, D., Kroppenstedt, R. M., & Schleifer, K. H. (1982). Chemical studies as a guide to the classification of *Corynebacterium pyogenes* and "*Corynebacterium haemolyticum*". *Journal of general microbiology*, 128(2), 335–341. <https://doi.org/10.1099/00221287-128-2-335>.
- 361.Colombo, A. L., Tobón, A., Restrepo, A., Queiroz-Telles, F., & Nucci, M. (2011). Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. *Medical mycology*, 49(8), 785–798. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.577821>.
- 362.Comer, J. E., Sturdevant, D. E., Carmody, A. B., Virtaneva, K., Gardner, D., Long, D., Rosenke, R., Porcella, S. F., & Hinnebusch, B. J. (2010). Transcriptomic and innate immune responses to *Yersinia pestis* in the lymph node during bubonic plague. *Infection and immunity*, 78(12), 5086–5098. <https://doi.org/10.1128/IAI.00256-10>.
- 363.Confalonieri, M., Nanetti, A., Gandola, L., Colavecchio, A., Aiolfi, S., Cannatelli, G., Parigi, P., Scartabellati, A., Della Porta, R., & Mazzoni, A. (1994). Histoplasmosis capsulati in Italy: autochthonous or imported?. *European journal of epidemiology*, 10(4), 435–439. <https://doi.org/10.1007/BF01719668>.
- 364.Conor, A., Bruch, A. (1910) Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. Soc. Pathol. Exot. Filial*. 8: 492–496. (In French)

- 365.Conraths, F. J., Geue, L., Groschup, M. H., Hänel, I., Henning, K., Köhler, H., Melzer, F., Methner, U., Moser, I., Müller, T., Rassbach, A., Sachse, K., Schares, G., Schulz, F., Tackmann, K., Werner, O., & Mettenleiter, T. C. (2004). Zoonosen der Nutz- und Wildtiere und ihre Bedeutung in Deutschland. Eine Übersicht [Zoonoses in working- and wild animals and their significance in Germany. An overview]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 47(7), 633–646. <https://doi.org/10.1007/s00103-004-0866-8>.
- 366.Cornelis, G. R., Boland, A., Boyd, A. P., Geuijen, C., Iriarte, M., Neyt, C., Sory, M. P., & Stainier, I. (1998). The virulence plasmid of Yersinia, an antihost genome. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 62(4), 1315–1352. <https://doi.org/10.1128/MMBR.62.4.1315-1352.1998>.
- 367.Cornely, O. A., Alastruey-Izquierdo, A., Arenz, D., Chen, S. C. A., Dannaoui, E., Hochhegger, B., Hoenigl, M., Jensen, H. E., Lagrou, K., Lewis, R. E., Mellinghoff, S. C., Mer, M., Pana, Z. D., Seidel, D., Sheppard, D. C., Wahba, R., Akova, M., Alanio, A., Al-Hatmi, A. M. S., Arikan-Akdagli, S., ... Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group (2019). Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet. Infectious diseases*, 19(12), e405–e421. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3).
- 368.Cornely, O. A., Maertens, J., Bresnik, M., Ebrahimi, R., Ullmann, A. J., Bouza, E., Heussel, C. P., Lortholary, O., Rieger, C., Boehme, A., Aoun, M., Horst, H. A., Thiebaut, A., Ruhnke, M., Reichert, D., Vianelli, N., Krause, S. W., Olavarria, E., Herbrecht, R., & AmBiLoad Trial Study Group (2007). Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 44(10), 1289–1297. <https://doi.org/10.1086/514341>.
- 369.Corner, L. A., Murphy, D., & Gormley, E. (2011). Mycobacterium bovis infection in the Eurasian badger (Meles meles): the disease, pathogenesis, epidemiology and control. *Journal of comparative pathology*, 144(1), 1–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2010.10.003>.
- 370.Corrente, M., Madio, A., Friedrich, K. G., Greco, G., Desario, C., Tagliabue, S., D'Incau, M., Campolo, M., & Buonavoglia, C. (2004). Isolation of Salmonella strains from reptile faeces and comparison of different culture media. *Journal of applied microbiology*, 96(4), 709–715. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02186.x>.
- 371.Cosivi, O., Grange, J. M., Daborn, C. J., Raviglione, M. C., Fujikura, T., Cousins, D., Robinson, R. A., Huchzermeyer, H. F., de Kantor, I., & Meslin, F. X.

(1998). Zoonotic tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* in developing countries. *Emerging infectious diseases*, 4(1), 59–70. <https://doi.org/10.3201/eid0401.980108>.

372.Cossart, P., Vicente, M. F., Mengaud, J., Baquero, F., Perez-Diaz, J. C., & Berche, P. (1989). Listeriolysin O is essential for virulence of *Listeria monocytogenes*: direct evidence obtained by gene complementation. *Infection and immunity*, 57(11), 3629–3636. <https://doi.org/10.1128/iai.57.11.3629-3636.1989>.

373.Costa, F., Hagan, J. E., Calcagno, J., Kane, M., Torgerson, P., Martinez-Silveira, M. S., Stein, C., Abela-Ridder, B., & Ko, A. I. (2015). Global Morbidity and Mortality of Leptospirosis: A Systematic Review. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(9), e0003898. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003898>.

374.Côté, E., Barr, S. C., Allen, C., & Eaglefeather, E. (1997). Blastomycosis in six dogs in New York state. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210(4), 502–504.

375.Cousins, D. V. (2001). *Mycobacterium bovis* infection and control in domestic livestock. *Revue Scientifique et Technique-Office International des Epizooties*, 20(1): 71–85.

376.Cousins, D. V., Bastida, R., Cataldi, A., Quse, V., Redrobe, S., Dow, S., ... Bernardelli, A. (2003). Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 53(5): 1305–1310. doi.10.1099/ijs.0.02401-0.

377.Coutinho, T. A., Moreno, A. M., Imada, Y., Lopez, R. P., & Ferreira Neto, J. S. (2012). Characterization of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from Brazilian *Tayassu pecari*. *Tropical animal health and production*, 44(4), 689–692. <https://doi.org/10.1007/s11250-011-9980-4>.

378.Covert, J., Mathison, A. J., Eskra, L., Banai, M., & Splitter, G. (2009). *Brucella melitensis*, *B. neotomae* and *B. ovis* elicit common and distinctive macrophage defense transcriptional responses. *Experimental biology and medicine*, 234(12), 1450–1467. <https://doi.org/10.3181/0904-RM-124>.

379.Craft, K. M., Nguyen, J. M., Berg, L. J., & Townsend, S. D. (2019). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *MedChemComm*, 10(8), 1231–1241. <https://doi.org/10.1039/c9md00044e>.

380.Craigie D. (1843). Notice of a Febrile Disorder Which Has Prevailed at Edinburgh during the Summer of 1843. *Edinburgh medical and surgical journal*, 60(157), 410–418.

- 381.Christopher, S., Umapathy, B. L., & Ravikumar, K. L. (2010). Brucellosis: review on the recent trends in pathogenicity and laboratory diagnosis. *Journal of laboratory physicians*, 2(2), 55–60. <https://doi.org/10.4103/0974-2727.72149>.
- 382.Cross, A. R., Baldwin, V. M., Roy, S., Essex-Lopresti, A. E., Prior, J. L., & Harmer, N. J. (2019). Zoonoses under our noses. *Microbes and infection*, 21(1), 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.06.001>.
- 383.Croxen, M. A., Law, R. J., Scholz, R., Keeney, K. M., Wlodarska, M., & Finlay, B. B. (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clinical microbiology reviews*, 26(4), 822–880. <https://doi.org/10.1128/CMR.00022-13>.
- 384.Cruciani, M., Mengoli, C., Barnes, R., Donnelly, J. P., Loeffler, J., Jones, B. L., Klingspor, L., Maertens, J., Morton, C. O., & White, L. P. (2019). Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *The Cochrane database of systematic reviews*, 9(9), CD009551. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009551.pub4>.
- 385.Crump, J. A., Morrissey, A. B., Nicholson, W. L., Massung, R. F., Stoddard, R. A., Galloway, R. L., Ooi, E. E., Maro, V. P., Saganda, W., Kinabo, G. D., Muiruri, C., & Bartlett, J. A. (2013). Etiology of severe non-malaria febrile illness in Northern Tanzania: a prospective cohort study. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(7), e2324. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002324>.
- 386.Cryptococcosis. Torulosis, European Blastomycosis, Busse-Buschke's Disease (2013) <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/cryptococcosis.pdf>
- 387.Cui, Y., Yu, C., Yan, Y., Li, D., Li, Y., Jombart, T., Weinert, L. A., Wang, Z., Guo, Z., Xu, L., Zhang, Y., Zheng, H., Qin, N., Xiao, X., Wu, M., Wang, X., Zhou, D., Qi, Z., Du, Z., Wu, H., ... Yang, R. (2013). Historical variations in mutation rate in an epidemic pathogen, *Yersinia pestis*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(2), 577–582. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205750110>.
388. Cunha B. A. (2004). The cause of the plague of Athens: plague, typhoid, typhus, smallpox, or measles?. *Infectious disease clinics of North America*, 18(1), 29–43. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00100-4](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00100-4).
389. Currie B. J. (2015). Melioidosis: evolving concepts in epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 36(1), 111–125. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398389>.
390. Currie, B. J., Dance, D. A., & Cheng, A. C. (2008). The global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis: an update.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 102 Suppl 1, S1–S4. [https://doi.org/10.1016/S0035-9203\(08\)70002-6](https://doi.org/10.1016/S0035-9203(08)70002-6).

391.Cushion, M. T., Keely, S. P., & Stringer, J. R. (2004). Molecular and phenotypic description of *Pneumocystis wakefieldiae* sp. nov., a new species in rats. *Mycologia*, 96(3), 429–438.

392.Cutler, S. J., Fekade, D., Hussein, K., Knox, K. A., Melka, A., Cann, K., Emilianus, A. R., Warrell, D. A., & Wright, D. J. (1994). Successful in-vitro cultivation of *Borrelia recurrentis*. *Lancet (London, England)*, 343(8891), 242. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)91032-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91032-4).

393.Cutler, S. J., Moss, J., Fukunaga, M., Wright, D. J., Fekade, D., & Warrell, D. (1997). *Borrelia recurrentis* characterization and comparison with relapsing-fever, Lyme-associated, and other *Borrelia* spp. *International journal of systematic bacteriology*, 47(4), 958–968. <https://doi.org/10.1099/00207713-47-4-958>.

394.Daborn, C. J., Grange, J. M., & Kazwala, R. R. (1996). The bovine tuberculosis cycle--an African perspective. *Society for Applied Bacteriology symposium series*, 25, 27S–32S. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1996.tb04595.x>.

395.Dagenais, T. R., & Keller, N. P. (2009). Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clinical microbiology reviews*, 22(3), 447–465. <https://doi.org/10.1128/CMR.00055-08>.

396.Dai, L., Sahin, O., Grover, M., & Zhang, Q. (2020). New and alternative strategies for the prevention, control, and treatment of antibiotic-resistant *Campylobacter*. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 223, 76–88. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.009>.

397.Damborg, P., Broens, E. M., Chomel, B. B., Guenther, S., Pasmans, F., Wagenaar, J. A., Weese, J. S., Wieler, L. H., Windahl, U., Vanrompay, D., & Guardabassi, L. (2016). Bacterial Zoonoses Transmitted by Household Pets: State-of-the-Art and Future Perspectives for Targeted Research and Policy Actions. *Journal of comparative pathology*, 155(1 Suppl 1), S27–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.03.004>.

398.Dance, D. A., & Limmathurotsakul, D. (2018). Global Burden and Challenges of Melioidosis. *Tropical medicine and infectious disease*, 3(1), 13. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3010013>.

399.Danesi, P., Falcaro, C., Schmertmann, L. J., de Miranda, L. H. M., Krockenberger, M., & Malik, R. (2021). *Cryptococcus* in Wildlife and Free-Living Mammals. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 7(1), 29. <https://doi.org/10.3390/jof7010029>.

- 400.Dantas-Torres F. (2007). Rocky Mountain spotted fever. *The Lancet. Infectious diseases*, 7(11), 724–732. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70261-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70261-X).
- 401.Dantas-Torres F. (2010). Biology and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Parasites & vectors*, 3, 26. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-3-26>.
- 402.Dantas-Torres, F., & Otranto, D. (2022). *Rhipicephalus sanguineus* (Brown dog tick). *Trends in parasitology*, 38(11), 993–994. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2022.08.011>.
- 403.Darby, C., Hsu, J. W., Ghori, N., & Falkow, S. (2002). *Caenorhabditis elegans*: plague bacteria biofilm blocks food intake. *Nature*, 417(6886), 243–244. <https://doi.org/10.1038/417243a>.
- 404.Darling S. T. (1909). The morphology of the parasite (*Histoplasma capsulatum*) and the lesions of Histoplasmosis, a fatal disease of tropical America. *The Journal of experimental medicine*, 11(4), 515–531. <https://doi.org/10.1084/jem.11.4.515>.
- 405.Daroz, B. B., Fernandes, L. G. V., Cavenague, M. F., Kochi, L. T., Passalia, F. J., Takahashi, M. B., Nascimento Filho, E. G., Teixeira, A. F., & Nascimento, A. L. T. O. (2021). A Review on Host-*Leptospira* Interactions: What We Know and Future Expectations. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 11, 777709. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.777709>.
- 406.Das, M., Singh, H., Girish Kumar, C. P., John, D., Panda, S., & Mehendale, S. M. (2020). Non-vaccine strategies for cholera prevention and control: India's preparedness for the global roadmap. *Vaccine*, 38 Suppl 1, A167–A174. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.010>.
- 407.Dean, A. S., Crump, L., Greter, H., Schelling, E., & Zinsstag, J. (2012). Global burden of human brucellosis: a systematic review of disease frequency. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(10), e1865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001865>.
- 408.de Boer, M. G., de Fijter, J. W., & Kroon, F. P. (2011). Outbreaks and clustering of *Pneumocystis pneumonia* in kidney transplant recipients: a systematic review. *Medical mycology*, 49(7), 673–680. <https://doi.org/10.3109/13693786.2011.571294>.
- 409.De Garine-Wichatitsky, M., Caron, A., Kock, R., Tschopp, R., Munyeme, M., Hofmeyr, M., & Michel, A. (2013). A review of bovine tuberculosis at the wildlife-livestock-human interface in sub-Saharan Africa. *Epidemiology and infection*, 141(7), 1342–1356. <https://doi.org/10.1017/S0950268813000708>.

410.de Figueiredo, P., Ficht, T. A., Rice-Ficht, A., Rossetti, C. A., & Adams, L. G. (2015). Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions. *The American journal of pathology*, 185(6), 1505–1517. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.03.003>.

411.de la Rua-Domenech, R., Goodchild, A. T., Vordermeier, H. M., Hewinson, R. G., Christiansen, K. H., & Clifton-Hadley, R. S. (2006). Ante mortem diagnosis of tuberculosis in cattle: a review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in Veterinary Science*, 81(2), 190–210. doi.org/10.1016/j.rvsc.2005.11.005.

412.De Lorenzi, G., Kamphuisen, K., Biscontini, G., Pacciarini, M., Zanoni, M., & Luppi, A. (2018). Mycobacterium genavense Infection in a Domestic Ferret (Mustela putorius furo). *Topics in companion animal medicine*, 33(4), 119–121. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2018.10.001>.

413.De Lucia, A., Rabie, A., Smith, R. P., Davies, R., Ostanello, F., Ajayi, D., Petrovska, L., & Martelli, F. (2018). Role of wild birds and environmental contamination in the epidemiology of Salmonella infection in an outdoor pig farm. *Veterinary microbiology*, 227, 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.11.003>.

414.De Meyst, A., Aaziz, R., Pex, J., Braeckman, L., Livingstone, M., Longbottom, D., Laroucau, K., & Vanrompay, D. (2022). Prevalence of New and Established Avian Chlamydial Species in Humans and Their Psittacine Pet Birds in Belgium. *Microorganisms*, 10(9), 1758. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10091758>.

415.De Puyssseleyr, K., De Puyssseleyr, L., Dhondt, H., Geens, T., Braeckman, L., Morré, S. A., Cox, E., & Vanrompay, D. (2014). Evaluation of the presence and zoonotic transmission of Chlamydia suis in a pig slaughterhouse. *BMC infectious diseases*, 14, 560. <https://doi.org/10.1186/s12879-014-0560-x>.

416.De Puyssseleyr, L., De Puyssseleyr, K., Braeckman, L., Morré, S. A., Cox, E., & Vanrompay, D. (2017). Assessment of Chlamydia suis Infection in Pig Farmers. *Transboundary and emerging diseases*, 64(3), 826–833. <https://doi.org/10.1111/tbed.12446>.

417.De Risio, L., Zavattiero, S., Venzi, C., Del Bue, M., & Poncelet, L. (2006). Focal canine tetanus: diagnostic value of electromyography. *The Journal of small animal practice*, 47(5), 278–280. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2006.00046.x>.

418.de Silva, K. (2021). Developing smarter vaccines for paratuberculosis: From early biomarkers to vaccine design. *Immunological reviews*, 301(1), 145–156. <https://doi.org/10.1111/imr.12961>

419.De Smet, S., Vandamme, P., De Zutter, L., On, S. L. W., Doudah, L., & Houf, K. (2011). *Arcobacter trophiarum* sp. nov., isolated from fattening pigs. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 61(Pt 2), 356–361. <https://doi.org/10.1099/ij.s.0.022665-0>.

420.de Sousa, R., Ismail, N., Dória-Nóbrega, S., Costa, P., Abreu, T., França, A., Amaro, M., Proença, P., Brito, P., Poças, J., Ramos, T., Cristina, G., Pombo, G., Vitorino, L., Torgal, J., Bacellar, F., & Walker, D. (2005). The presence of eschars, but not greater severity, in Portuguese patients infected with Israeli spotted fever. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1063, 197–202. <https://doi.org/10.1196/annals.1355.032>.

421.De Vos, V. and Turnbull, P.C. (2004). Anthrax. In: *Infectious Diseases of Livestock, with Special Reference to Southern Africa*, 2e, vol. 3 (eds. J.A. Coetzer, G.R. Thomson and R.C. Tustin), 1788–1818. Cape Town: Oxford University Press Southern Africa.

422.Debré, R. and Job, J.C. (1954). La maladie des griffes du chat (cat scratch fever). *Acta Paediatrica* 43 (4): 386–389.

423.Dec, M., Zomer, A., Webster, J., Nowak, T., Stępień-Pyśniak, D., & Urban-Chmiel, R. (2024). Integrative and Conjugative Elements and Prophage DNA as Carriers of Resistance Genes in *Erysipelothrix rhusiopathiae* Strains from Domestic Geese in Poland. *International journal of molecular sciences*, 25(9), 4638. <https://doi.org/10.3390/ijms25094638>.

424.Deepe, G. S., Jr, & Buesing, W. R. (2012). Deciphering the pathways of death of *Histoplasma capsulatum*-infected macrophages: implications for the immunopathogenesis of early infection. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 188(1), 334–344. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1102175>.

425.Degabriel, M., Valeva, S., Boisset, S., & Henry, T. (2023). Pathogenicity and virulence of *Francisella tularensis*. *Virulence*, 14(1), 2274638. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2274638>.

426.Dehio C. (2001). Bartonella interactions with endothelial cells and erythrocytes. *Trends in microbiology*, 9(6), 279–285. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(01\)02047-9](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(01)02047-9).

427.Dei-Cas, E., Chabé, M., Moukhli, R., Durand-Joly, I., Aliouat, elM., Stringer, J. R., Cushion, M., Noël, C., de Hoog, G. S., Guillot, J., & Viscogliosi, E. (2006). *Pneumocystis oryctolagi* sp. nov., an uncultured fungus causing pneumonia in rabbits at weaning: review of current knowledge, and description of a new taxon on genotypic, phylogenetic and phenotypic bases. *FEMS microbiology reviews*, 30(6), 853–871. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2006.00037.x>.

428.Deinhardt, K., Berninghausen, O., Willison, H. J., Hopkins, C. R., & Schiavo, G. (2006). Tetanus toxin is internalized by a sequential clathrin-dependent mechanism initiated within lipid microdomains and independent of epsin1. *The Journal of cell biology*, 174(3), 459–471. <https://doi.org/10.1083/jcb.200508170>.

429.Deinhardt, K., Salinas, S., Verastegui, C., Watson, R., Worth, D., Hanrahan, S., Bucci, C., & Schiavo, G. (2006). Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway. *Neuron*, 52(2), 293–305. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.08.018>.

430.Dekker, J. P., & Frank, K. M. (2015). Salmonella, Shigella, and yersinia. *Clinics in laboratory medicine*, 35(2), 225–246. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.02.002>.

431.Delbrassinne, L., & Vanderpas, J. (2015). The mouse toxicity bioassay as a laboratory confirmation test for tetanus. *Acta clinica Belgica*, 70(1), 77–78. <https://doi.org/10.1179/2295333714Y.00000000074>.

432.Dembek, Z. F., Mothershead, J. L., Owens, A. N., Chekol, T., & Wu, A. (2023). Psittacosis: An Underappreciated and Often Undiagnosed Disease. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1165. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091165>.

433.Demeure, C., Dussurget, O., Fiol, G. M., Le Guern, A. S., Savin, C., & Pizarro-Cerdá, J. (2019). Yersinia pestis and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination and diagnostics. *Microbes and infection*, 21(5–6), 202–212. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2019.06.007>.

434.Demirbilek, S.K. (2017) Salmonellosis in Animals. In: Mascellino, M.T., Ed.;Salmonella – A Re-emerging Pathogen. ; IntechOpen: Budapest, Hungary, 2017. p.18. DOI: 10.5772/intechopen.72192.

435.Denning, D. W., Cadranel, J., Beigelman-Aubry, C., Ader, F., Chakrabarti, A., Blot, S., Ullmann, A. J., Dimopoulos, G., Lange, C., & European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases and European Respiratory Society (2016). Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *The European respiratory journal*, 47(1), 45–68. <https://doi.org/10.1183/13993003.00583-2015>.

436.Dennis, D. T., Inglesby, T. V., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., Fine, A. D., Friedlander, A. M., Hauer, J., Layton, M., Lillibridge, S. R., McDade, J. E., Osterholm, M. T., O'Toole, T., Parker, G., Perl, T. M., Russell, P. K., Tonat, K., & Working Group on Civilian Biodefense (2001).

Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 285(21), 2763–2773. <https://doi.org/10.1001/jama.285.21.2763>.

437.DePaola, A., Kaysner, C. A., Bowers, J., & Cook, D. W. (2000). Environmental investigations of *Vibrio parahaemolyticus* in oysters after outbreaks in Washington, Texas, and New York (1997 and 1998). *Applied and environmental microbiology*, 66(11), 4649–4654. <https://doi.org/10.1128/AEM.66.11.4649-4654.2000>.

438.Derne, B., Weinstein, P., Musso, D., & Lau, C. (2015). Distribution of rickettsioses in Oceania: past patterns and implications for the future. *Acta tropica*, 143, 121–133. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.10.012>.

439.Desachy, F. (2008) *Las Zoonosis: Transmisión de las Enfermedades de los Animales al ser Humano*; De Vecchi: Madrid, España, <https://www.casadellibro.com/libro-las-zoonosis-transmision-de-las-enfermedades-de-los-animales-al-ser-humano/9788431533564/1076044>.

440.Deutscher, M., Lewis, M., Zell, E. R., Taylor, T. H., Jr, Van Beneden, C., Schrag, S., & Active Bacterial Core Surveillance Team (2011). Incidence and severity of invasive *Streptococcus pneumoniae*, group A *Streptococcus*, and group B *Streptococcus* infections among pregnant and postpartum women. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(2), 114–123. <https://doi.org/10.1093/cid/cir325>.

441.Devault, A. M., Golding, G. B., Waglechner, N., Enk, J. M., Kuch, M., Tien, J. H., Shi, M., Fisman, D. N., Dhody, A. N., Forrest, S., Bos, K. I., Earn, D. J., Holmes, E. C., & Poinar, H. N. (2014). Second-pandemic strain of *Vibrio cholerae* from the Philadelphia cholera outbreak of 1849. *The New England journal of medicine*, 370(4), 334–340. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308663>.

442.Devaux, C. A., Osman, I. O., Million, M., & Raoult, D. (2020). *Coxiella burnetii* in Dromedary Camels (*Camelus dromedarius*): A Possible Threat for Humans and Livestock in North Africa and the Near and Middle East?. *Frontiers in veterinary science*, 7, 558481. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.558481>.

443.Devriese, L. A., Vancanneyt, M., Baele, M., Vaneechoutte, M., De Graef, E., Snauwaert, C., Cleenwerck, I., Dawyndt, P., Swings, J., Decostere, A., & Haesebrouck, F. (2005). *Staphylococcus pseudintermedius* sp. nov., a coagulase-positive species from animals. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 55(Pt 4), 1569–1573. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63413-0>.

444.Dey, R., Hoffman, P. S., & Glomski, I. J. (2012). Germination and amplification of anthrax spores by soil-dwelling amoebas. *Applied and*

environmental microbiology, 78(22), 8075–8081.
<https://doi.org/10.1128/AEM.02034-12>.

445.Dhaked, R. K., Singh, M. K., Singh, P., & Gupta, P. (2010). Botulinum toxin: bioweapon & magic drug. *The Indian journal of medical research*, 132(5), 489–503.

446.Dhama, K., Karthik, K., Tiwari, R., Shabbir, M. Z., Barbuddhe, S., Malik, S. V., & Singh, R. K. (2015). Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *The veterinary quarterly*, 35(4), 211–235.
<https://doi.org/10.1080/01652176.2015.1063023>

447.Dhillon, A. S., Shivaprasad, H. L., Schaberg, D., Wier, F., Weber, S., & Bandli, D. (2006). Campylobacter jejuni infection in broiler chickens. *Avian diseases*, 50(1), 55–58. <https://doi.org/10.1637/7411-071405R.1>.

448.Di Azevedo, M.I.N., & Lilenbaum, W. (2021). An overview on the molecular diagnosis of animal leptospirosis. *Letters in applied microbiology*, 72(5), 496–508. <https://doi.org/10.1111/lam.13442>.

449.Di Marco V, Mazzone P, Capucchio MT, Boniotti MB, Aronica V, Russo M, Fiasconaro M, Cifani N, Corneli S, Biasibetti E, Biagetti M, Pacciarini ML, Cagiola M, Pasquali P, Marianelli C (2012). Epidemiological significance of the domestic black pig (*Sus scrofa*) in maintenance of bovine tuberculosis in Sicily. *J Clin Microbiol*, 50:1209–1218.

450.Diagnosis, Treatment, and Prevention (March 17, 2022)
<https://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/psittacosis/hcp/diagnosis-treatment-prevention.html>.

451.Dias, C., Mota, V., Martinez-Murcia, A., Saavedra, M.J. (2012) Antimicrobial resistance patterns of *Aeromonas* spp. isolated from ornamental fish. *J. Aquacult. Res.*, 3(3):131–134.

452.Dias, M. F., Bernardes Filho, F., Quaresma, M. V., Nascimento, L. V., Nery, J. A., & Azulay, D. R. (2014). Update on cutaneous tuberculosis. *Anais brasileiros de dermatologia*, 89(6), 925–938. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20142998>.

453.Dias, M. K., Sampaio, L. S., Proietti-Junior, A. A., Yoshioka, E. T., Rodrigues, D. P., Rodriguez, A. F., Ribeiro, R. A., Faria, F. S., Ozório, R. O., & Tavares-Dias, M. (2016). Lethal dose and clinical signs of *Aeromonas hydrophila* in *Arapaima gigas* (Arapaimidae), the giant fish from Amazon. *Veterinary microbiology*, 188, 12–15. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.04.001>.

454. Diaz J. H. (2015). Rodent-borne infectious disease outbreaks after flooding disasters: Epidemiology, management, and prevention. *American journal of disaster medicine*, 10(3), 259–267. <https://doi.org/10.5055/ajdm.2015.0207>.
455. Dibb, W. L., Digranes, A., & Tønjum, S. (1981). Actinobacillus lignieresii infection after a horse bite. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 283(6291), 583–584. <https://doi.org/10.1136/bmj.283.6291.583-a>.
456. Diéguez, A. L., Balboa, S., Magnesen, T., & Romalde, J. L. (2017). Arcobacter lekithochrous sp. nov., isolated from a molluscan hatchery. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 67(5), 1327–1332. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.001809>.
457. Diep, A. L., & Hoyer, K. K. (2020). Host Response to Coccidioides Infection: Fungal Immunity. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 581101. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.581101>.
458. DiGiacomo, R. F., Deeb, B. J., Brodie, S. J., Zimmerman, T. E., Veltkamp, E. R., & Chrisp, C. E. (1993). Toxin production by Pasteurella multocida isolated from rabbits with atrophic rhinitis. *American journal of veterinary research*, 54(8), 1280–1286.
459. Dilegge, S. K., Edgcomb, V. P., & Leadbetter, E. R. (2011). Presence of the oral bacterium Capnocytophaga canimorsus in the tooth plaque of canines. *Veterinary microbiology*, 149(3–4), 437–445. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.12.010>.
460. Dimareli-Malli, Z., Mazaraki, K., Stevenson, K., Tsakos, P., Zdragas, A., Giantzi, V., Petridou, E., Heron, I., & Vafeas, G. (2013). Culture phenotypes and molecular characterization of Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis isolates from small ruminants. *Research in veterinary science*, 95(1), 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.010>.
461. Ding, H., & Lämmle, C. (1992). Evaluation of the API Coryne test system for identification of Actinomyces pyogenes. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of veterinary medicine. Series B*, 39(4), 273–276. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1992.tb01168.x>.
462. Długańczyk, J., Harrer, T., Zwerina, J., Traxdorf, M., Schwarz, S., Splettstoesser, W., Geissdörfer, W., & Schoerner, C. (2010). Oropharyngeal tularemia--a differential diagnosis of tonsillopharyngitis and cervical lymphadenitis. *Wiener klinische Wochenschrift*, 122(3-4), 110–114. <https://doi.org/10.1007/s00508-009-1274-8>.

- 463.do Carmo, F. N., de Camargo Fenley, J., Garcia, M. T., Rossoni, R. D., Junqueira, J. C., de Barros, P. P., & Scorzoni, L. (2022). Cryptococcus spp. and Cryptococcosis: focusing on the infection in Brazil. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 53(3), 1321–1337. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00744-y>.
- 464.Doganay, M., & Demiraslan, H. (2015). Human anthrax as a re-emerging disease. Recent patents on anti-infective drug discovery, 10(1): 10–29. doi: 10.2174/1574891x10666150408162354.
- 465.Dohany, A. L., Lim, B. L., & Huxsoll, D. L. (1979). Vectors of scrub typhus and their hosts on a mature oil palm estate. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 10(4), 510–513.
- 466.Dohany, A. L., Phang, O. W., & Rapmund, G. (1977). Chigger (Acarina:Trombiculidae) surveys of the west coast beaches of Sabah and Sarawak. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health*, 8(2), 200–206.
- 467.Dohmann, K., Strommenger, B., Stevenson, K., de Juan, L., Stratmann, J., Kapur, V., Bull, T. J., & Gerlach, G. F. (2003). Characterization of genetic differences between Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis type I and type II isolates. *Journal of clinical microbiology*, 41(11), 5215–5223. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.11.5215-5223.2003>.
- 468.Dohms J.E. (1987) Laboratory investigation of botulism in poultry. In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C Thomas, Springfield, IL., 295–314.
- 469.Domaradskii I. V. (1999). Ne iavliaetsia li chuma "protonozom"? (o roli Protozoa v épizootologii chumy) [Is not plague a "protonosis"? (the role of Protozoa in the epizootiology of plague)]. *Meditssinskaia parazitologiya i parazitarnye bolezni*, (2), 10–13.
- 470.Domingo, M., Vidal, E., & Marco, A. (2014). Pathology of bovine tuberculosis. *Research in veterinary science*, 97 Suppl, S20–S29. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.03.017>.
- 471.Domingues, P.F., Guerra, S.T., Paula, C.L.D., Alves, A.C., Bolanos, C.A.D., Morais, A.B.C.D., Riseti, R.M., Colhado, B.D.S., Portilho, F.V.R., Caxito, M.S., (2017) Successful therapy in unusual generalized Dermatophilus congolensis infection in a calf based on modified in vitro disk diffusion test. *Arq. Inst. Biológico*. 84:e0382017. doi: 10.1590/1808-1657000382017.
- 472.Domman, D., Chowdhury, F., Khan, A. I., Dorman, M. J., Mutreja, A., Uddin, M. I., Paul, A., Begum, Y. A., Charles, R. C., Calderwood, S. B., Bhuiyan, T. R., Harris, J. B., LaRocque, R. C., Ryan, E. T., Qadri, F., & Thomson, N. R.

(2018). Defining endemic cholera at three levels of spatiotemporal resolution within Bangladesh. *Nature genetics*, 50(7), 951–955. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0150-8>.

473.Domman, D., Quilici, M. L., Dorman, M. J., Njamkepo, E., Mutreja, A., Mather, A. E., Delgado, G., Morales-Espinosa, R., Grimont, P. A. D., Lizárraga-Partida, M. L., Bouchier, C., Aanensen, D. M., Kuri-Morales, P., Tarr, C. L., Dougan, G., Parkhill, J., Campos, J., Cravioto, A., Weill, F. X., & Thomson, N. R. (2017). Integrated view of *Vibrio cholerae* in the Americas. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6364), 789–793. <https://doi.org/10.1126/science.aao2136>.

474.Donati, M., Laroucau, K., Guerrini, A., Balboni, A., Salvatore, D., Catelli, E., Lupini, C., Levi, A., & Di Francesco, A. (2018). Chlamydiosis in Backyard Chickens (*Gallus gallus*) in Italy. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(4), 222–225. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2211>.

475.Donnelly, C. W., Ryser, E. T., & Marth, E. H. (2007). Conventional methods to detect and isolate *Listeria monocytogenes*. In: *Listeria, Listeriosis, and Food Safety*, 3rd Edition. CRC Press, 215–256.

476.Dorsch, R., Ojeda, J., Salgado, M., Monti, G., Collado, B., Tomckowiack, C., Tejada, C., Müller, A., Eberhard, T., Klaasen, H. L. B. M., & Hartmann, K. (2020). Cats shedding pathogenic *Leptospira* spp.-An underestimated zoonotic risk?. *PloS one*, 15(10), e0239991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239991>.

477.Douëllou, T., Galia, W., Kerangart, S., Marchal, T., Milhau, N., Bastien, R., Bouvier, M., Buff, S., Montel, M. C., & Sargentet-Thevenot, D. (2018). Milk Fat Globules Hamper Adhesion of Enterohemorrhagic *Escherichia coli* to Enterocytes: *In Vitro* and *in Vivo* Evidence. *Frontiers in microbiology*, 9, 947. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00947>.

478.Dow, C. T., & Alvarez, B. L. (2022). Mycobacterium paratuberculosis zoonosis is a One Health emergency. *EcoHealth*, 19(2), 164–174. <https://doi.org/10.1007/s10393-022-01602-x>

479.Drain, P. K., Bajema, K. L., Dowdy, D., Dheda, K., Naidoo, K., Schumacher, S. G., Ma, S., Meermeier, E., Lewinsohn, D. M., & Sherman, D. R. (2018). Incipient and Subclinical Tuberculosis: a Clinical Review of Early Stages and Progression of Infection. *Clinical microbiology reviews*, 31(4), e00021-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00021-18>.

480.Drancourt, M., Houhamdi, L., & Raoult, D. (2006). Yersinia pestis as a telluric, human ectoparasite-borne organism. *The Lancet. Infectious diseases*, 6(4), 234–241. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70438-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70438-8).

481.Drancourt, M., Roux, V., Dang, L. V., Tran-Hung, L., Castex, D., Chenal-Francisque, V., Ogata, H., Fournier, P. E., Crubézy, E., & Raoult, D. (2004).

Genotyping, Orientalis-like *Yersinia pestis*, and plague pandemics. *Emerging infectious diseases*, 10(9), 1585–1592. <https://doi.org/10.3201/eid1009.030933>.

482.Driemeier, D., Schild, A. L., Fernandes, J. C., Colodel, E. M., Corrêa, A. M., Cruz, C. E., & Barros, C. S. (2007). Outbreaks of tetanus in beef cattle and sheep in Brazil associated with disphenol injection. *Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine*, 54(6), 333–335. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2007.00922.x>.

483.Drozдов, I. G., Anisimov, A. P., Samoilova, S. V., Yezhov, I. N., Yeremin, S. A., Karlyshev, A. V., Krasilnikova, V. M., & Kravchenko, V. I. (1995). Virulent non-capsulate *Yersinia pestis* variants constructed by insertion mutagenesis. *Journal of medical microbiology*, 42(4), 264–268. <https://doi.org/10.1099/00222615-42-4-264>.

484.Dróżdź, M., Małaszczuk, M., Paluch, E., & Pawlak, A. (2021). Zoonotic potential and prevalence of *Salmonella* serovars isolated from pets. *Infection ecology & epidemiology*, 11(1), 1975530. <https://doi.org/10.1080/20008686.2021.1975530>.

485.Du, Y., Rosqvist, R., & Forsberg, A. (2002). Role of fraction 1 antigen of *Yersinia pestis* in inhibition of phagocytosis. *Infection and immunity*, 70(3), 1453–1460. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.3.1453-1460.2002>.

486.Duan, R., Liang, J., Shi, G., Cui, Z., Hai, R., Wang, P., Xiao, Y., Li, K., Qiu, H., Gu, W., Du, X., Jing, H., & Wang, X. (2014). Homology analysis of pathogenic *Yersinia* species *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, and *Yersinia pestis* based on multilocus sequence typing. *Journal of clinical microbiology*, 52(1), 20–29. <https://doi.org/10.1128/JCM.02185-13>.

487.Dubovitskaya, O., Seinige, D., Valero, A., Reich, F., & Kehrenberg, C. (2023). Quantitative assessment of *Campylobacter* spp. levels with real-time PCR methods at different stages of the broiler food chain. *Food microbiology*, 110, 104152. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.104152>.

488.Dubyanskiy, V. M., & Yeszhanov, A. B. (2016). Ecology of *Yersinia pestis* and the Epidemiology of Plague. *Advances in experimental medicine and biology*, 918, 101–170. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4_5.

489.Dudek, B., Książczyk, M., Krzyżewska, E., Rogala, K., Kuczkowski, M., Woźniak-Biel, A., Korzekwa, K., Korzeniowska-Kowal, A., Ratajszczak, R., Wieliczko, A., Rybka, J., & Bugla-Płoskońska, G. (2019). Comparison of the phylogenetic analysis of PFGE profiles and the characteristic of virulence genes in clinical and reptile associated *Salmonella* strains. *BMC veterinary research*, 15(1), 312. <https://doi.org/10.1186/s12917-019-2019-1>.

490.Dukik, K., Muñoz, J. F., Jiang, Y., Feng, P., Sigler, L., Stielow, J. B., Freeke, J., Jamalain, A., Gerrits van den Ende, B., McEwen, J. G., Clay, O. K., Schwartz, I. S., Govender, N. P., Maphanga, T. G., Cuomo, C. A., Moreno, L. F., Kenyon, C., Borman, A. M., & de Hoog, S. (2017). Novel taxa of thermally dimorphic systemic pathogens in the Ajellomycetaceae (Onygenales). *Mycoses*, 60(5), 296–309. <https://doi.org/10.1111/myc.12601>.

491.Dumler, J. S., Barbet, A. F., Bekker, C. P., Dasch, G. A., Palmer, G. H., Ray, S. C., Rikihisa, Y., & Rurangirwa, F. R. (2001). Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of Ehrlichia with Anaplasma, Cowdria with Ehrlichia and Ehrlichia with Neorickettsia, descriptions of six new species combinations and designation of Ehrlichia equi and 'HGE agent' as subjective synonyms of Ehrlichia phagocytophila. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 51(Pt 6), 2145–2165. <https://doi.org/10.1099/00207713-51-6-2145>.

492.Dumonceau, J. M., Fonteyne, P. A., Realini, L., Van Gossum, A., Van Vooren, J. P., & Portaels, F. (1995). Species-specific Mycobacterium genavense DNA in intestinal tissues of individuals not infected with human immunodeficiency virus. *Journal of clinical microbiology*, 33(9), 2514–2515. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.9.2514-2515.1995>.

493.Duncan J. T. (1947). A unique form of Histoplasma. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 40(4), 364.

494.Dunn, B. E., Cohen, H., & Blaser, M. J. (1997). Helicobacter pylori. *Clinical microbiology reviews*, 10(4), 720–741. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.720>.

495.Duplantier, J. M., Duchemin, J. B., Chanteau, S., & Carniel, E. (2005). From the recent lessons of the Malagasy foci towards a global understanding of the factors involved in plague reemergence. *Veterinary research*, 36(3), 437–453. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005007>.

496.Durand, P., Conseil, E. (1930) Transmission expérimentale de la fièvre boutonneuse par Rhipicephalus sanguineus. Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances de l'Académie des Sciences. 1930;190:1244–1246. (In French)

497.Durand-Joly, I., Wakefield, A. E., Palmer, R. J., Denis, C. M., Creusy, C., Fleurisse, L., Ricard, I., Gut, J. P., & Dei-Cas, E. (2000). Ultrastructural and molecular characterization of Pneumocystis carinii isolated from a rhesus monkey (Macaca mulatta). *Medical mycology*, 38(1), 61–72. <https://doi.org/10.1080/mmy.38.1.61.72>.

498.Duret, G., & Delcour, A. H. (2006). Deoxycholic acid blocks vibrio cholerae OmpT but not OmpU porin. *The Journal of biological chemistry*, 281(29), 19899–19905. <https://doi.org/10.1074/jbc.M602426200>.

499.Duron, O., Noël, V., McCoy, K. D., Bonazzi, M., Sidi-Boumedine, K., Morel, O., Vavre, F., Zenner, L., Jourdain, E., Durand, P., Arnathau, C., Renaud, F., Trape, J. F., Biguezoton, A. S., Cremaschi, J., Dietrich, M., Léger, E., Appelgren, A., Dupraz, M., Gómez-Díaz, E., ... Chevillon, C. (2015). The Recent Evolution of a Maternally-Inherited Endosymbiont of Ticks Led to the Emergence of the Q Fever Pathogen, *Coxiella burnetii*. *PLoS pathogens*, 11(5), e1004892. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004892>.

500.Dürr, S., Müller, B., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C. J., van Helden, P. D., & Zinsstag, J. (2013). Differences in primary sites of infection between zoonotic and human tuberculosis: results from a worldwide systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(8), e2399. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002399>.

501. Durski, K. N., McCollum, A. M., Nakazawa, Y., Petersen, B. W., Reynolds, M. G., Briand, S., Djingarey, M. H., Olson, V., Damon, I. K., & Khalakdina, A. (2018). Emergence of Monkeypox - West and Central Africa, 1970–2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(10), 306–310. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6710a5>.

502.Dutta, D., Chowdhury, G., Pazhani, G. P., Guin, S., Dutta, S., Ghosh, S., Rajendran, K., Nandy, R. K., Mukhopadhyay, A. K., Bhattacharya, M. K., Mitra, U., Takeda, Y., Nair, G. B., & Ramamurthy, T. (2013). Vibrio cholerae non-O1, non-O139 serogroups and cholera-like diarrhea, Kolkata, India. *Emerging infectious diseases*, 19(3), 464–467. <https://doi.org/10.3201/eid1903.121156>.

503.Ebani V. V. (2017). Domestic reptiles as source of zoonotic bacteria: A mini review. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(8), 723–728. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.07.020>.

504.Ebani, V. V., Cerri, D., Fratini, F., Meille, N., Valentini, P., & Andreani, E. (2005). Salmonella enterica isolates from faeces of domestic reptiles and a study of their antimicrobial in vitro sensitivity. *Research in veterinary science*, 78(2), 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2004.08.002>.

505.ECDC Facts about Botulism. [(accessed on 22 January 2024)]. Available online: <https://www.ecdc.europa.eu/en/botulism/facts>.

506.ECDC. 25/05/2018. Surveillance Atlas of infectious diseases.<http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>

- 507.Eddy, R. G., & Martin, W. B. (1986). Pregnant women and chlamydia infection. *The Veterinary record*, 118(18), 519. <https://doi.org/10.1136/vr.118.18.519>.
- 508.Edmonds, J., Lindquist, H. D., Sabol, J., Martinez, K., Shadomy, S., Cymet, T., & Emanuel, P. (2016). Multigeneration Cross-Contamination of Mail with *Bacillus anthracis* Spores. *PloS one*, 11(4), e0152225. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152225>.
- 509.Edwards, A. T., Roulson, M., & Ironside, M. J. (1988). A milk-borne outbreak of serious infection due to *Streptococcus zooepidemicus* (Lancefield Group C). *Epidemiology and infection*, 101(1), 43–51. <https://doi.org/10.1017/s0950268800029204>.
- 510.EFSA (2010). Scientific opinion on Q fever. *EFSA J.* 8:1595. 10.2903/j.efsa.2010.1595.
- 511.EFSA . European Food Safety Authority. The European Union summary report en trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2011. *EFSA J.* (2013) 11:3129. 10.2903/j.efsa.2013.3129.
- 512.Egberink, H., Addie, D., Belák, S., Boucraut-Baralon, C., Frymus, T., Gruffydd-Jones, T., Hartmann, K., Hosie, M. J., Lloret, A., Lutz, H., Marsilio, F., Pennisi, M. G., Radford, A. D., Thiry, E., Truyen, U., & Horzinek, M. C. (2009). *Bordetella bronchiseptica* infection in cats. ABCD guidelines on prevention and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 11(7), 610–614. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2009.05.010>.
- 513.Egyed M.N. (1987) Outbreaks of botulism in ruminants associated with ingestion of feed containing poultry waste. In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C Thomas, Springfield, IL., 371–380.
- 514.Ehrlichiosis and Anaplasmosis in Mammals. 2024. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/ehrlichiosis.pdf>
- 515.Eid, H. M., El-Mahallawy, H. S., Shalaby, A. M., Elsheshtawy, H. M., Shetewy, M. M., & Hussein Eidaros, N. (2022). Emergence of extensively drug-resistant *Aeromonas hydrophila* complex isolated from wild *Mugil cephalus* (striped mullet) and Mediterranean seawater. *Veterinary world*, 15(1), 55–64. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.55-64>.
- 516.Eisen L. (2018). Pathogen transmission in relation to duration of attachment by *Ixodes scapularis* ticks. *Ticks and tick-borne diseases*, 9(3), 535–542. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.01.002>.

517.Eisen, R. J., Dennis, D. T., & Gage, K. L. (2015). The Role of Early-Phase Transmission in the Spread of *Yersinia pestis*. *Journal of medical entomology*, 52(6), 1183–1192. <https://doi.org/10.1093/jme/tjv128>.

518.Eisen, R. J., Eisen, L., & Gage, K. L. (2009). Studies of vector competency and efficiency of North American fleas for *Yersinia pestis*: state of the field and future research needs. *Journal of medical entomology*, 46(4), 737–744. <https://doi.org/10.1603/033.046.0403>.

519.Eisen, R. J., Petersen, J. M., Higgins, C. L., Wong, D., Levy, C. E., Mead, P. S., Schriefer, M. E., Griffith, K. S., Gage, K. L., & Beard, C. B. (2008). Persistence of *Yersinia pestis* in soil under natural conditions. *Emerging infectious diseases*, 14(6), 941–943. <https://doi.org/10.3201/eid1406.080029>.

520.Elbir, H., Abi-Rached, L., Pontarotti, P., Yoosuf, N., & Drancourt, M. (2014). African relapsing Fever borreliae genomospecies revealed by comparative genomics. *Frontiers in public health*, 2, 43. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2014.00043>.

521.Elbir, H., Henry, M., Diatta, G., Mediannikov, O., Sokhna, C., Tall, A., Socolovschi, C., Cutler, S. J., Bilcha, K. D., Ali, J., Campelo, D., Barker, S. C., Raoult, D., & Drancourt, M. (2013). Multiplex real-time PCR diagnostic of relapsing fevers in Africa. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(1), e2042. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002042>.

522.Eldin, C., Mediannikov, O., Davoust, B., Cabre, O., Barré, N., Raoult, D., & Parola, P. (2011). Emergence of *Rickettsia africae*, Oceania. *Emerging infectious diseases*, 17(1), 100–102. <https://doi.org/10.3201/eid1701.101081>.

523.Eldin, C., Mélenotte, C., Mediannikov, O., Ghigo, E., Million, M., Edouard, S., Mege, J. L., Maurin, M., & Raoult, D. (2017). From Q Fever to *Coxiella burnetii* Infection: a Paradigm Change. *Clinical microbiology reviews*, 30(1), 115–190. <https://doi.org/10.1128/CMR.00045-16>.

524.Eliasson, H., & Bäck, E. (2007). Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 39(10), 880–889. <https://doi.org/10.1080/00365540701402970>.

525.Elliott S. P. (2007). Rat bite fever and *Streptobacillus moniliformis*. *Clinical microbiology reviews*, 20(1), 13–22. <https://doi.org/10.1128/CMR.00016-06>.

526.Elliott, I., Pearson, I., Dahal, P., Thomas, N. V., Roberts, T., & Newton, P. N. (2019). Scrub typhus ecology: a systematic review of *Orientia* in vectors and hosts. *Parasites & vectors*, 12(1), 513. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3751-x>.

- 527.Elliott, I., Thangnimitchok, N., Chaisiri, K., Wangrangsimaikul, T., Jaiboon, P., Day, N. P. J., Paris, D. H., Newton, P. N., & Morand, S. (2021). *Orientia tsutsugamushi* dynamics in vectors and hosts: ecology and risk factors for foci of scrub typhus transmission in northern Thailand. *Parasites & vectors*, 14(1), 540. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-05042-4>.
- 528.Ellis, W. A., O'Brien, J. J., Cassells, J. A., Neill, S. D., & Hanna, J. (1985). Excretion of *Leptospira interrogans* serovar hardjo following calving or abortion. *Research in veterinary science*, 39(3), 296–298.
- 529.Elmagzoub, W. A., Idris, S. M., Isameldin, M., Arabi, N., Abdo, A., Ibrahim, M., Khan, M. A., Tanneberger, F., Bakhiet, S. M., Okuni, J. B., Ojok, L., Gameel, A. A., Abd El Wahed, A., Bekaert, M., Mukhtar, M. E., Amanzada, A., Eltom, K. H., & Eltayeb, E. (2022). *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis and microbiome profile of patients in a referral gastrointestinal diseases centre in the Sudan. *PloS one*, 17(4), e0266533. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266533>
- 530.Elpers, L., Kretzschmar, J., Nuccio, S. P., Bäumler, A. J., & Hensel, M. (2020). Factors Required for Adhesion of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium to Corn Salad (*Valerianella locusta*). *Applied and environmental microbiology*, 86(8), e02757-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.02757-19>.
- 531.El-Saadony, M. T., Saad, A. M., Yang, T., Salem, H. M., Korma, S. A., Ahmed, A. E., Mosa, W. F. A., Abd El-Mageed, T. A., Selim, S., Al Jaouni, S. K., Zaghloul, R. A., Abd El-Hack, M. E., El-Tarabily, K. A., & Ibrahim, S. A. (2023). Avian campylobacteriosis, prevalence, sources, hazards, antibiotic resistance, poultry meat contamination, and control measures: a comprehensive review.*Poultry science*, 102(9), 102786. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102786>.
- 532.El-Sayed, A., & Awad, W. (2018). Brucellosis: Evolution and expected comeback. *International journal of veterinary science and medicine*, 6(Suppl), S31–S35. <https://doi.org/10.1016/j.ijvsm.2018.01.008>.
- 533.El-Sayed, A., El-Shannat, S., Kamel, M., Castañeda-Vazquez, M. A., & Castañeda-Vazquez, H. (2016). Molecular Epidemiology of *Mycobacterium bovis* in Humans and Cattle. *Zoonoses and public health*, 63(4), 251–264. <https://doi.org/10.1111/zph.12242>.
- 534.El-Son, M.A., Nofal, M.I., Abdel-Latif, H.M. (2021) Co-infection of *Aeromonas hydrophila* and *Vibrio parahaemolyticus* isolated from diseased farmed striped mullet (*Mugil cephalus*) in Manzala, Egypt-a case report. *Aquaculture.*, 530: 735–738.

- 535.Elwell, C., Mirrashidi, K., & Engel, J. (2016). Chlamydia cell biology and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 14(6), 385–400. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.30>.
- 536.Enosi Tuipulotu, D., Mathur, A., Ngo, C., & Man, S. M. (2021). Bacillus cereus: Epidemiology, Virulence Factors, and Host-Pathogen Interactions. *Trends in microbiology*, 29(5), 458–471. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.09.003>.
- 537.Eppinger, M., Worsham, P. L., Nikolich, M. P., Riley, D. R., Sebastian, Y., Mou, S., Achtman, M., Lindler, L. E., & Ravel, J. (2010). Genome sequence of the deep-rooted Yersinia pestis strain Angola reveals new insights into the evolution and pangenome of the plague bacterium. *Journal of bacteriology*, 192(6), 1685–1699. <https://doi.org/10.1128/JB.01518-09>.
- 538.Erdem, H., Ozturk-Engin, D., Yesilyurt, M., Karabay, O., Elaldi, N., Celebi, G., Korkmaz, N., Guven, T., Sumer, S., Tulek, N., Ural, O., Yilmaz, G., Erdinc, S., Nayman-Alpat, S., Sehmen, E., Kader, C., Sari, N., Engin, A., Cicek-Senturk, G., Ertem-Tuncer, G., ... Agalar, C. (2014). Evaluation of tularaemia courses: a multicentre study from Turkey. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20(12), O1042–O1051. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12741>.
- 539.Erega, A., Stefanic, P., Dogsa, I., Danevčič, T., Simunovic, K., Klančnik, A., Smole Možina, S., & Mandic Mulec, I. (2021). Bacillaene Mediates the Inhibitory Effect of Bacillus subtilis on Campylobacter jejuni Biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 87(12), e0295520. <https://doi.org/10.1128/AEM.02955-20>.
- 540.Eremeeva, M.E., Shpynov, S.N., Tokarevich, N.K. (2014) Modern approaches to laboratory diagnosis of rickettsial diseases. *Russ. J. Infect. Immun.* 4: 113–134. doi: 10.15789/2220-7619-2014-2-113-134.
- 541.Ergonul, O., Egeli, D., Kahyaoglu, B., Bahar, M., Etienne, M., & Bleck, T. (2016). An unexpected tetanus case. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(6), 746–752. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00075-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00075-X).
- 542.Eroksuz, Y., Baydar, E., Otlu, B., Dabak, M., Eroksuz, H., Karabulut, B., Incili, C. A., & Timurkan, M. O. (2019). Case report: systemic tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in a cat. *BMC veterinary research*, 15(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1759-7>.
- 543.Erol, E., Locke, S., Saied, A., Cruz Penn, M. J., Smith, J., Fortner, J., & Carter, C. (2020). Antimicrobial susceptibility patterns of Rhodococcus equi from necropsied foals with rhodococcosis. *Veterinary microbiology*, 242, 108568. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.108568>.

- 544.Esfandiari, B., Pourshafie, M. R., Gouya, M. M., Khaki, P., Mostafavi, E., Darvish, J., Bidhendi, S. M., Hanifi, H., & Nahrevanian, H. (2015). An epidemiological comparative study on diagnosis of rodent leptospirosis in Mazandaran Province, northern Iran. *Epidemiology and health*, 37, e2015012. <https://doi.org/10.4178/epih/e2015012>.
- 545.Essig, A. and Longbottom, D. (2015). Chlamydia abortus: new aspects of infectious abortion in sheep and potential risk for pregnant women. *Current Clinical Microbiology Reports*, 2 (1): 22–34. doi:[10.1007/s40588-015-0014-2](https://doi.org/10.1007/s40588-015-0014-2).
- 546.Estes, D. M., Dow, S. W., Schweizer, H. P., & Torres, A. G. (2010). Present and future therapeutic strategies for melioidosis and glanders. *Expert review of anti-infective therapy*, 8(3), 325–338. <https://doi.org/10.1586/eri.10.4>.
- 547.Estevinho, M. M., Cabeda, J., Santiago, M., Machado, E., Silva, R., Duro, M., Pita, I., Morais, R., Macedo, G., Bull, T. J., Magro, F., & Sarmento, A. (2023). Viable Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis Colonizes Peripheral Blood of Inflammatory Bowel Disease Patients. *Microorganisms*, 11(6), 1520. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061520>.
- 548.Estrada-Garcia, T., Perez-Martinez, I., Bernal-Reynaga, R., & Zaidi, M. B. (2014). Enteroggregative coli: A Pathogen Bridging the North and South. *Current tropical medicine reports*, 1(2), 88–96. <https://doi.org/10.1007/s40475-014-0018-7>.
- 549.Etter, E., Donado, P., Jori, F., Caron, A., Goutard, F., & Roger, F. (2006). Risk analysis and bovine tuberculosis, a re-emerging zoonosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1081, 61–73. <https://doi.org/10.1196/annals.1373.006>.
- 550.European Centre for Disease Prevention and Control (2019). *ECDC. Annual Epidemiological Report for 2018*. ECDC; Stockholm, Sweden. Q fever.
- 551.European Centre for Disease Prevention and Control. Louse-borne relapsing fever in the EU 17 November 2015 Stockholm: ECDC; 2015; <http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/louse-borne-relapsing-fever-in-eu-rapid-risk-assessment-17-nov-15.pdf> accessed 27-20-18.
- 552.European Food Safety Authority (EFSA) & European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2017). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2016. *EFSA Journal*, 15(12). doi.10.2903/j.efsa.2017.5077.
- 553.European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC) (2019). The European Union One Health 2018 Zoonoses Report. *EFSA journal*. European Food Safety Authority, 17(12), e05926. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5926>.

554. European Food Safety Authority and European Centre for Disease Prevention and Control (EFSA and ECDC) (2018). The European Union summary report on trends and sources of zoonoses, zoonotic agents and food-borne outbreaks in 2017. *EFSA journal. European Food Safety Authority*, 16(12), e05500. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5500>.

555. European Food Safety Authority, & European Centre for Disease Prevention and Control (2021). The European Union One Health 2019 Zoonoses Report. *EFSA journal. European Food Safety Authority*, 19(2), e06406. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6406>.

556. European Food Safety Authority, European Centre for Disease Prevention and Control, European Union Reference Laboratory for Avian Influenza, Adlhoch, C., Fusaro, A., Gonzales, J. L., Kuiken, T., Marangon, S., Mirinaviciute, G., Niqueux, É., Stahl, K., Staubach, C., Terregino, C., Broglia, A., & Baldinelli, F. (2023). Avian influenza overview December 2022 – March 2023. *EFSA journal. European Food Safety Authority*, 21(3), e07917. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2023.7917>.

557. Evangelista, K. V., & Coburn, J. (2010). Leptospira as an emerging pathogen: a review of its biology, pathogenesis and host immune responses. *Future microbiology*, 5(9), 1413–1425. <https://doi.org/10.2217/fmb.10.102>.

558. Evans, J. T., Smith, E. G., Banerjee, A., Smith, R. M., Dale, J., Innes, J. A., Hunt, D., Tweddell, A., Wood, A., Anderson, C., Hewinson, R. G., Smith, N. H., Hawkey, P. M., & Sonnenberg, P. (2007). Cluster of human tuberculosis caused by Mycobacterium bovis: evidence for person-to-person transmission in the UK. *Lancet (London, England)*, 369(9569), 1270–1276. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60598-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60598-4).

559. Fàbrega, A., & Vila, J. (2012). Yersinia enterocolitica: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 30(1), 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.07.017>.

560. Fàbrega, A., & Vila, J. (2013). Salmonella enterica serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. *Clinical microbiology reviews*, 26(2), 308–341. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12>.

561. Fahlgren, A., Avican, K., Westermarck, L., Nordfelth, R., & Fällman, M. (2014). Colonization of cecum is important for development of persistent infection by Yersinia pseudotuberculosis. *Infection and immunity*, 82(8), 3471–3482. <https://doi.org/10.1128/IAI.01793-14>.

562. Faktorni khvoroby silskohospodarskykh tvaryn (2002) V.P. Lytvyn, L.V. Oliinyk, L.Ie. Korniienko, B.M. Yarchuk, O.B. Dombrovskyi, L.M. Korniienko; naukova monohrafiia: Bila Tserkva, 368 s.

563. Falkinham J. O., 3rd (2009). Surrounded by mycobacteria: nontuberculous mycobacteria in the human environment. *Journal of applied microbiology*, 107(2), 356–367. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2009.04161.x>.
564. Fanelli, A., Buonavoglia, D., Pleite, C. M. C., & Tizzani, P. (2020). Paratuberculosis at European scale: an overview from 2010 to 2017. *Veterinaria italiana*, 56(1), 10.12834/VetIt.1829.9692.3. <https://doi.org/10.12834/VetIt.1829.9692.3>.
565. Fanelli, A., Galgano, M., Sposato, A., & Buonavoglia, D. (2022). Assessment of Paratuberculosis international official reporting in Europe using the information supplied to the WOAHP by National Veterinary Services. *Veterinaria italiana*, 58(2), 10.12834/VetIt.2625.16709.3. <https://doi.org/10.12834/VetIt.2625.16709.3>
566. Fang, X. Y., Yang, R. F., Liu, Q. Y., Dong, X. Q., Zhang, R. Z., & Xu, L. (2012). *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 33(2), 234–238.
567. Fang, X., Kang, L., Qiu, Y. F., Li, Z. S., & Bai, Y. (2023). *Yersinia enterocolitica* in Crohn's disease. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1129996. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1129996>.
568. Fardsanei, F., Soltan Dallal, M. M., Douraghi, M., Zahraei Salehi, T., Mahmoodi, M., Memariani, H., & Nikkhahi, F. (2017). Genetic diversity and virulence genes of *Salmonella enterica* subspecies *enterica* serotype Enteritidis isolated from meats and eggs. *Microbial pathogenesis*, 107, 451–456. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.04.026>.
569. Farfour, E., Leto, J., Barritault, M., Barberis, C., Meyer, J., Dauphin, B., Le Guern, A. S., Leflèche, A., Badell, E., Guiso, N., Leclercq, A., Le Monnier, A., Lecuit, M., Rodriguez-Nava, V., Bergeron, E., Raymond, J., Vimont, S., Bille, E., Carbonnelle, E., Guet-Revillet, H., & Join-Lambert, O. (2012). Evaluation of the Andromas matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system for identification of aerobically growing Gram-positive bacilli. *Journal of clinical microbiology*, 50(8), 2702–2707. <https://doi.org/10.1128/JCM.00368-12>
570. Farmer, P., Almazor, C. P., Bahnsen, E. T., Barry, D., Bazile, J., Bloom, B. R., Bose, N., Brewer, T., Calderwood, S. B., Clemens, J. D., Cravioto, A., Eustache, E., Jérôme, G., Gupta, N., Harris, J. B., Hiatt, H. H., Holstein, C., Hotez, P. J., Ivers, L. C., Kerry, V. B., ... Weigel, J. L. (2011). Meeting cholera's challenge to Haiti and the world: a joint statement on cholera prevention and care. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(5), e1145. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001145>.

571. Farooq, Z., Sjödin, H., Semenza, J. C., Tozan, Y., Sewe, M. O., Wallin, J., & Rocklöv, J. (2023). European projections of West Nile virus transmission under climate change scenarios. *One health (Amsterdam, Netherlands)*, 16, 100509. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2023.100509>.
572. Farrant, J. M., Traill, Z., Conlon, C., Warren, B., Mortensen, N., Gleeson, F. V., & Jewell, D. P. (1996). Pigbel-like syndrome in a vegetarian in Oxford. *Gut*, 39(2), 336–337. <https://doi.org/10.1136/gut.39.2.336>.
573. Fasanella, A., Adone, R., & Hugh-Jones, M. (2014). Classification and management of animal anthrax outbreaks based on the source of infection. *Annali dell'Istituto superiore di sanita*, 50(2), 192–195. https://doi.org/10.4415/ANN_14_02_14.
574. Fasanella, A., Galante, D., Garofolo, G., & Jones, M. H. (2010). Anthrax undervalued zoonosis. *Veterinary microbiology*, 140(3-4), 318–331. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.016>.
575. Fecteau M. E. (2018). Paratuberculosis in Cattle. The Veterinary clinics of North America. Food animal practice, 34(1), 209–222. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2017.10.011>
576. Fei, M. W., Kim, E. J., Sant, C. A., Jarlsberg, L. G., Davis, J. L., Swartzman, A., & Huang, L. (2009). Predicting mortality from HIV-associated Pneumocystis pneumonia at illness presentation: an observational cohort study. *Thorax*, 64(12), 1070–1076. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.117846>.
577. Feigin, R.D., Cherry, J., Demmler Harrison, G.J., Kaplan, S.L. (2009) 5th ed. vol. 1. Saunders; Textbook of Paediatric Infectious Diseases; pp. 1788–1791. (Bacterial Infections). Section XVI.
578. Feldman, K. A., Ensore, R. E., Lathrop, S. L., Matyas, B. T., McGuill, M., Schriefer, M. E., Stiles-Enos, D., Dennis, D. T., Petersen, L. R., & Hayes, E. B. (2001). An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *The New England journal of medicine*, 345(22), 1601–1606. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011374>.
579. Felek, S., Tsang, T. M., & Krukoni, E. S. (2010). Three Yersinia pestis adhesins facilitate Yop delivery to eukaryotic cells and contribute to plague virulence. *Infection and immunity*, 78(10), 4134–4150. <https://doi.org/10.1128/IAI.00167-10>.
580. Felsenfeld O. (1971) Borrelia: Strains, Vectors, Human and Animal Borreliosis. St. Louis, Missouri, USA: Green, 180.
581. Femenia, F., Fontaine, J. J., Lair-Fuller, S., Berkova, N., Huet, D., Towanou, N., Rakotovo, F., Granet, O. I., Le Loc'h, G., Arné, P., & Guillot, J.

(2007). Clinical, mycological and pathological findings in turkeys experimentally infected by *Aspergillus fumigatus*. *Avian pathology : journal of the W.V.P.A.*, 36(3), 213–219. <https://doi.org/10.1080/03079450701332337>.

582.Fenlon D. R. (1985). Wild birds and silage as reservoirs of *Listeria* in the agricultural environment. *The Journal of applied bacteriology*, 59(6), 537–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1985.tb03357.x>

583.Feodorova, V. A., & Motin, V. L. (2012). Plague vaccines: current developments and future perspectives. *Emerging microbes & infections*, 1(11), e36. <https://doi.org/10.1038/emi.2012.34>.

584.Feodorova, V. A., Sayapina, L. V., Corbel, M. J., & Motin, V. L. (2014). Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerging microbes & infections*, 3(12), e86. <https://doi.org/10.1038/emi.2014.82>.

585.Ferens, W. A., & Hovde, C. J. (2011). *Escherichia coli* O157:H7: animal reservoir and sources of human infection. *Foodborne pathogens and disease*, 8(4), 465–487. <https://doi.org/10.1089/fpd.2010.0673>.

586.Fernández, M., Benavides, J., Sevilla, I. A., Fuertes, M., Castaño, P., Delgado, L., García Marín, J. F., Garrido, J. M., Ferreras, M. C., & Pérez, V. (2014). Experimental infection of lambs with C and S-type strains of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis: immunological and pathological findings. *Veterinary research*, 45(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-5>

587.Fernández-Bravo, A., & Figueras, M. J. (2020). An Update on the Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Epidemiology, and Pathogenicity. *Microorganisms*, 8(1), 129. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010129>.

588.Ferreira, V., Wiedmann, M., Teixeira, P., & Stasiewicz, M. J. (2014). *Listeria monocytogenes* persistence in food-associated environments: epidemiology, strain characteristics, and implications for public health. *Journal of food protection*, 77(1), 150–170. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-13-150>.

589.Feshchenko, Yu. I., Cherenko, S. A. (2012) Epidemiia tuberkulozu v Ukraini: istorichni aspekty ta suchasnyi stan problemy. Scientific Journal of Ministry of Health of Ukraine, 1(1): 48–57.

590.Feys, S., Gonçalves, S. M., Khan, M., Choi, S., Boeckx, B., Chatelain, D., Cunha, C., Debaveye, Y., Hermans, G., Hertoghs, M., Humblet-Baron, S., Jacobs, C., Lagrou, K., Marcelis, L., Maizel, J., Meersseman, P., Nyga, R., Seldeslachts, L., Starick, M. R., Thevissen, K., ... Wauters, J. (2022). Lung epithelial and myeloid innate immunity in influenza-associated or COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: an observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 10(12), 1147–1159. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00259-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00259-4).

591.Fillo, S., Giordani, F., Tonon, E., Drigo, I., Anselmo, A., Fortunato, A., Lista, F., & Bano, L. (2021). Extensive Genome Exploration of *Clostridium botulinum* Group III Field Strains. *Microorganisms*, 9(11), 2347. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112347>.

592.Finkelstein, R. A., Boesman-Finkelstein, M., & Holt, P. (1983). Vibrio cholerae hemagglutinin/lectin/protease hydrolyzes fibronectin and ovomucin: F.M. Burnet revisited. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 80(4), 1092–1095. <https://doi.org/10.1073/pnas.80.4.1092>.

593.Fischer, A., & Montal, M. (2007). Crucial role of the disulfide bridge between botulinum neurotoxin light and heavy chains in protease translocation across membranes. *The Journal of biological chemistry*, 282(40), 29604–29611. <https://doi.org/10.1074/jbc.M703619200>.

594.Fischer, A., Mushrush, D. J., Lacy, D. B., & Montal, M. (2008). Botulinum neurotoxin devoid of receptor binding domain translocates active protease. *PLoS pathogens*, 4(12), e1000245. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000245>.

595.Fitzgerald, S. D., Schooley, A. M., Berry, D. E., & Kaneene, J. B. (2010). Antimicrobial Susceptibility Testing of Mycobacterium bovis Isolates from Michigan White-Tailed Deer during the 2009 Hunting Season. *Veterinary medicine international*, 2011, 903683. <https://doi.org/10.4061/2011/903683>.

596.Fleckenstein, J. M., Hardwidge, P. R., Munson, G. P., Rasko, D. A., Sommerfelt, H., & Steinsland, H. (2010). Molecular mechanisms of enterotoxigenic Escherichia coli infection. *Microbes and infection*, 12(2), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2009.10.002>.

597.FOR ZOONOTIC ROADMAP TUBERCULOSIS / World Health Organization (WHO), Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) and World Organisation for Animal Health (OIE), 2017, <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/roadmap-zoonotic-tb.pdf>.

598.Foster, G., Patterson, T., Howie, F., Simpson, V., Davison, N., Efstratiou, A., & Lai, S. (2002). Corynebacterium ulcerans in free-ranging otters. *The Veterinary record*, 150(16), 524.

599.Fotso Fotso, A., Mediannikov, O., Nappez, C., Azza, S., Raoult, D., & Drancourt, M. (2016). Monoclonal Antibodies for the Diagnosis of Borrelia crocidurae. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 94(1), 61–67. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0436>.

600.Foucault, C., Raoult, D., & Brouqui, P. (2003). Randomized open trial of gentamicin and doxycycline for eradication of Bartonella quintana from blood in

- patients with chronic bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 47(7), 2204–2207. <https://doi.org/10.1128/AAC.47.7.2204-2207.2003>.
- 601.Fournier, P. E., Lelievre, H., Eykyn, S. J., Mainardi, J. L., Marrie, T. J., Bruneel, F., Roure, C., Nash, J., Clave, D., James, E., Benoit-Lemercier, C., Deforges, L., Tissot-Dupont, H., & Raoult, D. (2001). Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. *Medicine*, 80(4), 245–251. <https://doi.org/10.1097/00005792-200107000-00003>.
- 602.Fournier, P. E., Thuny, F., Richet, H., Lepidi, H., Casalta, J. P., Arzouni, J. P., Maurin, M., Célard, M., Mainardi, J. L., Caus, T., Collart, F., Habib, G., & Raoult, D. (2010). Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 51(2), 131–140. <https://doi.org/10.1086/653675>.
- 603.Fox, J. G., & Frost, W. W. (1974). Corynebacterium ulcerans mastitis in a bonnet macaque (Macaca radiata). *Laboratory animal science*, 24(5), 820–822.
- 604.Franc, K. A., Krecek, R. C., Häsler, B. N., & Arenas-Gamboa, A. M. (2018). Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. *BMC public health*, 18(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-5016-y>.
- 605.Francis E.A. (1928) Summary of present knowledge of tularaemia. *Medicine*. 7(4): 411–432. doi: 10.1097/00005792-192812000-00002.
- 606.Francis F.E. (1928) Symptoms, diagnosis and pathology of tularemia. *JAMA*. 91(16): 1155. doi: 10.1001/jama.1928.02700160007002.
- 607.Francis-Floyd, R., Yanong, R. (2002). Mycobacteriosis in fish. Florida Cooperative Extension Service, Institute of Food and Agricultural Sciences, University of Florida, Ruskin, Fact Sheet VM-96.
- 608.Franco, M. P., Mulder, M., Gilman, R. H., & Smits, H. L. (2007). Human brucellosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 7(12), 775–786. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70286-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70286-4).
- 609.Freedman, J. C., Shrestha, A., & McClane, B. A. (2016). Clostridium perfringens Enterotoxin: Action, Genetics, and Translational Applications. *Toxins*, 8(3), 73. <https://doi.org/10.3390/toxins8030073>.
- 610.Freick, M., Enbergs, H., Walraph, J., Diller, R., Weber, J., & Konrath, A. (2017). Coxiella burnetii: Serological reactions and bacterial shedding in primiparous dairy cows in an endemically infected herd-impact on milk yield and

fertility. *Reproduction in domestic animals = Zuchthygiene*, 52(1), 160–169. <https://doi.org/10.1111/rda.12878>.

611.Frenck, R. W., Jr, & Clemens, J. (2003). Helicobacter in the developing world. *Microbes and infection*, 5(8), 705–713. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(03)00112-6).

612.Frenkel J. K. (1999). Pneumocystis pneumonia, an immunodeficiency-dependent disease (IDD): a critical historical overview. *The Journal of eukaryotic microbiology*, 46(5), 89S–92S.

613.Friedlander, A. M., Welkos, S. L., Worsham, P. L., Andrews, G. P., Heath, D. G., Anderson, G. W., Jr, Pitt, M. L., Estep, J., & Davis, K. (1995). Relationship between virulence and immunity as revealed in recent studies of the F1 capsule of Yersinia pestis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 21(2), 178–181. https://doi.org/10.1093/clinids/21.supplement_2.s178.

614.Fuchs, P. C., & Oyama, A. A. (1969). Neonatal relapsing fever due to transplacental transmission of Borrelia. *JAMA*, 208(4), 690–692.

615.Fuhrmann, O., Arvand, M., Göhler, A., Schmid, M., Krüll, M., Hippenstiel, S., Seybold, J., Dehio, C., & Suttorp, N. (2001). Bartonella henselae induces NF-kappaB-dependent upregulation of adhesion molecules in cultured human endothelial cells: possible role of outer membrane proteins as pathogenic factors. *Infection and immunity*, 69(8), 5088–5097. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.8.5088-5097.2001>.

616.Fukushima, K., Yanagisawa, N., Imaoka, K., Kimura, M., & Imamura, A. (2018). Rat-bite fever due to Streptobacillus notomys isolated from a human specimen. *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, 24(4), 302–304. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.10.018>.

617.Fulde, M., & Valentin-Weigand, P. (2013). Epidemiology and pathogenicity of zoonotic streptococci. *Current topics in microbiology and immunology*, 368, 49–81. https://doi.org/10.1007/82_2012_277.

618.Gabutti, G., Rossanese, A., Tomasi, A., Giuffrida, S., Nicosia, V., Barriga, J., Florescu, C., Sandri, F., & Stefanati, A. (2020). Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers. *Vaccines*, 8(4), 606. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040606>.

619.Gafarova, M. T., & Ereemeeva, M. E. (2023). History and Current Status of Mediterranean Spotted Fever (MSF) in the Crimean Peninsula and Neighboring Regions along the Black Sea Coast. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(9), 1161. <https://doi.org/10.3390/pathogens12091161>.

620. Gage, K. L., & Kosoy, M. Y. (2005). Natural history of plague: perspectives from more than a century of research. *Annual review of entomology*, 50, 505–528. <https://doi.org/10.1146/annurev.ento.50.071803.130337>.
621. Gajdusek D. C. (1957). Pneumocystis carinii; etiologic agent of interstitial plasma cell pneumonia of premature and young infants. *Pediatrics*, 19(4 Pt 1), 543–565.
622. Galagan, J.E. (2014). Genomic insights into tuberculosis. *Nature Reviews. Genetics*, 15(5): 307–320. doi.10.1038/nrg3664.
623. Galen, J. E., Ketley, J. M., Fasano, A., Richardson, S. H., Wasserman, S. S., & Kaper, J. B. (1992). Role of Vibrio cholerae neuraminidase in the function of cholera toxin. *Infection and immunity*, 60(2), 406–415. <https://doi.org/10.1128/iai.60.2.406-415.1992>.
624. Galloux, M., Vitrac, H., Montagner, C., Raffestin, S., Popoff, M. R., Chenal, A., Forge, V., & Gillet, D. (2008). Membrane Interaction of botulinum neurotoxin A translocation (T) domain. The belt region is a regulatory loop for membrane interaction. *The Journal of biological chemistry*, 283(41), 27668–27676. <https://doi.org/10.1074/jbc.M802557200>.
625. Gal-Mor O. (2018). Persistent Infection and Long-Term Carriage of Typhoidal and Nontyphoidal Salmonellae. *Clinical microbiology reviews*, 32(1), e00088-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00088-18>.
626. Gal-Mor, O., Boyle, E. C., & Grassl, G. A. (2014). Same species, different diseases: how and why typhoidal and non-typhoidal Salmonella enterica serovars differ. *Frontiers in microbiology*, 5, 391. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00391>.
627. Galyov, E. E., Brett, P. J., & DeShazer, D. (2010). Molecular insights into Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei pathogenesis. *Annual review of microbiology*, 64, 495–517. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.112408.134030>.
628. Gandhi, T.N., Slater, L.N., and Welch, D.F. (2015). Bartonella, including cat-scratch disease. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8e (eds. J.E. Bennett, R. Dolin and M.J. Balser), 2649–2663. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
629. Ganesan, D., Gupta, S. S., & Legros, D. (2020). Cholera surveillance and estimation of burden of cholera. *Vaccine*, 38 Suppl 1, A13–A17. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.036>.
630. Ganesh, M., Sheikh, N. K., Shah, P., Mehetre, G., Dharne, M. S., & Nagoba, B. S. (2016). Detection of Clostridium tetani in human clinical samples

- using tetX specific primers targeting the neurotoxin. *Journal of infection and public health*, 9(1), 105–109. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.06.014>.
631. Ganie, H. A., Choudhary, A., & Baranwal, S. (2022). Structure, regulation, and host interaction of outer membrane protein U (OmpU) of *Vibrio* species. *Microbial pathogenesis*, 162, 105267. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105267>.
632. Gantois, I., Ducatelle, R., Pasmans, F., Haesebrouck, F., Gast, R., Humphrey, T. J., & Van Immerseel, F. (2009). Mechanisms of egg contamination by *Salmonella* Enteritidis. *FEMS microbiology reviews*, 33(4), 718–738. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00161.x>.
633. García-Bocanegra, I., de Val, B. P., Arenas-Montes, A., Paniagua, J., Boadella, M., Gortázar, C., & Arenas, A. (2012). Seroprevalence and risk factors associated to *Mycobacterium bovis* in wild artiodactyl species from southern Spain, 2006–2010. *PLoS One*, 7(4). doi.10.1371/journal.pone.0034908.
634. Garov, E. V., Zelenkova, V. N., Garova, E. E., & Tomilov, F. A. (2021). Izolirovannyi perelom rukoyatki molotochka. Obzor literatury i klinicheskie sluchai [Isolated malleus handle fracture: cases report and literature review]. *Vestnik otorinolaringologii*, 86(6), 87–91. <https://doi.org/10.17116/otorino20218606187>.
635. Garvey, P., Connell, J., O'Flanagan, D., & McKeown, P. (2014). Leptospirosis in Ireland: annual incidence and exposures associated with infection. *Epidemiology and infection*, 142(4), 847–855. <https://doi.org/10.1017/S0950268813001775>.
636. Gassiep, I., Armstrong, M., & Norton, R. (2020). Human Melioidosis. *Clinical microbiology reviews*, 33(2), e00006-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-19>.
637. Gatti, L. V., Cunha, C. L., Marani, L., Cassol, H. L. G., Messias, C. G., Arai, E., Denning, A. S., Soler, L. S., Almeida, C., Setzer, A., Domingues, L. G., Basso, L. S., Miller, J. B., Gloor, M., Correia, C. S. C., Tejada, G., Neves, R. A. L., Rajao, R., Nunes, F., Filho, B. S. S., ... Machado, G. B. M. (2023). Increased Amazon carbon emissions mainly from decline in law enforcement. *Nature*, 621(7978), 318–323. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06390-0>.
638. Gauthier, D. T., & Rhodes, M. W. (2009). Mycobacteriosis in fishes: a review. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 180(1), 33–47. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2008.05.012>.

639.Gaworzewska, E., & Colman, G. (1988). Changes in the pattern of infection caused by *Streptococcus pyogenes*. *Epidemiology and infection*, 100(2), 257–269. <https://doi.org/10.1017/s095026880006739x>.

640.Gay, N., Soupé-Gilbert, M. E., & Goarant, C. (2014). Though not reservoirs, dogs might transmit *Leptospira* in New Caledonia. *International journal of environmental research and public health*, 11(4), 4316–4325. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404316>.

641.GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211–1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).

642.Gebremariam, T., Liu, M., Luo, G., Bruno, V., Phan, Q. T., Waring, A. J., Edwards, J. E., Jr, Filler, S. G., Yeaman, M. R., & Ibrahim, A. S. (2014). CotH3 mediates fungal invasion of host cells during mucormycosis. *The Journal of clinical investigation*, 124(1), 237–250. <https://doi.org/10.1172/JCI71349>.

643.Geiser D. M. (2009). Sexual structures in *Aspergillus*: morphology, importance and genomics. *Medical mycology*, 47 Suppl 1, S21–S26. <https://doi.org/10.1080/13693780802139859>.

644. Ghasemzadeh, I., & Namazi, S. H. (2015). Review of bacterial and viral zoonotic infections transmitted by dogs. *Journal of medicine and life*, 8(Spec Iss 4), 1–5.

645.Ghazaei C. (2018). Pathogenic *Leptospira*: Advances in understanding the molecular pathogenesis and virulence. *Open veterinary journal*, 8(1), 13–24. <https://doi.org/10.4314/ovj.v8i1.4>.

646.Ghosh, N., Goel, A. K., & Alam, S. I. (2014). Exoproteome analysis of a novel strain of *Bacillus cereus* implicated in disease resembling cutaneous anthrax. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*, 22, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.12.014>.

647.Giguère S. (2017). Treatment of Infections Caused by *Rhodococcus equi*. *The Veterinary clinics of North America. Equine practice*, 33(1), 67–85. <https://doi.org/10.1016/j.cveq.2016.11.002>.

648.Giguère, S., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Slovis, N. M., Hondalus, M. K., Hines, S. A., & Prescott, J. F. (2011). Diagnosis, treatment, control, and prevention of infections caused by *Rhodococcus equi* in foals. *Journal of*

- veterinary internal medicine*, 25(6), 1209–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00835.x>.
- 649.Giguère, S., Lee, E., Williams, E., Cohen, N. D., Chaffin, M. K., Halbert, N., Martens, R. J., Franklin, R. P., Clark, C. C., & Slovis, N. M. (2010). Determination of the prevalence of antimicrobial resistance to macrolide antimicrobials or rifampin in *Rhodococcus equi* isolates and treatment outcome in foals infected with antimicrobial-resistant isolates of *R. equi*. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(1), 74–81. <https://doi.org/10.2460/javma.237.1.74>.
- 650.Giladi, M. and Ephros, M. (2015). Bartonella infections, including cat-scratch disease. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 19e (eds. D.L. Kasper, A.S. Fauci, S.L. Hauser et al.), 1078–1083. New York: McGraw Hill.
- 651.Gilardoni, L. R., Paolicchi, F. A., & Mundo, S. L. (2012). Bovine paratuberculosis: a review of the advantages and disadvantages of different diagnostic tests. *Revista Argentina de microbiologia*, 44(3), 201–215.
- 652.Gilbert, M. J., Duim, B., Zomer, A. L., & Wagenaar, J. A. (2019). Living in Cold Blood: *Arcobacter*, *Campylobacter*, and *Helicobacter* in Reptiles. *Frontiers in microbiology*, 10, 1086. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01086>.
- 653.Gilchrist, T. C., & Stokes, W. R. (1898). A case of pseudo-lupus vulgaris caused by a blastomyces. *The Journal of experimental medicine*, 3(1), 53–78. <https://doi.org/10.1084/jem.3.1.53>.
- 654.Gill D. M. (1982). Bacterial toxins: a table of lethal amounts. *Microbiological reviews*, 46(1), 86–94. <https://doi.org/10.1128/mr.46.1.86-94.1982>.
- 655.Gillespie, J. J., Ammerman, N. C., Beier-Sexton, M., Sobral, B. S., & Azad, A. F. (2009). Louse- and flea-borne rickettsioses: biological and genomic analyses. *Veterinary research*, 40(2), 12. <https://doi.org/10.1051/vetres:2008050>.
- 656.Gilroy, S.A., Khan, M.U. (2002) Rat bite fever: case report and review of literature. *Infect Dis Clin Pract.*, 11 403–405.
- 657.Girard, V., Mailler, S., Welker, M., Arsac, M., Cellière, B., Cotte-Pattat, P. J., Chatellier, S., Durand, G., Béni, A. M., Schrenzel, J., Miller, E., Dussoulier, R., Dunne, W. M., Jr, Butler-Wu, S., Saubolle, M. A., Sussland, D., Bell, M., van Belkum, A., & Deol, P. (2016). Identification of mycobacterium spp. and nocardia spp. from solid and liquid cultures by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS). *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 86(3), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.027>.

- 658.Gits-Muselli, M., Peraldi, M. N., de Castro, N., Delcey, V., Menotti, J., Guigue, N., Hamane, S., Raffoux, E., Bergeron, A., Valade, S., Molina, J. M., Bretagne, S., & Alanio, A. (2015). New Short Tandem Repeat-Based Molecular Typing Method for *Pneumocystis jirovecii* Reveals Intrahospital Transmission between Patients from Different Wards. *PloS one*, 10(5), e0125763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125763>.
- 659.Glaser, C., Lewis, P., & Wong, S. (2000). Pet-, animal-, and vector-borne infections. *Pediatrics in review*, 21(7), 219–232. <https://doi.org/10.1542/pir.21-7-219>.
- 660.Głowacka, P., Żakowska, D., Naylor, K., Niemcewicz, M., & Bielawska-Drózd, A. (2018). *Brucella* – Virulence Factors, Pathogenesis and Treatment. *Polish journal of microbiology*, 67(2), 151–161. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-029>.
- 661.Goarant C. (2016). Leptospirosis: risk factors and management challenges in developing countries. *Research and reports in tropical medicine*, 7, 49–62. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S102543>.
- 662.Godfroid, J., Cloeckaert, A., Liautard, J. P., Kohler, S., Fretin, D., Walravens, K., Garin-Bastuji, B., & Letesson, J.J. (2005). From the discovery of the Malta fever's agent to the discovery of a marine mammal reservoir, brucellosis has continuously been a re-emerging zoonosis. *Veterinary research*, 36(3), 313–326. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005003>.
- 663.Goldman, A. S., Goldman, L. R., & Goldman, D. A. (2005). What caused the epidemic of *Pneumocystis pneumonia* in European premature infants in the mid-20th century?. *Pediatrics*, 115(6), e725–e736. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2157>.
- 664.Goldstein, R. E., Lin, R. C., Langston, C. E., Scrivani, P. V., Erb, H. N., & Barr, S. C. (2006). Influence of infecting serogroup on clinical features of leptospirosis in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 20(3), 489–494. [https://doi.org/10.1892/0891-6640\(2006\)20\[489:ioisoc\]2.0.co;2](https://doi.org/10.1892/0891-6640(2006)20[489:ioisoc]2.0.co;2).
- 665.Golińska, E., van der Linden, M., Więcek, G., Mikołajczyk, D., Machul, A., Samet, A., Piórkowska, A., Dorycka, M., Heczko, P. B., & Strus, M. (2016). Virulence factors of *Streptococcus pyogenes* strains from women in peri-labor with invasive infections. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 35(5), 747–754. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2593-0>.
- 666.Golz, J. C., Epping, L., Knüver, M. T., Borowiak, M., Hartkopf, F., Deneke, C., Malorny, B., Semmler, T., & Stingl, K. (2020). Whole genome sequencing reveals extended natural transformation in *Campylobacter* impacting diagnostics

- p>and the pathogens adaptive potential.
- Scientific reports*
- , 10(1), 3686.
- <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60320-y>
- .
- 667.Gomes, T. A., Elias, W. P., Scaletsky, I. C., Guth, B. E., Rodrigues, J. F., Piazza, R. M., Ferreira, L. C., & Martinez, M. B. (2016). Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 47 Suppl 1(Suppl 1), 3–30. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.015>.
- 668.Gonçalves Pessoa, R. B., de Oliveira, W. F., Marques, D. S. C., Dos Santos Correia, M. T., de Carvalho, E. V. M. M., & Coelho, L. C. B. B. (2019). The genus *Aeromonas*: A general approach. *Microbial pathogenesis*, 130, 81–94. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.036>.
- 669.Gong, F., Chen, Z., Chang, J., Liu, J., Wang, X., Mo, W., Tan, M., & Jiang, T. (2023). Metagenomic Next-Generation Sequencing Contributes to the Diagnosis of Pneumonia Caused by *Chlamydia abortus* in a Male Patient: Case Report and Literature Review. *Infection and drug resistance*, 16, 3463–3468. <https://doi.org/10.2147/IDR.S407741>.
- 670.González, I., García, T., Antolín, A., Hernández, P. E., & Martín, R. (2000). Development of a combined PCR-culture technique for the rapid detection of *Arcobacter* spp. in chicken meat. *Letters in applied microbiology*, 30(3), 207–212. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.2000.00696.x>.
- 671.González-Barrio, D., & Ruiz-Fons, F. (2019). *Coxiella burnetii* in wild mammals: A systematic review. *Transboundary and emerging diseases*, 66(2), 662–671. <https://doi.org/10.1111/tbed.13085>.
- 672.González-Barrio, D., Jado, I., Viñuela, J., García, J. T., Olea, P. P., Arce, F., & Ruiz-Fons, F. (2021). Investigating the Role of Micromammals in the Ecology of *Coxiella burnetii* in Spain. *Animals : an open access journal from MDPI*, 11(3), 654. <https://doi.org/10.3390/ani11030654>.
- 673.González-Duarte, A., Ponce de León, A., & Osornio, J. S. (2011). Importance of differentiating *Mycobacterium bovis* in tuberculous meningitis. *Neurology international*, 3(3), e9. <https://doi.org/10.4081/ni.2011.e9>.
- 674.Gonzalez-Granado, L. I., Ruiz-García, R., Blas-Espada, J., Moreno-Villares, J. M., Germán-Díaz, M., López-Nevado, M., Paz-Artal, E., Toldos, O., Rodríguez-Gil, Y., de Inocencio, J., Domínguez-Pinilla, N., & Allende, L. M. (2019). Acquired and Innate Immunity Impairment and Severe Disseminated *Mycobacterium genavense* Infection in a Patient With a NF-κB1 Deficiency. *Frontiers in immunology*, 9, 3148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03148>.

675. Good, M., & Duignan, A. (2011). Perspectives on the History of Bovine TB and the Role of Tuberculin in Bovine TB Eradication. *Veterinary Medicine International*, 1–11. doi:10.4061/2011/410470.
676. Good, M., Bakker, D., Duignan, A., & Collins, D. M. (2018). The History of In Vivo Tuberculin Testing in Bovines: Tuberculosis, a –One Health. *Frontiers in Veterinary Science*, 5. doi:10.3389/fvets.2018.00059.
677. Goodman, K. J., & Correa, P. (1995). The transmission of *Helicobacter pylori*. A critical review of the evidence. *International journal of epidemiology*, 24(5), 875–887. <https://doi.org/10.1093/ije/24.5.875>.
678. Goodnow R. A. (1980). Biology of *Bordetella bronchiseptica*. *Microbiological reviews*, 44(4), 722–738. <https://doi.org/10.1128/mr.44.4.722-738.1980>.
679. Gorain, C., Singh, A., Bhattacharyya, S., Kundu, A., Lahiri, A., Gupta, S., & Mallick, A. I. (2020). Mucosal delivery of live *Lactococcus lactis* expressing functionally active JlpA antigen induces potent local immune response and prevent enteric colonization of *Campylobacter jejuni* in chickens. *Vaccine*, 38(7), 1630–1642. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.12.064>.
680. Gortázar, C., Che Amat, A., & O'Brien, D. J. (2015). Open questions and recent advances in the control of a multi-host infectious disease: animal tuberculosis: Recent advances in animal tuberculosis control. *Mammal Review*, 45(3): 160–175. doi:10.1111/mam.12042.
681. Gottlieb, M., Long, B., & Koyfman, A. (2018). The Evaluation and Management of Rocky Mountain Spotted Fever in the Emergency Department: a Review of the Literature. *The Journal of emergency medicine*, 55(1), 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.02.043>.
682. Gottschalk, M. & Segura, M. Streptococcosis. In *Diseases of Swine* (eds. Zimmerman, J. J. et al.) 934–950 (Wiley Blackwell, 2019).
683. Gotuzzo, E. and Carillo, C. (2004). *Brucella*. In: *Infectious Diseases*, 3e (eds. S.L. Gorbach, J.G. Bartlett and N.R. Blacklow), 1837–1845. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
684. Grabenstein, J. P., Marceau, M., Pujol, C., Simonet, M., & Bliska, J. B. (2004). The response regulator PhoP of *Yersinia pseudotuberculosis* is important for replication in macrophages and for virulence. *Infection and immunity*, 72(9), 4973–4984. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.4973-4984.2004>.
685. Grace, D., Mutua, F., Ochungo, P., et al. (2012). Mapping of poverty and likely zoonoses hotspots. Zoonoses Project 4. Report to the UK Department for International Development. Nairobi, Kenya. <https://hdl.handle.net/10568/21161>.

686. Graham, C. B., Woods, M. E., Vetter, S. M., Petersen, J. M., Montenieri, J. A., Holmes, J. L., Maes, S. E., Bearden, S. W., Gage, K. L., & Eisen, R. J. (2014). Evaluation of the effect of host immune status on short-term *Yersinia pestis* infection in fleas with implications for the enzootic host model for maintenance of *Y. pestis* during interepizootic periods. *Journal of medical entomology*, 51(5), 1079–1086. <https://doi.org/10.1603/me14080>.
687. Grange J. M. (2001). *Mycobacterium bovis* infection in human beings. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 81(1-2), 71–77. <https://doi.org/10.1054/tube.2000.0263>.
688. Gravekamp, C., Korver, H., Montgomery, J., Everard, C. O., Carrington, D., Ellis, W. A., & Terpstra, W. J. (1991). Leptospire isolated from toads and frogs on the Island of Barbados. *Zentralblatt fur Bakteriologie : international journal of medical microbiology*, 275(3), 403–411. [https://doi.org/10.1016/s0934-8840\(11\)80308-7](https://doi.org/10.1016/s0934-8840(11)80308-7).
689. Graves, S., & Stenos, J. (2009). Rickettsioses in Australia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1166, 151–155. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04530.x>.
690. Gray, J., Dantas-Torres, F., Estrada-Peña, A., & Levin, M. (2013). Systematics and ecology of the brown dog tick, *Rhipicephalus sanguineus*. *Ticks and tick-borne diseases*, 4(3), 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.12.003>.
691. Gray, M. L., & Stafseth, H. J. (1948). A new technique for isolating listerellae from the bovine brain. *Journal of bacteriology*, 55(4), 471–476. <https://doi.org/10.1128/JB.55.4.471-476.1948>
692. Grecchi, C., Zanotti, P., Pontarelli, A., Chiari, E., Tomasoni, L. R., Gulletta, M., Barbui, A., Caligaris, S., Matteelli, A., & Castelli, F. (2017). Louse-borne relapsing fever in a refugee from Mali. *Infection*, 45(3), 373–376. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0987-2>.
693. Greig, J. D., & Ravel, A. (2009). Analysis of foodborne outbreak data reported internationally for source attribution. *International journal of food microbiology*, 130(2), 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.12.031>.
694. Greub, G., & Raoult, D. (2004). Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 413–433. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.413-433.2004>.
695. Greub, G., & Raoult, D. (2004). Microorganisms resistant to free-living amoebae. *Clinical microbiology reviews*, 17(2), 413–433. <https://doi.org/10.1128/CMR.17.2.413-433.2004>.

696. Gross, W.B., Smith, L.D.S. (1971) Experimental botulism in gallinaceous birds. *Avian Dis.*, 15: 716–722.
697. Grosskinsky, S., Schott, M., Brenner, C., Cutler, S. J., Simon, M. M., & Wallich, R. (2010). Human complement regulators C4b-binding protein and C1 esterase inhibitor interact with a novel outer surface protein of *Borrelia recurrentis*. *PLoS neglected tropical diseases*, 4(6), e698. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000698>.
698. Grossman, E. R., Walchek, A., & Freedman, H. (1971). Tetracyclines and permanent teeth: the relation between dose and tooth color. *Pediatrics*, 47(3), 567–570.
699. Grunow, R., Kalaveshi, A., Kühn, A., Mulliqi-Osmani, G., & Ramadani, N. (2012). Surveillance of tularaemia in Kosovo, 2001 to 2010. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 17(28), 20217. <https://doi.org/10.2807/ese.17.28.20217-en>.
700. Gu, L., Liu, W., Ru, M., Lin, J., Yu, G., Ye, J., Zhu, Z. A., Liu, Y., Chen, J., Lai, G., & Wen, W. (2020). The application of metagenomic next-generation sequencing in diagnosing *Chlamydia psittaci* pneumonia: a report of five cases. *BMC pulmonary medicine*, 20(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-1098-x>.
701. Gu, W., Deng, X., Lee, M., Sucu, Y. D., Arevalo, S., Stryke, D., Federman, S., Gopez, A., Reyes, K., Zorn, K., Sample, H., Yu, G., Ishpuniani, G., Briggs, B., Chow, E. D., Berger, A., Wilson, M. R., Wang, C., Hsu, E., Miller, S., ... Chiu, C. Y. (2021). Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids. *Nature medicine*, 27(1), 115–124. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1105-z>.
702. Gu, X. L., Wang, R., Zhou, C. M., Cui, J. T., Li, Z. M., Jiang, Z. Z., Li, B., Peng, Q. M., Zhang, W. K., Han, H. J., & Yu, X. J. (2022). Natural Mediterranean Spotted Fever Foci, Qingdao, China. *Emerging infectious diseases*, 28(12), 2524–2527. <https://doi.org/10.3201/eid2812.221097>.
703. Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir, R., Szajewska, H., European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, & European Society for Pediatric Infectious Diseases (2014). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 59(1), 132–152. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000375>.
704. Guatteo, R., Seegers, H., Taurel, A. F., Joly, A., & Beaudeau, F. (2011). Prevalence of *Coxiella burnetii* infection in domestic ruminants: a critical review.

- Veterinary microbiology*, 149(1–2), 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.10.007>.
705. Gubler, D. J., Reiter, P., Ebi, K. L., Yap, W., Nasci, R., & Patz, J. A. (2001). Climate variability and change in the United States: potential impacts on vector- and rodent-borne diseases. *Environmental health perspectives*, 109 Suppl 2(Suppl 2), 223–233. <https://doi.org/10.1289/ehp.109-1240669>.
706. Guellil, M., Kersten, O., Namouchi, A., Bauer, E. L., Derrick, M., Jensen, A. Ø., Stenseth, N. C., & Bramanti, B. (2018). Genomic blueprint of a relapsing fever pathogen in 15th century Scandinavia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(41), 10422–10427. <https://doi.org/10.1073/pnas.1807266115>.
707. Guernier, V., Allan, K. J., & Goarant, C. (2018). Advances and challenges in barcoding pathogenic and environmental *Leptospira*. *Parasitology*, 145(5), 595–607. <https://doi.org/10.1017/S0031182017001147>.
708. Guerra M.A. (2009). Leptospirosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 234(4), 472–430. <https://doi.org/10.2460/javma.234.4.472>.
709. Gui, L., Subramony, C., Fratkin, J., & Hughson, M. D. (2002). Fatal enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic adult. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 15(1), 66–70. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880491>.
710. Guinet, F., Avé, P., Filali, S., Huon, C., Savin, C., Huerre, M., Fiette, L., & Carniel, E. (2015). Dissociation of Tissue Destruction and Bacterial Expansion during Bubonic Plague. *PLoS pathogens*, 11(10), e1005222. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005222>.
711. Gujju, V. R., Akram, B., Shibib, D. R., McGhee, M. A., & Drevets, D. A. (2021). *Bordetella bronchiseptica* infections in patients with HIV/AIDS: A case report and review of the literature. *Medicine*, 100(51), e28244. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028244>.
712. Gulseren, D., Süzük-Yıldız, S., Çelebi, B., & Kılıç, S. (2017). Evaluation of clinical and serological findings for diagnosis of cutaneous anthrax infection after an outbreak. *Cutaneous and ocular toxicology*, 36(3), 289–293. <https://doi.org/10.1080/15569527.2017.1281288>.
713. Guo, B. P., Teneberg, S., Münch, R., Terunuma, D., Hatano, K., Matsuoka, K., Angström, J., Borén, T., & Bergström, S. (2009). Relapsing fever *Borrelia* binds to neolacto glycans and mediates rosetting of human erythrocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(46), 19280–19285. <https://doi.org/10.1073/pnas.0905470106>.

- 714.Guo, B.C., Liu, X., Hao, Q., Yan, L., Xie, M.Y., Xue, X.Y. (2011) Monitoring and analysis of *Yersinia enterocolitica* in Ningxia area. *Mod Med Health*. 27(018): 2724–2726.
- 715.Gupta, I., Baranwal, P., Singh, G., & Gupta, V. (2023). Mucormycosis, past and present: a comprehensive review. *Future microbiology*, 18, 217–234. <https://doi.org/10.2217/fmb-2022-0141>.
- 716.Gygax, L., Schudel, S., Kositz, C., Kuenzli, E., & Neumayr, A. (2024). Human monocytotropic ehrlichiosis-A systematic review and analysis of the literature. *PLoS neglected tropical diseases*, 18(8), e0012377. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012377>.
- 717.Gyuranecz, M., Rigó, K., Dán, A., Földvári, G., Makrai, L., Dénes, B., Fodor, L., Majoros, G., Tirják, L., & Erdélyi, K. (2011). Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 11(8), 1031–1035. <https://doi.org/10.1089/vbz.2010.0091>.
- 718.Haake, D.A., & Levett, P.N. (2015). Leptospirosis in humans. *Current topics in microbiology and immunology*, 387, 65–97. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5.
- 719.Haenchen, S. D., Hayden, M. H., Dickinson, K. L., Walker, K., Jacobs, E. E., Brown, H. E., Gunn, J. K., Kohler, L. N., & Ernst, K. C. (2016). Mosquito Avoidance Practices and Knowledge of Arboviral Diseases in Cities with Differing Recent History of Disease. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 95(4), 945–953. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0732>.
- 720.Hagen, F., Khayhan, K., Theelen, B., Kolecka, A., Polacheck, I., Sionov, E., Falk, R., Parnmen, S., Lumbsch, H. T., & Boekhout, T. (2015). Recognition of seven species in the *Cryptococcus gattii*/*Cryptococcus neoformans* species complex. *Fungal genetics and biology : FG & B*, 78, 16–48. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2015.02.009>.
- 721.Hagiwara, D., Takahashi-Nakaguchi, A., Toyotome, T., Yoshimi, A., Abe, K., Kamei, K., Gono, T., & Kawamoto, S. (2013). Nika/TcsC histidine kinase is involved in conidiation, hyphal morphology, and responses to osmotic stress and antifungal chemicals in *Aspergillus fumigatus*. *PloS one*, 8(12), e80881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080881>.
- 722.Haji Hajikolaei, M.R., Rezaei, S., Ghadrddan Mashhadi, A.R., & Ghorbanpoor, M. (2022). The role of small ruminants in the epidemiology of leptospirosis. *Scientific reports*, 12(1), 2148. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05767-x>.

723. Halánová, M., Petrová, L., Halán, M., Trbolová, A., Babinská, I., & Weissová, T. (2019). Impact of way of life and environment on the prevalence of *Chlamydia felis* in cats as potential sources of infection for humans. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 26(2), 222–226. <https://doi.org/10.26444/aaem/100655>.
724. Hamond, C., Pestana, C. P., Rocha-de-Souza, C. M., Cunha, L. E., Brandão, F. Z., Medeiros, M. A., & Lilenbaum, W. (2015). Presence of leptospire on genital tract of mares with reproductive problems. *Veterinary microbiology*, 179(3-4), 264–269. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.06.014>.
725. Han, X. Y., Dé, I., & Jacobson, K. L. (2007). Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases. *American journal of clinical pathology*, 128(4), 612–621. <https://doi.org/10.1309/1KB2GKYT1BUEYLB5>.
726. Hannu, T., Mattila, L., Nuorti, J. P., Ruutu, P., Mikkola, J., Siitonen, A., & Leirisalo-Repo, M. (2003). Reactive arthritis after an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype O:3 infection. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(9), 866–869. <https://doi.org/10.1136/ard.62.9.866>.
727. Hansson, I., Engvall, E. O., Lindblad, J., Gunnarsson, A., & Vågsholm, I. (2004). Surveillance programme for *Campylobacter* species in Swedish broilers, July 2001 to June 2002. *The Veterinary record*, 155(7), 193–196. <https://doi.org/10.1136/vr.155.7.193>.
728. Hansson, I., Forshell, L. P., Gustafsson, P., Boqvist, S., Lindblad, J., Engvall, E. O., Andersson, Y., & Vågsholm, I. (2007). Summary of the Swedish *Campylobacter* program in broilers, 2001 through 2005. *Journal of food protection*, 70(9), 2008–2014. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-70.9.2008>.
729. Hansson, I., Pudas, N., Harbom, B., & Engvall, E. O. (2010). Within-flock variations of *Campylobacter* loads in caeca and on carcasses from broilers. *International journal of food microbiology*, 141(1–2), 51–55. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.04.019>.
730. Hansson, I., Sandberg, M., Habib, I., Lowman, R., & Engvall, E. O. (2018). Knowledge gaps in control of *Campylobacter* for prevention of campylobacteriosis. *Transboundary and emerging diseases*, 65 Suppl 1, 30–48. <https://doi.org/10.1111/tbed.12870>.
731. Hara-Kudo, Y., & Takatori, K. (2011). Contamination level and ingestion dose of foodborne pathogens associated with infections. *Epidemiology and infection*, 139(10), 1505–1510. <https://doi.org/10.1017/S095026881000292X>.

732.Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2006). *Pasteurella multocida* pathogenesis: 125 years after Pasteur. *FEMS microbiology letters*, 265(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2006.00442.x>.

733.Harran, E., Hilan, C., Djelouadji, Z., & Ayril, F. (2022). Epidemiology of Leptospirosis: The First Literature Review of the Neglected Disease in the Middle East. *Tropical medicine and infectious disease*, 7(10), 260. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7100260>.

734.Harris, G. J., & Will, B. R. (1989). Orbital aspergillosis. Conservative debridement and local amphotericin irrigation. *Ophthalmic plastic and reconstructive surgery*, 5(3), 207–211. <https://doi.org/10.1097/00002341-198909000-00012>.

735.Harris, J. B., LaRocque, R. C., Qadri, F., Ryan, E. T., & Calderwood, S. B. (2012). Cholera. *Lancet (London, England)*, 379(9835), 2466–2476. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60436-X).

736.Hart R. J. (1984). *Corynebacterium ulcerans* in humans and cattle in North Devon. *The Journal of hygiene*, 92(2), 161–164. <https://doi.org/10.1017/s0022172400064172>.

737.Hartskeerl R. A. (2006). Leptospirosis: current status and future trends. *Indian journal of medical microbiology*, 24(4), 309. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.29404>.

738.Hartskeerl, R.A., Collares-Pereira, M., & Ellis, W.A. (2011). Emergence, control and re-emerging leptospirosis: dynamics of infection in the changing world. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(4), 494–501. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03474.x>.

739.Harvey R.G., Marples R.R., Noble W.C. (1994) Nasal Carriage of *Staphylococcus intermedius* in Humans in Contact with Dogs. *Microb. Ecol. Health Dis.*,7: 225–227.

740.Hasan, N. A., Norton, G. J., Viridi, R., Epperson, L. E., Vang, C. K., Hellbusch, B., Bai, X., Chan, E. D., Strong, M., & Honda, J. R. (2021). Measurable genomic changes in *Mycobacterium avium* subsp. *Hominissuis* after long-term adaptation in *Acanthamoeba lenticulata* and reduced persistence in macrophages. *Journal of bacteriology*, 203(6), e00257-20. <https://doi.org/10.1128/JB.00257-20>.

741.Hashish, E., Merwad, A., Elgaml, S., Amer, A., Kamal, H., Elsadek, A., Marei, A., & Sitohy, M. (2018). *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *The veterinary quarterly*, 38(1), 35–46. <https://doi.org/10.1080/01652176.2018.1447171>.

742. Hassani, A., & Khan, G. (2020). Human-Animal Interaction and the Emergence of SARS-CoV-2. *JMIR public health and surveillance*, 6(4), e22117. <https://doi.org/10.2196/22117>.
743. Hassel B. (2013). Tetanus: pathophysiology, treatment, and the possibility of using botulinum toxin against tetanus-induced rigidity and spasms. *Toxins*, 5(1), 73–83. <https://doi.org/10.3390/toxins5010073>.
744. Hatakeyama, M., & Brzozowski, T. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 11 Suppl 1, 14–20. <https://doi.org/10.1111/j.1478-405X.2006.00424.x>.
745. Hauri, A. M., Hofstetter, I., Seibold, E., Kaysser, P., Eckert, J., Neubauer, H., & Splettstoesser, W. D. (2010). Investigating an airborne tularemia outbreak, Germany. *Emerging infectious diseases*, 16(2), 238–243. <https://doi.org/10.3201/eid1602.081727>.
746. Heddleston, K. L., Goodson, T., Leibovitz, L., & Angstrom, C. I. (1972). Serological and biochemical characteristics of *Pasteurella multocida* from free-flying birds and poultry. *Avian diseases*, 16(4), 729–734.
747. Heim, J. B., Hodnik, V., Heggelund, J. E., Anderluh, G., & Krengel, U. (2019). Crystal structures of cholera toxin in complex with fucosylated receptors point to importance of secondary binding site. *Scientific reports*, 9(1), 12243. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48579-2>.
748. Henao-Martínez, A. F., & Beckham, J. D. (2015). Cryptococcosis in solid organ transplant recipients. *Current opinion in infectious diseases*, 28(4), 300–307. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000171>.
749. Henderson (1844). On Some of the Characters Which Distinguish the Fever at Present Epidemic from Typhus Fever. *Edinburgh medical and surgical journal*, 61(158), 201–225.
750. Hennebique, A., Boisset, S., & Maurin, M. (2019). Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging microbes & infections*, 8(1), 1027–1042. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>.
751. Henry, M. (1952). Leptothricosis conjunctivae (Parinaud's conjunctivitis): report of 13 cases; relationship to cat-scratch disease. Transactions of the Pacific Coast Oto-Ophthalmological Society Annual Meeting, 33, pp. 173–196.
752. Hepburn, M. J., & Simpson, A. J. (2008). Tularemia: current diagnosis and treatment options. *Expert review of anti-infective therapy*, 6(2), 231–240. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.2.231>.
753. Herbrecht, R., Denning, D. W., Patterson, T. F., Bennett, J. E., Greene, R. E., Oestmann, J. W., Kern, W. V., Marr, K. A., Ribaud, P., Lortholary, O.,

Sylvester, R., Rubin, R. H., Wingard, J. R., Stark, P., Durand, C., Caillot, D., Thiel, E., Chandrasekar, P. H., Hodges, M. R., Schlamm, H. T., ... Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group (2002). Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *The New England journal of medicine*, 347(6), 408–415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020191>.

754. Hermoso de Mendoza, J., Arenas, A., Rey, J., Alonso, J. M., Gil, M. C., Naranjo, G., & Hermoso de Mendoza, M. (1994). In vitro studies of *Dermatophilus congolensis* antimicrobial susceptibility by determining minimal inhibitory and bacteriocidal concentrations. *The British veterinary journal*, 150(2), 189–196. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(05\)80226-X](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(05)80226-X).

755. Herrera-Araujo, D., Mikecz, O., & Pica-Ciamarra, U. (2020). Placing a monetary value on the human health component of zoonotic diseases: A methodological note with an application to cysticercosis in Africa. *Preventive veterinary medicine*, 175, 104862. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.104862>.

756. Herring, A. J., Anderson, I. E., McClenaghan, M., Inglis, N. F., Williams, H., Matheson, B. A., West, C. P., Rodger, M., & Brett, P. P. (1987). Restriction endonuclease analysis of DNA from two isolates of *Chlamydia psittaci* obtained from human abortions. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 295(6608), 1239. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6608.1239>.

757. Herrington, D. A., Hall, R. H., Losonsky, G., Mekalanos, J. J., Taylor, R. K., & Levine, M. M. (1988). Toxin, toxin-coregulated pili, and the *toxR* regulon are essential for *Vibrio cholerae* pathogenesis in humans. *The Journal of experimental medicine*, 168(4), 1487–1492. <https://doi.org/10.1084/jem.168.4.1487>.

758. Herrmann, J. A., Kostiuk, S. L., Dworkin, M. S., & Johnson, Y. J. (2011). Temporal and spatial distribution of blastomycosis cases among humans and dogs in Illinois (2001–2007). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(3), 335–343. <https://doi.org/10.2460/javma.239.3.335>.

759. Higgs, T. M., Smith, A., Cleverly, L. M., & Neave, F. K. (1967). *Corynebacterium ulcerans* infections in a dairy herd. *The Veterinary record*, 81(2), 34–35. <https://doi.org/10.1136/vr.81.2.34>.

760. Hilbink, F., Penrose, M., Kovacova, E., & Kazar, J. (1993). Q fever is absent from New Zealand. *International journal of epidemiology*, 22(5), 945–949. <https://doi.org/10.1093/ije/22.5.945>.

761.Hinckley L. S. (1985). Incidence of Streptococcus zooepidemicus Mastitis. *Journal of food protection*, 48(9), 751–753. <https://doi.org/10.4315/0362-028X-48.9.751>.

762.Hines, M. E., 2nd, Kreeger, J. M., & Herron, A. J. (1995). Mycobacterial infections of animals: pathology and pathogenesis. *Laboratory animal science*, 45(4), 334–351.

763.Hinjoy, S., Hantrakun, V., Kongyu, S., Kaewrakmuk, J., Wangrangsimakul, T., Jitsuronk, S., Saengchun, W., Bhengsri, S., Akarachotpong, T., Thamthitiwat, S., Sangwichian, O., Anunnatsiri, S., Sermswan, R. W., Lertmemongkolchai, G., Tharinjaroen, C. S., Preechasuth, K., Udpaun, R., Chuensombut, P., Waranyasirikul, N., Anudit, C., ... Limmathurotsakul, D. (2018). Melioidosis in Thailand: Present and Future. *Tropical medicine and infectious disease*, 3(2), 38. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020038>.

764.Hinnebusch, B. J., Jarrett, C. O., Callison, J. A., Gardner, D., Buchanan, S. K., & Plano, G. V. (2011). Role of the Yersinia pestis Ail protein in preventing a protective polymorphonuclear leukocyte response during bubonic plague. *Infection and immunity*, 79(12), 4984–4989. <https://doi.org/10.1128/IAI.05307-11>.

765.Hinnebusch, B. J., Rudolph, A. E., Cherepanov, P., Dixon, J. E., Schwan, T. G., & Forsberg, A. (2002). Role of Yersinia murine toxin in survival of Yersinia pestis in the midgut of the flea vector. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5568), 733–735. <https://doi.org/10.1126/science.1069972>.

766.Hird, D. W., & Genigeorgis, C. (1990). Listeriosis in food animals: clinical signs and livestock as a potential source of direct nonfoodborne infection for man. In: *Foodborne Listeriosis*. Elsevier, 31–39.

767.Histoplasmosis (2023) <https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/histoplasmosis?ruleredirectid=742>.

768.Ho, D. K., Riva, R., Skurnik, M., & Meri, S. (2012). The Yersinia pseudotuberculosis outer membrane protein Ail recruits the human complement regulatory protein factor H. *Journal of immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 189(7), 3593–3599. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201145>.

769.Ho, J., Hussain, S., & Sparagano, O. (2021). Did the COVID-19 Pandemic Spark a Public Interest in Pet Adoption?. *Frontiers in veterinary science*, 8, 647308. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.647308>.

770.Hoch, M., Wieser, A., Löscher, T., Margos, G., Pürner, F., Zühl, J., Seilmaier, M., Balzer, L., Guggemos, W., Rack-Hoch, A., von Both, U., Hauptvogel, K., Schönberger, K., Hautmann, W., Sing, A., & Fingerle, V. (2015). Louse-borne relapsing fever (Borrelia recurrentis) diagnosed in 15 refugees from

northeast Africa: epidemiology and preventive control measures, Bavaria, Germany, July to October 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 20(42), 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.42.30046. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.42.30046>.

771.Hoch, M., Wieser, A., Löscher, T., Margos, G., Pürner, F., Zühl, J., Seilmaier, M., Balzer, L., Guggemos, W., Rack-Hoch, A., von Both, U., Hauptvogel, K., Schönberger, K., Hautmann, W., Sing, A., & Fingerle, V. (2015). Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis*) diagnosed in 15 refugees from northeast Africa: epidemiology and preventive control measures, Bavaria, Germany, July to October 2015. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 20(42), 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.42.30046. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2015.20.42.30046>.

772.Hoe, N. P., & Goguen, J. D. (1993). Temperature sensing in *Yersinia pestis*: translation of the LcrF activator protein is thermally regulated. *Journal of bacteriology*, 175(24), 7901–7909. <https://doi.org/10.1128/jb.175.24.7901-7909.1993>.

773.Hoelzer, K., Moreno Switt, A. I., & Wiedmann, M. (2011). Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis. *Veterinary research*, 42(1), 34. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-42-34>.

774.Hoenigl, M., Seidel, D., Carvalho, A., Rudramurthy, S. M., Arastehfar, A., Gangneux, J. P., Nasir, N., Bonifaz, A., Araiza, J., Klimko, N., Serris, A., Lagrou, K., Meis, J. F., Cornely, O. A., Perfect, J. R., White, P. L., Chakrabarti, A., & ECMM and ISHAM collaborators (2022). The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet. Microbe*, 3(7), e543–e552. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8).

775.Hoffmaster, A. R., Hill, K. K., Gee, J. E., Marston, C. K., De, B. K., Popovic, T., Sue, D., Wilkins, P. P., Avashia, S. B., Drumgoole, R., Helma, C. H., Ticknor, L. O., Okinaka, R. T., & Jackson, P. J. (2006). Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B. anthracis* virulence genes. *Journal of clinical microbiology*, 44(9), 3352–3360. <https://doi.org/10.1128/JCM.00561-06>.

776.Hofreuter D. (2014). Defining the metabolic requirements for the growth and colonization capacity of *Campylobacter jejuni*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 137. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00137>.

777.Hogerwerf, L., De Gier, B., Baan, B., & Van Der Hoek, W. (2017). *Chlamydia psittaci* (psittacosis) as a cause of community-acquired pneumonia: a

786. Horefti E. The Importance of the One Health Concept in Combating Zoonoses. *Pathogens*. 2023 Jul 26;12(8): 977. doi: 10.3390/pathogens12080977. PMID: 37623937; PMCID: PMC10460008.

787. Horiguchi Y. (2012). Swine atrophic rhinitis caused by *Pasteurella multocida* toxin and *Bordetella pertussis* toxin. *Current topics in microbiology and immunology*, 361, 113–129. https://doi.org/10.1007/82_2012_206.

788. Hoskins, I. C., Thomas, L. H., & Lax, A. J. (1997). Nasal infection with *Pasteurella multocida* causes proliferation of bladder epithelium in gnotobiotic pigs. *The Veterinary record*, 140(1), 22. <https://doi.org/10.1136/vr.140.1.22>.

789. Hotez, P. J., Alvarado, M., Basáñez, M. G., Bolliger, I., Bourne, R., Boussinesq, M., Brooker, S. J., Brown, A. S., Buckle, G., Budke, C. M., Carabin, H., Coffeng, L. E., Fèvre, E. M., Fürst, T., Halasa, Y. A., Jasrasaria, R., Johns, N. E., Keiser, J., King, C. H., Lozano, R., ... Naghavi, M. (2014). The global burden of disease study 2014: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(7), e2865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865>.

790. Hotez, P.J., Woc-Colburn, L., & Bottazzi, M.E. (2014). Neglected tropical diseases in Central America and Panama: review of their prevalence, populations at risk and impact on regional development. *International journal for parasitology*, 44(9), 597–603. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2014.04.001>.

791. Houf, K., Devriese, L. A., Haesebrouck, F., Vandenberg, O., Butzler, J. P., van Hoof, J., & Vandamme, P. (2004). Antimicrobial susceptibility patterns of *Arcobacter butzleri* and *Arcobacter cryaerophilus* strains isolated from humans and broilers. *Microbial drug resistance (Larchmont, N.Y.)*, 10(3), 243–247. <https://doi.org/10.1089/mdr.2004.10.243>.

792. Houhamdi, L., Fournier, P. E., Fang, R., Lepidi, H., & Raoult, D. (2002). An experimental model of human body louse infection with *Rickettsia prowazekii*. *The Journal of infectious diseases*, 186(11), 1639–1646. <https://doi.org/10.1086/345373>.

793. Hovette, P., Aubron, C., Perrier-Gros-Claude, J. D., Schieman, R., N'Dir, M. C., & Camara, P. (2001). Intérêt du Quantitative Buffy Coat (QBC) dans la co-infection borréliose-paludisme [Value of Quantitative Buffy Coat (QBC) in borreliasis-malaria co-infection]. *Medecine tropicale : revue du Corps de sante colonial*, 61(2), 196–197.

794. Howard, A., & Fergie, J. (2018). Murine Typhus in South Texas Children: An 18-year Review. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(11), 1071–1076. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001954>.

795.Howden, B. P., Giulieri, S. G., Wong Fok Lung, T., Baines, S. L., Sharkey, L. K., Lee, J. Y. H., Hachani, A., Monk, I. R., & Stinear, T. P. (2023). *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation. *Nature reviews. Microbiology*, 21(6), 380–395. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00852-y>.

796.Hozáková, L., Rožnovský, L., & Janout, V. (2017). Nemoc z kočičího škrábnutí – opomíjená zoonóza [Cat scratch disease - a neglected zoonosis]. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie : casopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske společnosti J.E. Purkyne*, 66(2), 99–104.

797.Hristovski, K. D., Pacemska-Atanasova, T., Olson, L. W., Markovski, J., & Mitev, T. (2016). Potential health implications of water resources depletion and sewage discharges in the Republic of Macedonia. *Journal of water and health*, 14(4), 682–691. <https://doi.org/10.2166/wh.2016.274>.

798. Hsieh, Y. H., de Arazoza, H., & Lounes, R. (2013). Temporal trends and regional variability of 2001-2002 multiwave DENV-3 epidemic in Havana City: did Hurricane Michelle contribute to its severity?. *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 18(7), 830–838. <https://doi.org/10.1111/tmi.12105>.

799.Hsieh, Y. H., Simpson, S., Kerdahi, K., & Sulaiman, I. M. (2018). A Comparative Evaluation Study of Growth Conditions for Culturing the Isolates of *Campylobacter* spp. *Current microbiology*, 75(1), 71–78. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1351-6>.

800.Hsu, J. F., Tsai, M. H., Lin, L. C., Chu, S. M., Lai, M. Y., Huang, H. R., Chiang, M. C., Yang, P. H., & Lu, J. J. (2021). Genomic Characterization of Serotype III/ST-17 Group B *Streptococcus* Strains with Antimicrobial Resistance Using Whole Genome Sequencing. *Biomedicines*, 9(10), 1477. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9101477>.

801.Hsuan, S. L., Liao, C. M., Huang, C., Winton, J. R., Chen, Z. W., Lee, W. C., Liao, J. W., Chen, T. H., Chiou, C. J., Yeh, K. S., & Chien, M. S. (2009). Efficacy of a novel *Pasteurella multocida* vaccine against progressive atrophic rhinitis of swine. *Vaccine*, 27(22), 2923–2929. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.005>.

802.Hsueh, P. R., Teng, L. J., Yang, P. C., Wang, S. K., Chang, S. C., Ho, S. W., Hsieh, W. C., & Luh, K. T. (1997). Bacteremia caused by *Arcobacter cryaerophilus* 1B. *Journal of clinical microbiology*, 35(2), 489–491. <https://doi.org/10.1128/jcm.35.2.489-491.1997>.

803.<https://www.cdc.gov/brucellosis/pdf/brucellosi-referenceguide.pdf>. Accessed 20 Mar 2018.

804.https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/immunization/vpd_surveillance/vpd-surveillance-standards-publication/who-surveillancevaccinepreventable-04-diphtheria-r2.pdf. [cited 2025 Mar 09].

805.<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345271/WER9637-445-454-eng-fre.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (2020)

806.<https://www.cdc.gov/leptospirosis/pets/prevention/index.html>

807.<https://www.cdc.gov/leptospirosis/symptoms/index.html>

808.<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/anthrax.pdf>.

809.https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_tuberculosis.pdf

810.https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/brucellosis_marine.pdf

811.<https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2019/10/gtfcc-ending-cholera-a-global-roadmap-to-2030.pdf>

812.<https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2024/04/public-health-surveillance-for-cholera-guidance-document-2024.pdf>, 115 p.

813.<https://www.semanticscholar.org/paper/Plague-manual--epidemiology%2C-distribution%2C-and-Dennis-Gage/7541f5ff427b62f7314e9ae3ccf0962e424ef32f>

814.https://www.who.int/health-topics/plague#tab=tab_1

815.[https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.05.11_\(2018\)_GLANDERS.pdf](https://www.woah.org/fileadmin/Home/fr/Health_standards/tahm/3.05.11_(2018)_GLANDERS.pdf)

816.<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infectionsdiseases/anthrax#prevent>.

817.Hu, M., Wang, N., Pan, Z. H., Lu, C. P., & Liu, Y. J. (2012). Identity and virulence properties of *Aeromonas* isolates from diseased fish, healthy controls and water environment in China. *Letters in applied microbiology*, 55(3), 224–233. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2012.03281.x>.

818.Hu, S., Gu, F., Chen, M., Wang, C., Li, J., Yang, J., Wang, G., Zhou, Z., & Yang, Y. (2020). A novel method for identifying and distinguishing *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* by surface-enhanced Raman scattering using positively charged silver nanoparticles. *Scientific reports*, 10(1), 12480. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68978-0>.

819.Huang, S. W., Chan, J. P., Shia, W. Y., Shyu, C. L., Tung, K. C., & Wang, C. Y. (2013). The utilization of a commercial soil nucleic acid extraction kit and PCR for the detection of *Clostridium tetanus* and *Clostridium chauvoei* on farms

- after flooding in Taiwan. *The Journal of veterinary medical science*, 75(4), 489–495. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0271>.
- 820.Huang, X. Z., & Lindler, L. E. (2004). The pH 6 antigen is an antiphagocytic factor produced by *Yersinia pestis* independent of *Yersinia* outer proteins and capsule antigen. *Infection and immunity*, 72(12), 7212–7219. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.12.7212-7219.2004>.
- 821.Huber, L., Giguère, S., Slovis, N. M., Carter, C. N., Barr, B. S., Cohen, N. D., Elam, J., Erol, E., Locke, S. J., Phillips, E. D., & Smith, J. L. (2018). Emergence of Resistance to Macrolides and Rifampin in Clinical Isolates of *Rhodococcus equi* from Foals in Central Kentucky, 1995 to 2017. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(1), e01714-18. <https://doi.org/10.1128/AAC.01714-18>.
- 822.Hubert, A.A., & Baker, H.J. (1963). The persistence of foci *leptotrombidium akamushi* along a transect in Malaya (Acarina: Trombiculidae). *American journal of hygiene*, 78, 143–149. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120333>.
- 823.Hugh-Jones M. (1999). 1996–1997 Global Anthrax Report. *Journal of applied microbiology*, 87(2): 189–191. doi: 10.1046/j.1365-2672.1999.00867.x.
- 824.Hulin, V., Oger, S., Vorimore, F., Aaziz, R., de Barbeyrac, B., Berruchon, J., Sachse, K., & Laroucau, K. (2015). Host preference and zoonotic potential of *Chlamydia psittaci* and *C. gallinacea* in poultry. *Pathogens and disease*, 73(1), 1–11. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv005>.
- 825.Hull, N. C., & Schumaker, B. A. (2018). Comparisons of brucellosis between human and veterinary medicine. *Infection ecology & epidemiology*, 8(1), 1500846. <https://doi.org/10.1080/20008686.2018.1500846>.
- 826.Hung, D. T., & Mekalanos, J. J. (2005). Bile acids induce cholera toxin expression in *Vibrio cholerae* in a ToxT-independent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(8), 3028–3033. <https://doi.org/10.1073/pnas.0409559102>.
- 827.Hurd-Kundeti, G., Sondermeyer Cooksey, G. L., Jain, S., & Vugia, D. J. (2020). Valley Fever (Coccidioidomycosis) Awareness – California, 2016–2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(42), 1512–1516. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6942a2>.
- 828.Husu J. R. (1990). Epidemiological studies on the occurrence of *Listeria monocytogenes* in the feces of dairy cattle. *Zentralblatt fur Veterinarmedizin. Reihe B. Journal of veterinary medicine. Series B*, 37(4), 276–282. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1990.tb01059.x>

829.Hutnik, Cindy M. L. B.SC. (Hon.), Ph.D., M.D.; Nicolle, David A. M.B., ch.B., F.R.C.S.C., F.R.C.S.E, F.R.c.Ophth; Munoz, David G. M.D., F.R.C.P.C. (1997) A Fatal Masquerader. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 17(4): 257-261. doi:10.1097/00041327-199712000-00009.

830.Hytönen, J., Khawaja, T., Grönroos, J. O., Jalava, A., Meri, S., & Oksi, J. (2017). Louse-borne relapsing fever in Finland in two asylum seekers from Somalia. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 125(1), 59–62. <https://doi.org/10.1111/apm.12635>.

831.Ibrahim, N. K., Al-Bar, A., Kordey, M., & Al-Fakeeh, A. (2009). Knowledge, attitudes, and practices relating to Dengue fever among females in Jeddah high schools. *Journal of infection and public health*, 2(1), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2009.01.004>.

832.Ichikawa, K., Gakumazawa, M., Inaba, A., Shiga, K., Takeshita, S., Mori, M., & Kikuchi, N. (2010). Acute encephalopathy of *Bacillus cereus* mimicking Reye syndrome. *Brain & development*, 32(8), 688–690. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.004>.

833.Ignacio, A., Fernandes, M. R., Rodrigues, V. A., Groppo, F. C., Cardoso, A. L., Avila-Campos, M. J., & Nakano, V. (2016). Correlation between body mass index and faecal microbiota from children. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 22(3), 258.e1–258.e2588. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.10.031>.

834.Ijaz, U. Z., Sivaloganathan, L., McKenna, A., Richmond, A., Kelly, C., Linton, M., Stratakos, A. C., Lavery, U., Elmi, A., Wren, B. W., Dorrell, N., Corcionivoschi, N., & Gundogdu, O. (2018). Comprehensive Longitudinal Microbiome Analysis of the Chicken Cecum Reveals a Shift From Competitive to Environmental Drivers and a Window of Opportunity for *Campylobacter*. *Frontiers in microbiology*, 9, 2452. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02452>.

835.Ingelbeen, B., Hendrickx, D., Miwanda, B., van der Sande, M. A. B., Mossoko, M., Vochten, H., Riems, B., Nyakio, J. P., Vanlerberghe, V., Lunguya, O., Jacobs, J., Boelaert, M., Kebela, B. I., Bompangue, D., & Muyembe, J. J. (2019). Recurrent Cholera Outbreaks, Democratic Republic of the Congo, 2008–2017. *Emerging infectious diseases*, 25(5), 856–864. <https://doi.org/10.3201/eid2505.181141>.

836.Inglesby, T. V., O'Toole, T., Henderson, D. A., Bartlett, J. G., Ascher, M. S., Eitzen, E., Friedlander, A. M., Gerberding, J., Hauer, J., Hughes, J., McDade, J., Osterholm, M. T., Parker, G., Perl, T. M., Russell, P. K., Tonat, K., & Working Group on Civilian Biodefense (2002). Anthrax as a biological weapon, 2002:

- updated recommendations for management. *JAMA*, 287(17), 2236–2252. <https://doi.org/10.1001/jama.287.17.2236>.
- 837.Ingresa-Capaccioni, S., Jiménez-Trigos, E., Marco-Jiménez, F., Catalá, P., Vega, S., & Marin, C. (2016). *Campylobacter* epidemiology from breeders to their progeny in Eastern Spain. *Poultry science*, 95(3), 676–683. <https://doi.org/10.3382/ps/pev338>.
- 838.Invasive pulmonary aspergillosis <https://web.archive.org/web/20200726101344/https://www.aspergillus.org.uk/content/invasive-pulmonary-aspergillosis-4>, access 12.03.25.
- 839.Isberg, R. R., & Leong, J. M. (1990). Multiple beta 1 chain integrins are receptors for invasins, a protein that promotes bacterial penetration into mammalian cells. *Cell*, 60(5), 861–871. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90099-z](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90099-z).
- 840.Isenring, E., Fehr, J., Gültekin, N., & Schlagenhauf, P. (2018). Infectious disease profiles of Syrian and Eritrean migrants presenting in Europe: A systematic review. *Travel medicine and infectious disease*, 25, 65–76. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.04.014>.
- 841.Ismail, N., Bloch, K. C., & McBride, J. W. (2010). Human ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clinics in laboratory medicine*, 30(1), 261–292. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2009.10.004>.
- 842.ISO (2005). Microbiology of food and animal feeding stuffs – Horizontal method for the detection and enumeration of *Listeria monocytogenes* – Part 1: Detection method. International Standard ISO 11290-1, Amendment 1, Geneva, Switzerland.
- 843.Issenhuth-Jeanjean, S., Roggentin, P., Mikoleit, M., Guibourdenche, M., de Pinna, E., Nair, S., Fields, P. I., & Weill, F. X. (2014). Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. *Research in microbiology*, 165(7), 526–530. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2014.07.004>.
- 844.Iurato, S., & Quaranta, A. (1999). Malleus-handle fracture: historical review and three new cases. *The American journal of otology*, 20(1), 19–25.
- 845.Izquierdo-Rodríguez, E., Fernández-Álvarez, Á., Martín-Carrilo, N., Feliu, C., Marchand, B., Quilichini, Y., & Foronda, P. (2019). Rodents as Reservoirs of the Zoonotic Pathogens *Coxiella burnetii* and *Toxoplasma gondii* in Corsica (France). *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 19(12), 879–883. <https://doi.org/10.1089/vbz.2019.2485>.

846.Jacobs, J. M., Stine, C. B., Baya, A. M., & Kent, M. L. (2009). A review of mycobacteriosis in marine fish. *Journal of fish diseases*, 32(2), 119–130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2008.01016.x>.

847.Jain, M., Kumar, A., Polavarapu, R., Gupta, S., Aseri, G. K., Sharma, D., & Sohal, J. S. (2021). Development of rELISA using novel markers for the diagnosis of paratuberculosis. *Journal of immunological methods*, 497, 113105. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113105>

848.Jalava, K., Hakkinen, M., Valkonen, M., Nakari, U. M., Palo, T., Hallanvu, S., Ollgren, J., Siitonen, A., & Nuorti, J. P. (2006). An outbreak of gastrointestinal illness and erythema nodosum from grated carrots contaminated with *Yersinia pseudotuberculosis*. *The Journal of infectious diseases*, 194(9), 1209–1216. <https://doi.org/10.1086/508191>.

849.Jalava, K., Hallanvu, S., Nakari, U. M., Ruutu, P., Kela, E., Heinäsmäki, T., Siitonen, A., & Nuorti, J. P. (2004). Multiple outbreaks of *Yersinia pseudotuberculosis* infections in Finland. *Journal of clinical microbiology*, 42(6), 2789–2791. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.6.2789-2791.2004>.

850.Janda J. M. (2002) *Aeromonas* and *Plesiomonas*. In: Max S, editor. *Molecular Medical Microbiology*. Academic, London., pp. 1237–1270.

851.Janda, J. M., & Abbott, S. L. (2010). The genus *Aeromonas*: taxonomy, pathogenicity, and infection. *Clinical microbiology reviews*, 23(1), 35–73. <https://doi.org/10.1128/CMR.00039-09>.

852.Jang, Y. S., Kim, D. H., Bae, D., Kim, S. H., Kim, H., Moon, J. S., Song, K. Y., Chon, J. W., & Seo, K. H. (2020). Prevalence, toxin-typing, and antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* from retail meats in Seoul, Korea. *Anaerobe*, 64, 102235. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2020.102235>.

853.Jazi, S., Mokhtari, A., Kahrizsangi, A.E. (2020) Molecular detection of *Chlamydia psittaci* and *Chlamydia felis* in human keratoconjunctivitis cases. *Bulg. J. Vet. Med.* 23, 130. doi: 10.15547/bjvm.2124.

854.Jellison W. L. (1972). Tularemia: Dr. Edward Francis and his first 23 isolates of *Francisella tularensis*. *Bulletin of the history of medicine*, 46(5), 477–485.

855.Jenks, J. D., & Hoenigl, M. (2018). Treatment of Aspergillosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 4(3), 98. <https://doi.org/10.3390/jof4030098>.

856.Jenks, J. D., Nam, H. H., & Hoenigl, M. (2021). Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*, 64(9), 1002–1014. <https://doi.org/10.1111/myc.13274>.

857.Jensen, W.I., Price, J.I. (1987) The global importance of type C botulism in wild birds // In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C. Thomas, Springfield, IL., 33–54.

858.Jeong, W., Keighley, C., Wolfe, R., Lee, W. L., Slavin, M. A., Kong, D. C. M., & Chen, S. C. (2019). The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 25(1), 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>.

859.Jernigan, D. B., Raghunathan, P. L., Bell, B. P., Brechner, R., Bresnitz, E. A., Butler, J. C., Cetron, M., Cohen, M., Doyle, T., Fischer, M., Greene, C., Griffith, K. S., Guarner, J., Hadler, J. L., Hayslett, J. A., Meyer, R., Petersen, L. R., Phillips, M., Pinner, R., Popovic, T., ... National Anthrax Epidemiologic Investigation Team (2002). Investigation of bioterrorism-related anthrax, United States, 2001: epidemiologic findings. *Emerging infectious diseases*, 8(10), 1019–1028. <https://doi.org/10.3201/eid0810.020353>.

860.Jessberger, N., Dietrich, R., Granum, P. E., & Märklbauer, E. (2020). The *Bacillus cereus* Food Infection as Multifactorial Process. *Toxins*, 12(11), 701. <https://doi.org/10.3390/toxins12110701>.

861.Ji, L., Chen, Z., Li, F., Hu, Q., Xu, L., Duan, X., Wu, H., Xu, S., Chen, Q., Wu, S., Qiu, S., Lu, H., Jiang, M., Cai, R., Qiu, Y., Li, Y., & Shi, X. (2023). Epidemiological and genomic analyses of human isolates of *Streptococcus suis* between 2005 and 2021 in Shenzhen, China. *Frontiers in microbiology*, 14, 1118056. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118056>.

862.Jiang, Y., Dukik, K., Muñoz, J.F., Sigler, L., Schwartz, I.S., Govender, N.P., Kenyon, C., Feng, P., van den Ende, B.G., Stielow, J.B., Stchigel, A.M., Lu, H., de Hoog, S. (2018) Phylogeny, ecology and taxonomy of systemic pathogens and their relatives in *Ajellomycetaceae* (*Onygenales*): *Blastomyces*, *Emergomyces*, *Emmonsia*, *Emmonsiiellopsis*. *Fungal Divers*, 90: 245–291. doi: 10.1007/s13225-018-0403-y.

863.Johannessen, G. S., Garofolo, G., Di Serafino, G., Koláčková, I., Karpíšková, R., Wiczorek, K., Osek, J., Christensen, J., Torp, M., & Hoorfar, J. (2020). Campylobacter in chicken - Critical parameters for international, multicentre evaluation of air sampling and detection methods. *Food microbiology*, 90, 103455. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2020.103455>.

864.Johansen, M. V., Welburn, S. C., Dorny, P., & Brattig, N. W. (2017). Control of neglected zoonotic diseases. *Acta tropica*, 165, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.11.036>.

865.Johansson, A., Celli, J., Conlan, W., Elkins, K. L., Forsman, M., Keim, P. S., Larsson, P., Manoil, C., Nano, F. E., Petersen, J. M., & Sjöstedt, A. (2010). Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 60(Pt 8), 1717–1718. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.022830-0>.

866.Johansson, A., Lärkeryd, A., Widerström, M., Mörtberg, S., Myrtännäs, K., Ohrman, C., Birdsell, D., Keim, P., Wagner, D. M., Forsman, M., & Larsson, P. (2014). An outbreak of respiratory tularemia caused by diverse clones of *Francisella tularensis*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 59(11), 1546–1553. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu621>.

867.Johnson, F. W., Matheson, B. A., Williams, H., Laing, A. G., Jandial, V., Davidson-Lamb, R., Halliday, G. J., Hobson, D., Wong, S. Y., & Hadley, K. M. (1985). Abortion due to infection with *Chlamydia psittaci* in a sheep farmer's wife. *British medical journal (Clinical research ed.)*, 290(6468), 592–594. <https://doi.org/10.1136/bmj.290.6468.592>.

868.Johnson, L., Gaab, E. M., Sanchez, J., Bui, P. Q., Nobile, C. J., Hoyer, K. K., Peterson, M. W., & Ojcius, D. M. (2014). Valley fever: danger lurking in a dust cloud. *Microbes and infection*, 16(8), 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.06.011>.

869.Johnson, R., Kernerman, S. M., Sawtelle, B. G., Rastogi, S. C., Nielsen, H. S., & Ampel, N. M. (2012). A reformulated spherule-derived coccidioidin (Spherusol) to detect delayed-type hypersensitivity in coccidioidomycosis. *Mycopathologia*, 174(5–6), 353–358. <https://doi.org/10.1007/s11046-012-9555-6>.

870.Jones, J. L., Lüdeke, C. H., Bowers, J. C., Garrett, N., Fischer, M., Parsons, M. B., Bopp, C. A., & DePaola, A. (2012). Biochemical, serological, and virulence characterization of clinical and oyster *Vibrio parahaemolyticus* isolates. *Journal of clinical microbiology*, 50(7), 2343–2352. <https://doi.org/10.1128/JCM.00196-12>.

871.Jones, M. K., & Oliver, J. D. (2009). *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis. *Infection and immunity*, 77(5), 1723–1733. <https://doi.org/10.1128/IAI.01046-08>.

872.Jones, N., Bohnsack, J. F., Takahashi, S., Oliver, K. A., Chan, M. S., Kunst, F., Glaser, P., Rusniok, C., Crook, D. W., Harding, R. M., Bisharat, N., & Spratt, B. G. (2003). Multilocus sequence typing system for group B streptococcus. *Journal of clinical microbiology*, 41(6), 2530–2536. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.6.2530-2536.2003>.

873.Joshua, G. W. P., Karlyshev, A. V., Smith, M. P., Isherwood, K. E., Titball, R. W., & Wren, B. W. (2003). A *Caenorhabditis elegans* model of *Yersinia* infection: biofilm formation on a biotic surface. *Microbiology (Reading, England)*, 149(11), 3221–3229. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26475-0>.

874.Joshua, G. W., Atkinson, S., Goldstone, R. J., Patrick, H. L., Stabler, R. A., Purves, J., Cámara, M., Williams, P., & Wren, B. W. (2015). Genome-wide evaluation of the interplay between *Caenorhabditis elegans* and *Yersinia pseudotuberculosis* during in vivo biofilm formation. *Infection and immunity*, 83(1), 17–27. <https://doi.org/10.1128/IAI.00110-14>.

875.Jost, B. H., Post, K. W., Songer, J. G., & Billington, S. J. (2002). Isolation of *Arcanobacterium pyogenes* from the porcine gastric mucosa. *Veterinary research communications*, 26(6), 419–425. <https://doi.org/10.1023/a:1020572223059>.

876.Jude, B. A., Martinez, R. M., Skorupski, K., & Taylor, R. K. (2009). Levels of the secreted *Vibrio cholerae* attachment factor GbpA are modulated by quorum-sensing-induced proteolysis. *Journal of bacteriology*, 191(22), 6911–6917. <https://doi.org/10.1128/JB.00747-09>.

877.Jung, S., & Kim, M. S. (2023). Fungal Endophthalmitis in a Case of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis Treated with 0.02% Intravitreal Liposomal Amphotericin B Injection: A Case Report. *Korean journal of ophthalmology : KJO*, 37(5), 434–436. <https://doi.org/10.3341/kjo.2023.0069>.

878.Jurado-Martos, F., Cardoso-Toset, F., Tarradas, C., Galán-Relaño, Á., Sánchez-Carvajal, J. M., Ruedas-Torres, I., Vera-Salmoral, E., Larenas-Muñoz, F., Carrasco, L., Gómez-Laguna, J., Lorenzo, B. H., & Luque, I. (2023). Evaluation of the diagnostic accuracy of the serological test for paratuberculosis in cattle according to tuberculosis status. *The Veterinary record*, 193(9), e3313. <https://doi.org/10.1002/vetr.3313>.

879.Juste, R. A., & Perez, V. (2011). Control of paratuberculosis in sheep and goats. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 27(1), 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.020>

880.Kaasch, A. J., Dinter, J., Goeser, T., Plum, G., & Seifert, H. (2012). *Yersinia pseudotuberculosis* bloodstream infection and septic arthritis: case report and review of the literature. *Infection*, 40(2), 185–190. <https://doi.org/10.1007/s15010-011-0160-2>.

881.Kadariya, J., Smith, T. C., & Thapaliya, D. (2014). *Staphylococcus aureus* and staphylococcal food-borne disease: an ongoing challenge in public health. *BioMed research international*, 2014, 827965. <https://doi.org/10.1155/2014/827965>.

- 882.Kalamas A. G. (2004). Anthrax. *Anesthesiology clinics of North America*, 22(3), 533–540. <https://doi.org/10.1016/j.atc.2004.05.009>.
- 883.Kamal, S.M., Rashid, A.K., Bakar, M.A., & Ahad, M.A. (2011). Anthrax: an update. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 1(6): 496–501. doi: 10.1016/S2221-1691(11)60109-3.
- 884.Kantardjiev, T., Ivanov, I., Velinov, T., Padeshki, P., Popov, B., Nenova, R., & Mincheff, M. (2006). Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997–2005. *Emerging infectious diseases*, 12(4), 678–680. <https://doi.org/10.3201/eid1204.050709>.
- 885.Kao, C. Y., Sheu, B. S., & Wu, J. J. (2016). Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical journal*, 39(1), 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.06.002>.
- 886.Kaper, J. B., Nataro, J. P., & Mobley, H. L. (2004). Pathogenic Escherichia coli. *Nature reviews. Microbiology*, 2(2), 123–140. <https://doi.org/10.1038/nrmicro818>.
- 887.Kaplan, M., Zhu, Y., Kus, J. V., McTaggart, L., Chaturvedi, V., & Chaturvedi, S. (2021). Development of a Duplex Real-Time PCR Assay for the Differentiation of Blastomyces dermatitidis and Blastomyces gilchristii and a Retrospective Analysis of Culture and Primary Specimens from Blastomycosis Cases from New York (2005 to 2019). *Journal of clinical microbiology*, 59(3), e02078-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02078-20>.
- 888.Karpoff, S. P., & Antonoff, N. I. (1936). The Spread of Tularemia through Water, as a New Factor in Its Epidemiology. *Journal of bacteriology*, 32(3), 243–258. <https://doi.org/10.1128/jb.32.3.243-258.1936>.
- 889.Kast R. E. (2007). Some fibrocystic breast change may be caused by sexually transmitted H. pylori during oral nipple contact: supporting literature and case report of resolution after gut H. pylori eradication treatment. *Medical hypotheses*, 68(5), 1041–1046. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.050>.
- 890.Katharios-Lanwermyer, S., Holty, J. E., Person, M., Sejvar, J., Haberling, D., Tubbs, H., Meaney-Delman, D., Pillai, S. K., Hupert, N., Bower, W. A., & Hendricks, K. (2016). Identifying Meningitis During an Anthrax Mass Casualty Incident: Systematic Review of Systemic Anthrax Since 1880. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(12), 1537–1545. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw184>.
- 891.Kauffman, C. A., & Miceli, M. H. (2015). Histoplasmosis and Blastomycosis in Solid Organ Transplant Recipients. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 1(2), 94–106. <https://doi.org/10.3390/jof1020094>.

- 892.Kauffman, R. C., Bhuiyan, T. R., Nakajima, R., Mayo-Smith, L. M., Rashu, R., Hoq, M. R., Chowdhury, F., Khan, A. I., Rahman, A., Bhaumik, S. K., Harris, L., O'Neal, J. T., Trost, J. F., Alam, N. H., Jasinskas, A., Dotsey, E., Kelly, M., Charles, R. C., Xu, P., Kováč, P., ... Harris, J. B. (2016). Single-Cell Analysis of the Plasmablast Response to *Vibrio cholerae* Demonstrates Expansion of Cross-Reactive Memory B Cells. *mBio*, 7(6), e02021-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.02021-16>.
- 893.Kaur, H., Ghosh, A., Rudramurthy, S. M., & Chakrabarti, A. (2018). Gastrointestinal mucormycosis in apparently immunocompetent hosts-A review. *Mycoses*, 61(12), 898–908. <https://doi.org/10.1111/myc.12798>.
- 894.Kaur, J., & Debnath, J. (2015). Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 16(8), 461–472. <https://doi.org/10.1038/nrm4024>.
- 895.Kausrud, K. L., Begon, M., Ari, T. B., Viljugrein, H., Esper, J., Büntgen, U., Leirs, H., Junge, C., Yang, B., Yang, M., Xu, L., & Stenseth, N. C. (2010). Modeling the epidemiological history of plague in Central Asia: palaeoclimatic forcing on a disease system over the past millennium. *BMC biology*, 8, 112. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-8-112>.
- 896.Keely, S. P., Fischer, J. M., Cushion, M. T., & Stringer, J. R. (2004). Phylogenetic identification of *Pneumocystis murina* sp. nov., a new species in laboratory mice. *Microbiology (Reading, England)*, 150(Pt 5), 1153–1165. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26921-0>.
- 897.Kegel, B., Behrendorf-Nicol, H. A., Bonifas, U., Silberbach, K., Klimek, J., Krämer, B., & Weisser, K. (2007). An in vitro assay for detection of tetanus neurotoxin activity: using antibodies for recognizing the proteolytically generated cleavage product. *Toxicology in vitro : an international journal published in association with BIBRA*, 21(8), 1641–1649. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.06.015>.
- 898.Keim, P. S., & Wagner, D. M. (2009). Humans and evolutionary and ecological forces shaped the phylogeography of recently emerged diseases. *Nature reviews. Microbiology*, 7(11), 813–821. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2219>.
- 899.Kelly, D. J., Fuerst, P. A., Ching, W. M., & Richards, A. L. (2009). Scrub typhus: the geographic distribution of phenotypic and genotypic variants of *Orientia tsutsugamushi*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48 Suppl 3, S203–S230. <https://doi.org/10.1086/596576>.

900.Kelly, P. J., Meads, N., Theobald, A., Fournier, P. E., & Raoult, D. (2004). *Rickettsia felis*, *Bartonella henselae*, and *B. clarridgeiae*, New Zealand. *Emerging infectious diseases*, 10(5), 967–968. <https://doi.org/10.3201/eid1005.030986>.

901.Kerdsin A. (2022). Human *Streptococcus suis* Infections in Thailand: Epidemiology, Clinical Features, Genotypes, and Susceptibility. *Tropical medicine and infectious disease*, 7(11), 359. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed7110359>.

902.Kernif, T., Leulmi, H., Socolovschi, C., Berenger, J. M., Lepidi, H., Bitam, I., Rolain, J. M., Raoult, D., & Parola, P. (2014). Acquisition and excretion of *Bartonella quintana* by the cat flea, *Ctenocephalides felis felis*. *Molecular ecology*, 23(5), 1204–1212. <https://doi.org/10.1111/mec.12663>.

903.Kers, J. G., Velkers, F. C., Fischer, E. A. J., Hermes, G. D. A., Stegeman, J. A., & Smidt, H. (2018). Host and Environmental Factors Affecting the Intestinal Microbiota in Chickens. *Frontiers in microbiology*, 9, 235. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00235>.

904.Keyel, P. A., Heid, M. E., & Salter, R. D. (2011). Macrophage responses to bacterial toxins: a balance between activation and suppression. *Immunologic research*, 50(2–3), 118–123. <https://doi.org/10.1007/s12026-011-8212-3>.

905.Khan, M. Z., & Zahoor, M. (2018). An Overview of Brucellosis in Cattle and Humans, and its Serological and Molecular Diagnosis in Control Strategies. *Tropical medicine and infectious disease*, 3(2), 65. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3020065>.

906.Khan, R., Takahashi, E., Nakura, H., Ansaruzzaman, M., Banik, S., Ramamurthy, T., & Okamoto, K. (2008). Toxin production by *Aeromonas sobria* in natural environments: river water vs. seawater. *Acta medica Okayama*, 62(6), 363–371. <https://doi.org/10.18926/AMO/30947>.

907.Khan, S., Moore, R. J., Stanley, D., & Chousalkar, K. K. (2020). The Gut Microbiota of Laying Hens and Its Manipulation with Prebiotics and Probiotics To Enhance Gut Health and Food Safety. *Applied and environmental microbiology*, 86(13), e00600-20. <https://doi.org/10.1128/AEM.00600-20>.

908.Khawari, A. A., Myers, J. W., Ferguson, D. A., Jr, & Moorman, J. P. (2005). Sepsis and meningitis due to *Capnocytophaga cynodegmi* after splenectomy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(11), 1709–1710. <https://doi.org/10.1086/430178>.

909.Khedmat, H., Karbasi-Afshar, R., Agah, S., & Taheri, S. (2013). *Helicobacter pylori* Infection in the general population: A Middle Eastern perspective. *Caspian journal of internal medicine*, 4(4), 745–753.

910.Khurana, S. K., Sehrawat, A., Tiwari, R., Prasad, M., Gulati, B., Shabbir, M. Z., Chhabra, R., Karthik, K., Patel, S. K., Pathak, M., Iqbal Yattoo, M., Gupta, V. K., Dhama, K., Sah, R., & Chaicumpa, W. (2021). Bovine brucellosis – a comprehensive review. *The veterinary quarterly*, 41(1), 61–88. <https://doi.org/10.1080/01652176.2020.1868616>.

911.Kianmehr, Z., Kaboudanian Ardestani, S., Soleimanjahi, H., Fotouhi, F., Alamian, S., & Ahmadian, S. (2015). Comparison of Biological and Immunological Characterization of Lipopolysaccharides From *Brucella abortus* RB51 and S19. *Jundishapur journal of microbiology*, 8(11), e24853. <https://doi.org/10.5812/jjm.24853>.

912.Kieckens, E., Van den Broeck, L., Van Gils, M., Morré, S., & Vanrompay, D. (2018). Co-Occurrence of *Chlamydia suis* DNA and *Chlamydia suis*-Specific Antibodies in the Human Eye. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(12), 677–682. <https://doi.org/10.1089/vbz.2017.2256>.

913.Kiehlbauch, J. A., Brenner, D. J., Nicholson, M. A., Baker, C. N., Patton, C. M., Steigerwalt, A. G., & Wachsmuth, I. K. (1991). *Campylobacter butzleri* sp. nov. isolated from humans and animals with diarrheal illness. *Journal of clinical microbiology*, 29(2), 376–385. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.376-385.1991>.

914.Kiessig, S. T., Hentschel, C., Jahn, S., Mehl, M., Starke, R., & Porstmann, T. (1991). A solid-phase enzyme immunoassay for the detection of tetanus toxin using human and murine monoclonal antibodies. *Journal of basic microbiology*, 31(2), 135–140. <https://doi.org/10.1002/jobm.3620310212>.

915.Kietsiri, P., Muangnapoh, C., Lurchachaiwong, W., Lertsethtakarn, P., Bodhidatta, L., Suthienkul, O., Waters, N. C., Demons, S. T., & Vesely, B. A. (2021). Characterization of *Arcobacter* spp. Isolated from human diarrheal, non-diarrheal and food samples in Thailand. *PloS one*, 16(2), e0246598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246598>.

916. Kilbourne E. D. (2006). Influenza pandemics of the 20th century. *Emerging infectious diseases*, 12(1), 9–14. <https://doi.org/10.3201/eid1201.051254>.

917.Kim, E. J., Lee, C. H., Nair, G. B., & Kim, D. W. (2015). Whole-genome sequence comparisons reveal the evolution of *Vibrio cholerae* O1. *Trends in microbiology*, 23(8), 479–489. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.03.010>.

918.Kingombe, C. I., D'Aoust, J. Y., Huys, G., Hofmann, L., Rao, M., & Kwan, J. (2010). Multiplex PCR method for detection of three *Aeromonas* enterotoxin genes. *Applied and environmental microbiology*, 76(2), 425–433. <https://doi.org/10.1128/AEM.01357-09>.

- 919.Kingry, L. C., & Petersen, J. M. (2014). Comparative review of *Francisella tularensis* and *Francisella novicida*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 4, 35. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00035>.
- 920.Kirkland, K. B., Marcom, P. K., Sexton, D. J., Dumler, J. S., & Walker, D. H. (1993). Rocky Mountain spotted fever complicated by gangrene: report of six cases and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 16(5), 629–634. <https://doi.org/10.1093/clind/16.5.629>.
- 921.Kirkland, T. N., Stevens, D. A., Hung, C. Y., Beyhan, S., Taylor, J. W., Shubitz, L. F., Duttke, S. H., Heidari, A., Johnson, R. H., Deresinski, S. C., Lauer, A., & Fierer, J. (2022). *Coccidioides* Species: A Review of Basic Research: 2022. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 8(8), 859. <https://doi.org/10.3390/jof8080859>.
- 922.Kirn, T. J., Jude, B. A., & Taylor, R. K. (2005). A colonization factor links *Vibrio cholerae* environmental survival and human infection. *Nature*, 438(7069), 863–866. <https://doi.org/10.1038/nature04249>.
- 923.Kirn, T. J., Lafferty, M. J., Sandoe, C. M., & Taylor, R. K. (2000). Delineation of pilin domains required for bacterial association into microcolonies and intestinal colonization by *Vibrio cholerae*. *Molecular microbiology*, 35(4), 896–910. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2000.01764.x>.
- 924.Kisiela, D. I., Chattopadhyay, S., Libby, S. J., Karlinsey, J. E., Fang, F. C., Tchesnokova, V., Kramer, J. J., Beskhlebnaya, V., Samadpour, M., Grzymajlo, K., Ugorski, M., Lankau, E. W., Mackie, R. I., Clegg, S., & Sokurenko, E. V. (2012). Evolution of *Salmonella enterica* virulence via point mutations in the fimbrial adhesin. *PLoS pathogens*, 8(6), e1002733. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002733>.
- 925.Kiu, R., & Hall, L. J. (2018). An update on the human and animal enteric pathogen *Clostridium perfringens*. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 141. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0144-8>.
- 926.Klein, B. S., Vergeront, J. M., DiSalvo, A. F., Kaufman, L., & Davis, J. P. (1987). Two outbreaks of blastomycosis along rivers in Wisconsin. Isolation of *Blastomyces dermatitidis* from riverbank soil and evidence of its transmission along waterways. *The American review of respiratory disease*, 136(6), 1333–1338. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.6.1333>.
- 927.Klein, N. C., & Cunha, B. A. (1997). *Pasteurella multocida* pneumonia. *Seminars in respiratory infections*, 12(1), 54–56.

928.Klietmann, W.F., & Ruoff, K.L. (2001). Bioterrorism: implications for the clinical microbiologist. *Clinical microbiology reviews*, 14(2): 364–381. doi: 10.1128/CMR.14.2.364-381.2001.

929.Kneipp, C., Malik, R., Mor, S. M., & Wiethoelter, A. K. (2019). Commentary: Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 10, 1859. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01859>.

930.Knittler, M. R., & Sachse, K. (2015). Chlamydia psittaci: update on an underestimated zoonotic agent. *Pathogens and disease*, 73(1), 1–15. <https://doi.org/10.1093/femspd/ftu007>.

931.Ko, A. I., Goarant, C., & Picardeau, M. (2009). Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen. *Nature reviews. Microbiology*, 7(10), 736–747. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2208>.

932.Koe, S. L., Tan, K. T., & Tan, T. C. (2014). Leptospirosis in pregnancy with pathological fetal cardiotocography changes. *Singapore medical journal*, 55(2), e20–e24. <https://doi.org/10.11622/smedj.2013194>.

933.Koehler, J. E., Sanchez, M. A., Tye, S., Garrido-Rowland, C. S., Chen, F. M., Maurer, T., Cooper, J. L., Olson, J. G., Reingold, A. L., Hadley, W. K., Regnery, R. R., & Tappero, J. W. (2003). Prevalence of Bartonella infection among human immunodeficiency virus-infected patients with fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37(4), 559–566. <https://doi.org/10.1086/375586>.

934.Koesling, J., Aebischer, T., Falch, C., Schüle, R., & Dehio, C. (2001). Cutting edge: antibody-mediated cessation of hemotropic infection by the intraerythrocytic mouse pathogen Bartonella grahamii. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 167(1), 11–14. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.1.11>.

935.Ko, J., & Splitter, G. A. (2003). Molecular host-pathogen interaction in brucellosis: current understanding and future approaches to vaccine development for mice and humans. *Clinical microbiology reviews*, 16(1), 65–78. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.65-78.2003>.

936.Kolodziejek, A. M., Hovde, C. J., Bohach, G. A., & Minnich, S. A. (2021). Deletion of Yersinia pestis ail Causes Temperature-Sensitive Pleiotropic Effects, Including Cell Lysis, That Are Suppressed by Carbon Source, Cations, or Loss of Phospholipase A Activity. *Journal of bacteriology*, 203(21), e0036121. <https://doi.org/10.1128/JB.00361-21>.

937.Kolton, C. B., Podnecky, N. L., Shadomy, S. V., Gee, J. E., & Hoffmaster, A. R. (2017). Bacillus anthracis gamma phage lysis among soil bacteria: an

update on test specificity. *BMC research notes*, 10(1), 598. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2919-8>.

938.Kondruweit, M., Weyand, M., Mahmoud, F. O., Geissdörfer, W., Schoerner, C., Ropers, D., Achenbach, S., & Strecker, T. (2007). Fulminant endocarditis caused by *Streptobacillus moniliformis* in a young man. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 134(6), 1579–1580. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2007.08.010>.

939.Kontoyiannis, D. P., Yang, H., Song, J., Kelkar, S. S., Yang, X., Azie, N., Harrington, R., Fan, A., Lee, E., & Spalding, J. R. (2016). Prevalence, clinical and economic burden of mucormycosis-related hospitalizations in the United States: a retrospective study. *BMC infectious diseases*, 16(1), 730. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2023-z>.

940.Kopita, J. M., Handshoe, D., Kussin, P. S., & Kelemen, M. (1993). Cat germs! Pleuropulmonary pasteurella infection in an old man. *North Carolina medical journal*, 54(7), 308–311.

941.Kore, P.U, Kolhe, R.P, Deshpande, P.D, Bhong, C.D, Jadhav, S.N, Nagargoje, A.B, Jagtap, U.V, Dhandore, C.V, Tumlam, U.M, Pawar, P.D, Khasnis, M.W. (2014) Prevalence of antimicrobial-resistant *Aeromonas* in chicken and fish washings. *Afr. J. Microbiol. Res.*, 8(27): 2609–2615.

942.Koriazova, L. K., & Montal, M. (2003). Translocation of botulinum neurotoxin light chain protease through the heavy chain channel. *Nature structural biology*, 10(1), 13–18. <https://doi.org/10.1038/nsb879>.

943.Korniienko, L. Ie., Busol, V. O., Nedosiakov, V. V., Kucheriavenko, O. O., Kucheriavenko, O. O., & Korniienko, L.M. (2009) Khronichni infektsiini khvoroby tvaryn [Chronic infectious diseases of animals]. Bila Tserkva, 291. (in Ukrainian).

944.Korniienko, L.Y., Nedosiakov, V.V., Busol, V.O., Korniienko, L.M., Ushkalov, V.O., Holovko, A.M. (2009). Saprnozni infektsiini khvoroby tvaryn: Za red. L.Ie. Korniiienka, V.O. Busola. [Sapronous infectious diseases of animals]. Bila Tserkva, 300 s. (in Ukrainian).

945.Korniienko, L.Y., Pyskun, A.V., Ukhovskyi, V.V., Karpulenko, M.S., Moroz, O.A., Pyskun, O.O., Tsarenko, T.M., Aliekseieva, G.B. (2021) Retrospective analysis of the control and prevention of tuberculosis among cattle in Ukraine in the period 1994–2020. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(2): 301–306. <https://doi.org/10.15421/022140>.

946.Korniienko, L. Y., Ukhovskyi, V. V., Moroz, O. A., Chechet, O. M., Aliekseieva, G. B., Tsarenko, T. M., Karpulenko, M. S., Nenych, N. P., & Radzykhovskyi, M. L. (2023). Current epizootological and epidemiological

aspects of brucellosis in Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 14 (1), 77–85. doi:10.15421/022312.

947.Korniienko, L.Y., Ukhovskiy, V.V., Moroz, O.A., Chechet, O.M., Haidei, O.S., Tsarenko, T.M., Bondarenko, T.M., Karpulenko, M.S., Nenysh, N.P.(2022). Epizootological and epidemiological situation of anthrax in Ukraine in the context of mandatory specific prevention in susceptible animals. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(4), 346–353. <https://doi.org/10.15421/022245>.

948.Korotkov, K. V., Sandkvist, M., & Hol, W. G. (2012). The type II secretion system: biogenesis, molecular architecture and mechanism. *Nature reviews. Microbiology*, 10(5), 336–351. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2762>.

949.Köse, Ş., Serin Senger, S., Akkoçlu, G., Kuzucu, L., Ulu, Y., Ersan, G., & Oğuz, F. (2014). Clinical manifestations, complications, and treatment of brucellosis: evaluation of 72 cases. *Turkish journal of medical sciences*, 44(2), 220–223. <https://doi.org/10.3906/sag-1112-34>

950.Kovacs, A., Frederick, T., Church, J., Eller, A., Oxtoby, M., & Mascola, L. (1991). CD4 T-lymphocyte counts and *Pneumocystis carinii* pneumonia in pediatric HIV infection. *JAMA*, 265(13), 1698–1703.

951.Kovacs, J. A., & Masur, H. (2009). Evolving health effects of *Pneumocystis*: one hundred years of progress in diagnosis and treatment. *JAMA*, 301(24), 2578–2585. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.880>.

952.Krauss, H., Weber, A., Appel, M. et al. (2003). *Zoonoses: Infectious Diseases Transmissible from Animals to Humans*, 456. Washington, DC: ASM Press.

953.Krismer, B., Weidenmaier, C., Zipperer, A., & Peschel, A. (2017). The commensal lifestyle of *Staphylococcus aureus* and its interactions with the nasal microbiota. *Nature reviews. Microbiology*, 15(11), 675–687. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.104>.

954.Kubatzky K. F. (2022). *Pasteurella multocida* toxin – lessons learned from a mitogenic toxin. *Frontiers in immunology*, 13, 1058905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1058905>.

955.Kugeler, K. J., Schwartz, A. M., Delorey, M. J., Mead, P. S., & Hinckley, A. F. (2021). Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerging infectious diseases*, 27(2), 616–619. <https://doi.org/10.3201/eid2702.202731>.

956.Kularatne, S. A., & Gawarammana, I. B. (2009). Validity of the Weil-Felix test in the diagnosis of acute rickettsial infections in Sri Lanka. *Transactions of*

- the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 103(4), 423–424. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.11.020>.
- 957.Kulikovsky, A.V. Khaptsev, Z.P., Makarov, D.A., Komarov, A.A. (2019) Food Microbiology: Emergent Zoonoses: A Textbook for Higher Educational Institutions., 2nd ed., ispr. Moscow: Yurayt Publishing House., 233.
- 958.Kuo, C. C., Huang, J. L., Shu, P. Y., Lee, P. L., Kelt, D. A., & Wang, H. C. (2012). Cascading effect of economic globalization on human risks of scrub typhus and tick-borne rickettsial diseases. *Ecological applications : a publication of the Ecological Society of America*, 22(6), 1803–1816. <https://doi.org/10.1890/12-0031.1>.
- 959.Kuo, C. H., Chen, Y. H., Goh, K. L., & Chang, L. L. (2014). Helicobacter pylori and Systemic Disease. *Gastroenterology research and practice*, 2014, 358494. <https://doi.org/10.1155/2014/358494>.
- 960.Kurtz, J. R., Goggins, J. A., & McLachlan, J. B. (2017). Salmonella infection: Interplay between the bacteria and host immune system. *Immunology letters*, 190, 42–50. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.07.006>.
- 961.Kusters, J. G., van Vliet, A. H., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clinical microbiology reviews*, 19(3), 449–490. <https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05>.
- 962.Kutzner, H., Kempf, W., Feit, J., Sanguenza, O. (2021). “2. Fungal infections” *Atlas of Clinical Dermatopathology: Infectious and Parasitic Dermatoses*. Hoboken: Wiley Blackwell. pp. 103–104. https://books.google.com.ua/books?id=M30REAAAQBAJ&pg=PA77&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
- 963.Kuznetsov, V.G., Timchenko, N.F. (2002) Growth and interaction in mixed cultures of pathogens of some sapronoses in the water environment at low temperature. *Epidemiology of infectious diseases*, 1: 32–36
- 964.Kweon, S. S., Choi, J. S., Lim, H. S., Kim, J. R., Kim, K. Y., Ryu, S. Y., Lee, S. D., Im, H. K., & Kwon, J. W. (2009). A community-based case-control study of behavioral factors associated with scrub typhus during the autumn epidemic season in South Korea. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 80(3), 442–446.
- 965.Kwon-Chung, K. J., Fraser, J. A., Doering, T. L., Wang, Z., Janbon, G., Idnurm, A., & Bahn, Y. S. (2014). Cryptococcus neoformans and Cryptococcus gattii, the etiologic agents of cryptococcosis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(7), a019760. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a019760>.

966.Kwon-Chung, K.J., Boekhout, T., Fell, J.W., and Diaz, M. (2002). Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurians* and *C. bacillisporus* (Basidiomycota, Hymenomycetes, Tremellomycetidae). *Taxon*, 51 (4): 804–806. <https://doi.org/10.2307/1555045>.

967.La Scola, B., & Raoult, D. (1999). Culture of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* from human samples: a 5-year experience (1993 to 1998). *Journal of clinical microbiology*, 37(6), 1899–1905. <https://doi.org/10.1128/JCM.37.6.1899-1905.1999>.

968.Laboratory biosafety manual, 3rd edition (2004)
<https://www.who.int/publications/i/item/9241546506>.

969.Lacz, N. L., Schwartz, R. A., & Kapila, R. (2006). Rocky Mountain spotted fever. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 20(4), 411–417. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01489.x>.

970.Lai, C. H., Lin, Y. S., Wang, C. M., Chang, P. C., & Shia, W. Y. (2023). A Novel 16S rRNA PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism Assay to Accurately Distinguish Zoonotic *Capnocytophaga canimorsus* and *C. cynodegmi*. *Microbiology spectrum*, 11(3), e0291622. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02916-22>.

971.Lai, S., Chen, Q., & Li, Z. (2021). Human Brucellosis: An Ongoing Global Health Challenge. *China CDC weekly*, 3(6), 120–123. <https://doi.org/10.46234/ccdcw2021.031>.

972.Lai, S., Zhou, H., Xiong, W., Gilbert, M., Huang, Z., Yu, J., Yin, W., Wang, L., Chen, Q., Li, Y., Mu, D., Zeng, L., Ren, X., Geng, M., Zhang, Z., Cui, B., Li, T., Wang, D., Li, Z., Wardrop, N. A., & Yu, H. (2017). Changing Epidemiology of Human Brucellosis, China, 1955–2014. *Emerging infectious diseases*, 23(2), 184–194. <https://doi.org/10.3201/eid2302.151710>.

973.Lalli, G., & Schiavo, G. (2002). Analysis of retrograde transport in motor neurons reveals common endocytic carriers for tetanus toxin and neurotrophin receptor p75NTR. *The Journal of cell biology*, 156(2), 233–239. <https://doi.org/10.1083/jcb.200106142>.

974.Lalli, G., Bohnert, S., Deinhardt, K., Verastegui, C., & Schiavo, G. (2003). The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends in microbiology*, 11(9), 431–437. [https://doi.org/10.1016/s0966-842x\(03\)00210-5](https://doi.org/10.1016/s0966-842x(03)00210-5).

975.Lamas, A., Miranda, J. M., Regal, P., Vázquez, B., Franco, C. M., & Cepeda, A. (2018). A comprehensive review of non-enterica subspecies of *Salmonella enterica*. *Microbiological research*, 206, 60–73. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.09.010>.

- 976.Lamps, L. W., Madhusudhan, K. T., Havens, J. M., Greenson, J. K., Bronner, M. P., Chiles, M. C., Dean, P. J., & Scott, M. A. (2003). Pathogenic *Yersinia* DNA is detected in bowel and mesenteric lymph nodes from patients with Crohn's disease. *The American journal of surgical pathology*, 27(2), 220–227. <https://doi.org/10.1097/00000478-200302000-00011>.
- 977.Lan, Z., Bastos, M., & Menzies, D. (2016). Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review. *The European respiratory journal*, 48(5), 1500–1503. <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2016>.
- 978.Lancefield, R. C., & Hare, R. (1935). The serological differentiation of pathogenic and non-pathogenic strains of hemolytic streptococci from parturient woman. *The Journal of experimental medicine*, 61(3), 335–349. <https://doi.org/10.1084/jem.61.3.335>.
- 979.Lang, G.H. (1990). Coxiellosis (Q fever) in animals. *Q Fever* 1: 23–48.
- 980.Lange, C., Böttger, E. C., Cambau, E., Griffith, D. E., Guglielmetti, L., van Ingen, J., Knight, S. L., Marras, T. K., Olivier, K. N., Santin, M., Stout, J. E., Tortoli, E., Wagner, D., Winthrop, K., Daley, C. L., & expert panel group for management recommendations in non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases (2022). Consensus management recommendations for less common non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(7), e178–e190. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00586-7).
- 981.Langham, R. F., Beneke, E. S., & Whitenack, D. L. (1977). Abortion in a mare due to coccidioidomycosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 170(2), 178–180.
- 982.Larssen, K. W., Afset, J. E., Heier, B. T., Krogh, T., Handeland, K., Vikøren, T., & Bergh, K. (2011). Outbreak of tularaemia in central Norway, January to March 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 16(13), 19828.
- 983.Larsson, C., & Bergström, S. (2008). A novel and simple method for laboratory diagnosis of relapsing Fever borreliosis. *The open microbiology journal*, 2, 10–12. <https://doi.org/10.2174/1874285800802010010>.
- 984.Larsson, C., Andersson, M., Guo, B. P., Nordstrand, A., Hagerstrand, I., Carlsson, S., & Bergstrom, S. (2006). Complications of pregnancy and transplacental transmission of relapsing-fever borreliosis. *The Journal of infectious diseases*, 194(10), 1367–1374. <https://doi.org/10.1086/508425>.
- 985.Larsson, C., Lundqvist, J., van Rooijen, N., & Bergström, S. (2009). A novel animal model of *Borrelia recurrentis* louse-borne relapsing fever borreliosis using immunodeficient mice. *PLoS neglected tropical diseases*, 3(9), e522. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000522>.

- 986.Larsson, P., Elfsmark, D., Svensson, K., Wikström, P., Forsman, M., Brettn, T., Keim, P., & Johansson, A. (2009). Molecular evolutionary consequences of niche restriction in *Francisella tularensis*, a facultative intracellular pathogen. *PLoS pathogens*, 5(6), e1000472. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000472>.
- 987.Lartigue, M. F., Monnet, X., Le Flèche, A., Grimont, P. A., Benet, J. J., Durrbach, A., Fabre, M., & Nordmann, P. (2005). *Corynebacterium ulcerans* in an immunocompromised patient with diphtheria and her dog. *Journal of clinical microbiology*, 43(2), 999–1001. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.2.999-1001.2005>.
- 988.Latgé, J. P., & Chamilos, G. (2019). *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clinical microbiology reviews*, 33(1), e00140-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00140-18>.
- 989.Lathem, W. W., Crosby, S. D., Miller, V. L., & Goldman, W. E. (2005). Progression of primary pneumonic plague: a mouse model of infection, pathology, and bacterial transcriptional activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(49), 17786–17791. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506840102>.
- 990.Lathem, W. W., Price, P. A., Miller, V. L., & Goldman, W. E. (2007). A plasminogen-activating protease specifically controls the development of primary pneumonic plague. *Science (New York, N.Y.)*, 315(5811), 509–513. <https://doi.org/10.1126/science.1137195>.
- 991.Lau, C., Smythe, L., & Weinstein, P. (2010). Leptospirosis: an emerging disease in travellers. *Travel medicine and infectious disease*, 8(1), 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2009.12.002>.
- 992.Lau, S. K., Sridhar, S., Ho, C. C., Chow, W. N., Lee, K. C., Lam, C. W., Yuen, K. Y., & Woo, P. C. (2015). Laboratory diagnosis of melioidosis: past, present and future. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*, 240(6), 742–751. <https://doi.org/10.1177/1535370215583801>.
- 993.Laukaitis-Yousey, H. J., & Macaluso, K. R. (2024). Cat Flea Coinfection with *Rickettsia felis* and *Rickettsia typhi*. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 24(4), 201–213. <https://doi.org/10.1089/vbz.2023.0122>.
- 994.Le Baut, G., O'Brien, C., Pavli, P., Roy, M., Seksik, P., Tréton, X., Nancey, S., Barnich, N., Bezault, M., Auzolle, C., Cazals-Hatem, D., Viala, J., Allez, M., REMIND GROUP, Hugot, J. P., & Dumay, A. (2018). Prevalence of *Yersinia* Species in the Ileum of Crohn's Disease Patients and Controls. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 8, 336. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00336>.
- 995.Le Bouquin, S., Lucas, C., Souillard, R., Le Maréchal, C., Petit, K., Kooh, P., Jourdan-Da Silva, N., Meurens, F., Guillier, L., & Mazuet, C. (2022). Human

and animal botulism surveillance in France from 2008 to 2019. *Frontiers in public health*, 10, 1003917. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1003917>.

996. Leadbetter, E. R., Holt, S. C., & Socransky, S. S. (1979). Capnocytophaga: new genus of gram-negative gliding bacteria. I. General characteristics, taxonomic considerations and significance. *Archives of microbiology*, 122(1), 9–16. <https://doi.org/10.1007/BF00408040>.

997. Leclerc, M. C., Haddad, N., Moreau, R., & Thorel, M. F. (2000). Molecular characterization of environmental mycobacterium strains by PCR-restriction fragment length polymorphism of hsp65 and by sequencing of hsp65, and of 16S and ITS1 rDNA. *Research in microbiology*, 151(8), 629–638. [https://doi.org/10.1016/s0923-2508\(00\)90129-3](https://doi.org/10.1016/s0923-2508(00)90129-3).

998. Lecuit M. (2020). *Listeria monocytogenes*, a model in infection biology. *Cellular microbiology*, 22(4), e13186. <https://doi.org/10.1111/cmi.13186>.

999. Lee, H. J., Hoel, S., Lunestad, B. T., Lerfall, J., & Jakobsen, A. N. (2021). *Aeromonas* spp. isolated from ready-to-eat seafood on the Norwegian market: prevalence, putative virulence factors and antimicrobial resistance. *Journal of applied microbiology*, 130(4), 1380–1393. <https://doi.org/10.1111/jam.14865>.

1000. Lee, H. W., Cho, P. Y., Moon, S. U., Na, B. K., Kang, Y. J., Sohn, Y., Youn, S. K., Hong, Y., & Kim, T. S. (2015). Current situation of scrub typhus in South Korea from 2001–2013. *Parasites & vectors*, 8, 238. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-0858-6>.

1001. Lee, J., Kang, H. E., & Woo, H. J. (2012). Protective immunity conferred by the C-terminal fragment of recombinant *Pasteurella multocida* toxin. *Clinical and vaccine immunology: CVI*, 19(9), 1526–1531. <https://doi.org/10.1128/CVI.00238-12>.

1002. Lee, K. H., Lee, J. Y., Roy, P. K., Mizan, M. F. R., Hossain, M. I., Park, S. H., & Ha, S. D. (2020). Viability of *Salmonella* Typhimurium biofilms on major food-contact surfaces and eggshell treated during 35 days with and without water storage at room temperature. *Poultry science*, 99(9), 4558–4565. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.05.055>.

1003. Legros, D., & Partners of the Global Task Force on Cholera Control (2018). Global Cholera Epidemiology: Opportunities to Reduce the Burden of Cholera by 2030. *The Journal of infectious diseases*, 218(suppl_3), S137–S140. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy486>.

1004. Leja, M., Axon, A., & Brenner, H. (2016). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 21 Suppl 1, 3–7. <https://doi.org/10.1111/hel.12332>.

1005. Lemarignier, M., & Pizarro-Cerdá, J. (2020). Autophagy and Intracellular Membrane Trafficking Subversion by Pathogenic *Yersinia* Species. *Biomolecules*, 10(12), 1637. <https://doi.org/10.3390/biom10121637>.
1006. Leonarski, F., Jasiński, M., & Trylska, J. (2019). Thermodynamics of the fourU RNA thermal switch derived from molecular dynamics simulations and spectroscopic techniques. *Biochimie*, 156, 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.09.005>.
1007. Lepe J. A. (2020). Current aspects of listeriosis. Aspectos actuales de la listeriosis. *Medicina clinica*, 154(11), 453–458. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.02.001>.
1008. Lerdthusnee, K., Khuntirat, B., Leepitakrat, W., Tanskul, P., Monkanna, T., Khlaimanee, N., Inlao, I., Kengluetcha, A., Mungviriya, S., Chandranoi, K., Krairojananan, P., Bodhidatta, D., Rodkwamthook, W., Phulsuksombati, D., Sangjun, N., Watcharapichat, P., Jones, J. W., & Coleman, R. E. (2003). Scrub typhus: vector competence of *Leptotrombidium chiangraiensis* chiggers and transmission efficacy and isolation of *Orientia tsutsugamushi*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 990, 25–35. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07333.x>.
1009. Lescot, M., Audic, S., Robert, C., Nguyen, T. T., Blanc, G., Cutler, S. J., Wincker, P., Couloux, A., Claverie, J. M., Raoult, D., & Drancourt, M. (2008). The genome of *Borrelia recurrentis*, the agent of deadly louse-borne relapsing fever, is a degraded subset of tick-borne *Borrelia duttonii*. *PLoS genetics*, 4(9), e1000185. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000185>.
1010. Letnic, M., Tamayo, B., Dickman, C.R. (2005) The responses of mammals to La Nina (El Nino Southern Oscillation)-associated rainfall, predation, and wildfire in central Australia. *Journal of Mammalogy*, 2005, 86(4): 689–703.
1011. Leu, S. B., Shulman, S. C., Steelman, C. K., Lamps, L. W., Bulut, O. P., Abramowsky, C. R., Gold, B. D., Szlam, S., Stockwell, C., Havens, J., Kolta, S., & Shehata, B. M. (2013). Pathogenic *Yersinia* DNA in intestinal specimens of pediatric patients with Crohn's disease. *Fetal and pediatric pathology*, 32(5), 367–370. <https://doi.org/10.3109/15513815.2013.768744>.
1012. Leulmi, H., Bitam, I., Berenger, J. M., Lepidi, H., Rolain, J. M., Almeras, L., Raoult, D., & Parola, P. (2015). Competence of *Cimex lectularius* Bed Bugs for the Transmission of *Bartonella quintana*, the Agent of Trench Fever. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(5), e0003789. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003789>.

1013. Leung Y.L., Burr S.A. Botulinum Toxin. In: Wexler P., editor. *Encyclopedia of Toxicology*. 3rd ed. Academic Press; Oxford, UK: 2014. pp. 540–542.
1014. Levett P. N. (2001). Leptospirosis. *Clinical microbiology reviews*, 14(2), 296–326. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.2.296-326.2001>.
1015. Levett P.N. (2015). Systematics of leptospiraceae. *Current topics in microbiology and immunology*, 387, 11–20. https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_2.
1016. Levi, T., Kilpatrick, A. M., Mangel, M., & Wilmers, C. C. (2012). Deer, predators, and the emergence of Lyme disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(27), 10942–10947. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204536109>.
1017. Lhopital, S., Marly, J., Pardon, P., & Berche, P. (1993). Kinetics of antibody production against listeriolysin O in sheep with listeriosis. *Journal of clinical microbiology*, 31(6), 1537–1540. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.6.1537-1540.1993>
1018. Li, B., & Yang, R. (2008). Interaction between *Yersinia pestis* and the host immune system. *Infection and immunity*, 76(5), 1804–1811. <https://doi.org/10.1128/IAI.01517-07>.
1019. Li, L., Katani, R., Schilling, M., & Kapur, V. (2016). Molecular Epidemiology of *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis on Dairy Farms. *Annual review of animal biosciences*, 4, 155–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021815-111304>
1020. Li, R, Yin, J. (2020) Relationship between the soil element in eco-geographical landscape and the occurrence of plague. *Chinese Journal of Zoonoses*, 36(10): 876–880.
1021. Li, S., Ma, Q., Chen, H., Liu, Y., Yao, G., Tang, G., & Wang, D. (2020). Epidemiological Investigation and Etiological Analysis of a Cutaneous Anthrax Epidemic Caused by Butchering Sick Cattle in Guizhou, China. *Frontiers in public health*, 8: 65. doi: 10.3389/fpubh.2020.00065.
1022. Li, X., Xiao, T., Hu, P., Yan, K., Wu, J., Tu, X., Tang, Y., & Xia, H. (2022). Clinical, radiological and pathological characteristics of moderate to fulminant psittacosis pneumonia. *PloS one*, 17(7), e0270896. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270896>.
1023. Li, Y., Yin, W., Hugh-Jones, M., Wang, L., Mu, D., Ren, X., Zeng, L., Chen, Q., Li, W., Wei, J., Lai, S., Zhou, H., & Yu, H. (2017). Epidemiology of Human Anthrax in China, 1955-2014. *Emerging infectious diseases*, 23(1): 14–21. doi: 10.3201/eid2301.150947.

1024. Liang, J., Duan, R., Xia, S., Hao, Q., Yang, J., Xiao, Y., Qiu, H., Shi, G., Wang, S., Gu, W., Wang, C., Wang, M., Tian, K., Luo, L., Yang, M., Tian, H., Wang, J., Jing, H., & Wang, X. (2015). Ecology and geographic distribution of *Yersinia enterocolitica* among livestock and wildlife in China. *Veterinary microbiology*, 178(1–2), 125–131. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.05.006>.
1025. Liang, L., Juarez, S., Nga, T. V., Dunstan, S., Nakajima-Sasaki, R., Davies, D. H., McSorley, S., Baker, S., & Felgner, P. L. (2013). Immune profiling with a *Salmonella* Typhi antigen microarray identifies new diagnostic biomarkers of human typhoid. *Scientific reports*, 3, 1043. <https://doi.org/10.1038/srep01043>.
1026. Liang, M., Xu, J., Luo, Y., & Qu, J. (2024). Epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics, and treatment of mucormycosis: a review. *Annals of medicine*, 56(1), 2396570. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2396570>.
1027. Limmathurotsakul, D., Golding, N., Dance, D. A., Messina, J. P., Pigott, D. M., Moyes, C. L., Rolim, D. B., Bertherat, E., Day, N. P., Peacock, S. J., & Hay, S. I. (2016). Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis. *Nature microbiology*, 1, 15008. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2015.8>.
1028. Limmathurotsakul, D., Wongratanaheewin, S., Teerawattanasook, N., Wongsuvan, G., Chaisuksant, S., Chetchotisakd, P., Chaowagul, W., Day, N. P., & Peacock, S. J. (2010). Increasing incidence of human melioidosis in Northeast Thailand. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(6), 1113–1117. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.10-0038>.
1029. Lin, E., Moua, T., & Limper, A. H. (2017). Pulmonary mucormycosis: clinical features and outcomes. *Infection*, 45(4), 443–448. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-0991-6>.
1030. Lindhusen Lindhé, E., Hjertqvist, M., & Wahab, T. (2018). Outbreak of tularaemia connected to a contaminated well in the Västra Götaland region in Sweden. *Zoonoses and public health*, 65(1), 142–146. <https://doi.org/10.1111/zph.12382>.
1031. Lindler, L. E., & Tall, B. D. (1993). *Yersinia pestis* pH 6 antigen forms fimbriae and is induced by intracellular association with macrophages. *Molecular microbiology*, 8(2), 311–324. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1993.tb01575.x>.
1032. Lindler, L. E., Klempner, M. S., & Straley, S. C. (1990). *Yersinia pestis* pH 6 antigen: genetic, biochemical, and virulence characterization of a protein involved in the pathogenesis of bubonic plague. *Infection and immunity*, 58(8), 2569–2577. <https://doi.org/10.1128/iai.58.8.2569-2577.1990>.

1033. Lindström, M., & Korkeala, H. (2006). Laboratory diagnostics of botulism. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 298–314. <https://doi.org/10.1128/CMR.19.2.298-314.2006>.
1034. Lindström, M., Heikinheimo, A., Lahti, P., & Korkeala, H. (2011). Novel insights into the epidemiology of *Clostridium perfringens* type A food poisoning. *Food microbiology*, 28(2), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.03.020>.
1035. Lion, C., Escande, F., & Burdin, J. C. (1996). *Capnocytophaga canimorsus* infections in human: review of the literature and cases report. *European journal of epidemiology*, 12(5), 521–533. <https://doi.org/10.1007/BF00144007>.
1036. Liston J. (1990) Microbial hazards of seafood consumption toxins, bacteria and viruses are the principal causes of seafoodborne diseases. *Food Technol.*, 44:12., 58–62.
1037. Li, T., Tong, Z., Huang, M., Tang, L., Zhang, H., & Chen, C. (2017). *Brucella melitensis* M5-90Δbp26 as a potential live vaccine that allows for the distinction between natural infection and immunization. *Canadian journal of microbiology*, 63(8), 719–729. <https://doi.org/10.1139/cjm-2017-0179>.
1038. Liu, Y.P., Tan, J.A., Shen, E.L. (2000) The Atlas of Plague and Its Environment in the People's Republic of China (Science Press, Beijing).
1039. Lloyd GER (ed). (1983) Hippocratic Writings (Translated by Chadwick J. and Mann W.N.). London: Penguin Books, 95–98.
1040. Lloyd-Smith, J. O., Cross, P. C., Briggs, C. J., Daugherty, M., Getz, W. M., Latto, J., Sanchez, M. S., Smith, A. B., & Swei, A. (2005). Should we expect population thresholds for wildlife disease?. *Trends in ecology & evolution*, 20(9), 511–519. <https://doi.org/10.1016/j.tree.2005.07.004>.
1041. Longbottom, D., & Coulter, L. J. (2003). Animal chlamydioses and zoonotic implications. *Journal of comparative pathology*, 128(4), 217–244. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2002.0629>.
1042. Looi, L. M., & Chua, K. B. (2007). Lessons from the Nipah virus outbreak in Malaysia. *The Malaysian journal of pathology*, 29(2), 63–67.
1043. López-Robles, G., Córdova-Robles, F. N., Sandoval-Petris, E., & Montalvo-Corral, M. (2021). Leptospirosis at human-animal-environment interfaces in Latin-America: drivers, prevention, and control measures. *Biotecnia*, 23(3), 89–100. <https://biotecnia.unison.mx/index.php/biotecnia/article/view/1442/575>.

1044. Lorange, E. A., Race, B. L., Sebbane, F., & Hinnebusch, B. J. (2005). Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. *The Journal of infectious diseases*, 191(11), 1907–1912. <https://doi.org/10.1086/429931>.
1045. Lotfollahzadeh, S., Heydari, M., Mohebbi, M. R., & Hashemian, M. (2019). Tetanus outbreak in a sheep flock due to ear tagging. *Veterinary medicine and science*, 5(2), 146–150. <https://doi.org/10.1002/vms3.139>.
1046. Low, J. C., Davies, R. C., & Donachie, W. (1992). Purification of listeriolysin O and development of an immunoassay for diagnosis of listeric infections in sheep. *Journal of clinical microbiology*, 30(10), 2705–2708. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.10.2705-2708.1992>
1047. Lowden, P., Wallis, C., Gee, N., & Hilton, A. (2015). Investigating the prevalence of *Salmonella* in dogs within the Midlands region of the United Kingdom. *BMC veterinary research*, 11, 239. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0553-z>.
1048. Lowther, S. A., Medus, C., Scheftel, J., Leano, F., Jawahir, S., & Smith, K. (2011). Foodborne outbreak of *Salmonella* subspecies IV infections associated with contamination from bearded dragons. *Zoonoses and public health*, 58(8), 560–566. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2011.01403.x>.
1049. Lowy F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* infections. *The New England journal of medicine*, 339(8), 520–532. <https://doi.org/10.1056/NEJM199808203390806>.
1050. Luca-Harari, B., Ekelund, K., van der Linden, M., Staum-Kaltoft, M., Hammerum, A. M., & Jasir, A. (2008). Clinical and epidemiological aspects of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in Denmark during 2003 and 2004. *Journal of clinical microbiology*, 46(1), 79–86. <https://doi.org/10.1128/JCM.01626-07>.
1051. Luce-Fedrow, A., Mullins, K., Kostik, A. P., St John, H. K., Jiang, J., & Richards, A. L. (2015). Strategies for detecting rickettsiae and diagnosing rickettsial diseases. *Future microbiology*, 10(4), 537–564. <https://doi.org/10.2217/fmb.14.141>.
1052. Lucero, N. E., Ayala, S. M., Escobar, G. I., & Jacob, N. R. (2008). *Brucella* isolated in humans and animals in Latin America from 1968 to 2006. *Epidemiology and infection*, 136(4), 496–503. <https://doi.org/10.1017/S0950268807008795>.
1053. Ludwig, E., Reischl, U., Janik, D., & Hermanns, W. (2009). Granulomatous pneumonia caused by *Mycobacterium genavense* in a dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Veterinary pathology*, 46(5), 1000–1002. <https://doi.org/10.1354/vp.08-VP-0190-L-BC>.

1054. Lukaszewski, R. A., Kenny, D. J., Taylor, R., Rees, D. G., Hartley, M. G., & Oyston, P. C. (2005). Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: effects on host macrophages and neutrophils. *Infection and immunity*, 73(11), 7142–7150. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.11.7142-7150.2005>.
1055. Lukhnova, L.Yu., Izbanova, U.A., Sansyzbayev, Ye.B., Meka-Mechenko, T.V., & Suschikh, V.Yu. (2018). Review of epidemic, epizootic situation on splenic fever in Kazakhstan, neighbouring countries and beyond. *Medicine (Almaty)*, 6(192), 40–47 (in Russian). doi: 10.31082/1728-452X-2018-192-6-40-47.
1056. Luna, A., Moles, C., Gavalcón, R., Nava, V., Salazar, G. (2008) La leptospirosis canina y su problemática en México. *Rev. Salud. Anim.*, 30, 1–11. <http://scielo.sld.cu/pdf/rsa/v30n1/rsa01108.pdf>.
1057. Lundberg, B. E., Davidson, A. J., & Burman, W. J. (2000). Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. *AIDS (London, England)*, 14(16), 2559–2566. <https://doi.org/10.1097/00002030-200011100-00019>.
1058. Luque-Sastre, L., Arroyo, C., Fox, E. M., McMahon, B. J., Bai, L., Li, F., & Fanning, S. (2018). Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. *Microbiology spectrum*, 6(4), 10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017>
1059. Ma, C. J., Oh, G. J., Kang, G. U., Lee, J. M., Lee, D. U., Nam, H. S., Ryu, S. Y., & Lee, Y. H. (2017). Differences in agricultural activities related to incidence of scrub typhus between Korea and Japan. *Epidemiology and health*, 39, e2017051. <https://doi.org/10.4178/epih.e2017051>.
1060. Ma, L., Cissé, O. H., & Kovacs, J. A. (2018). A Molecular Window into the Biology and Epidemiology of *Pneumocystis* spp. *Clinical microbiology reviews*, 31(3), e00009-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00009-18>.
1061. Ma, L., Kutty, G., Jia, Q., Imamichi, H., Huang, L., Atzori, C., Beckers, P., Groner, G., Beard, C. B., & Kovacs, J. A. (2002). Analysis of variation in tandem repeats in the intron of the major surface glycoprotein expression site of the human form of *Pneumocystis carinii*. *The Journal of infectious diseases*, 186(11), 1647–1654. <https://doi.org/10.1086/345721>.
1062. Maas, M., Michel, A. L., & Rutten, V. P. (2013). Facts and dilemmas in diagnosis of tuberculosis in wildlife. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 36(3), 269–285. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2012.10.010>.

1063. Mac Arthur W. (1957). Historical notes on some epidemic diseases associated with jaundice. *British medical bulletin*, 13(2), 146–149. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bmb.a069593>.
1064. MacArthur, I., Anastasi, E., Alvarez, S., Scotti, M., & Vázquez-Boland, J. A. (2017). Comparative Genomics of *Rhodococcus equi* Virulence Plasmids Indicates Host-Driven Evolution of the *vap* Pathogenicity Island. *Genome biology and evolution*, 9(5), 1241–1247. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx057>.
1065. MacIntyre, D. L., Miyata, S. T., Kitaoka, M., & Pukatzki, S. (2010). The *Vibrio cholerae* type VI secretion system displays antimicrobial properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(45), 19520–19524. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012931107>.
1066. Mackie F.P. (1907). The part played by pediculus corporis in the transmission of relapsing fever. *British medical journal*, 2(2450), 1706–1709. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.2450.1706>.
1067. Madkour, M. M. (2001) Madkour's Brucellosis. New York: Springer Verlag, 204 p. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-642-59533-2>.
1068. Mader, N., Lührs, F., Langenbeck, M., & Herget-Rosenthal, S. (2020). *Capnocytophaga canimorsus* – a potent pathogen in immunocompetent humans – systematic review and retrospective observational study of case reports. *Infectious diseases (London, England)*, 52(2), 65–74. <https://doi.org/10.1080/23744235.2019.1687933>.
1069. Madhubashini, M., George, S., & Chandrasekaran, S. (2013). Streptobacillus moniliformis endocarditis: case report and review of literature. *Indian heart journal*, 65(4), 442–446. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2013.06.019>.
1070. Maggi, R. G., Duncan, A. W., & Breitschwerdt, E. B. (2005). Novel chemically modified liquid medium that will support the growth of seven bartonella species. *Journal of clinical microbiology*, 43(6), 2651–2655. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.6.2651-2655.2005>.
1071. Maggioli M. F. (2016). A bloody evidence: Is Mycobacterium bovis bacteraemia frequent in cattle?!. *Virulence*, 7(7), 748–750. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1213477>.
1072. Maguiña, C., & Gotuzzo, E. (2000). Bartonellosis. New and old. *Infectious disease clinics of North America*, 14(1), 1–vii. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70215-4](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70215-4).
1073. Mahalaxmi, I., Jayaramayya, K., Venkatesan, D., Subramaniam, M. D., Renu, K., Vijayakumar, P., Narayanasamy, A., Gopalakrishnan, A. V., Kumar, N. S., Sivaprakash, P., Sambasiva Rao, K. R. S., & Vellingiri, B. (2021).

- Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environmental research*, 201, 111643. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>.
1074. Mahmood, M., Ajmal, S., Abu Saleh, O. M., Bryson, A., Marcelin, J. R., & Wilson, J. W. (2018). Mycobacterium genavense infections in non-HIV immunocompromised hosts: a systematic review. *Infectious diseases (London, England)*, 50(5), 329–339. <https://doi.org/10.1080/23744235.2017.1404630>.
1075. Mahmoudi, A., Kryštufek, B., Sludsky, A., Schmid, B. V., DE Almeida, A. M. P., Lei, X., Ramasindrazana, B., Bertherat, E., Yeszhanov, A., Stenseth, N. C., & Mostafavi, E. (2021). Plague reservoir species throughout the world. *Integrative zoology*, 16(6), 820–833. <https://doi.org/10.1111/1749-4877.12511>.
1076. Maillard, J. C., Berthier, D., Chantal, I., Thevenon, S., Sidibé, I., Stachurski, F., Belemsaga, D., Razafindraïbé, H., & Elsen, J. M. (2003). Selection assisted by a BoLA-DR/DQ haplotype against susceptibility to bovine dermatophilosis. *Genetics, selection, evolution : GSE*, 35 Suppl 1(Suppl 1), S193–S200. <https://doi.org/10.1186/1297-9686-35-S1-S193>.
1077. Makarov, V.V., & Mahamat, N.Ya. (2019). Globalnaya epizootologiya sibirskoy yazvyi. Zabolevaemost cheloveka kak indikator epizooticheskogo neblagopoluchiya i faktoryi riska [Global epizootology of anthrax. Human morbidity as an indicator of epizootic distress and risk factors]. *Veterinariya segodnya [Veterinary medicine today]*, 1: 63–67 (in Russian). [doi:10.29326/2304-196X-2019-1-28-63-67](https://doi.org/10.29326/2304-196X-2019-1-28-63-67).
1078. Makurumidze, R., Gombe, N.T., Magure, T., & Tshimanga, M. (2021). Investigation of an anthrax outbreak in Makoni District, Zimbabwe. *BMC public health*, 21(1): 298. doi: 10.1186/s12889-021-10275-0.
1079. Mancini, F. R., Bella, A., Graziani, C., Marianelli, C., Mughini-Gras, L., Pasquali, P., Pompa, M. G., Rizzo, C., Rizzuto, E., & Busani, L. (2014). Trends of human brucellosis in Italy, 1998–2010. *Epidemiology and infection*, 142(6), 1188–1195. <https://doi.org/10.1017/S0950268813002227>.
1080. Manish, M., Verma, S., Kandari, D., Kulshreshtha, P., Singh, S., & Bhatnagar, R. (2020). Anthrax prevention through vaccine and post-exposure therapy. *Expert opinion on biological therapy*, 20(12): 1405–1425. doi: 10.1080/14712598.2020.1801626.
1081. Mannan, M., Khan, M., Rahman, M., Begum, F., Uddin, U. (2009) Isolation and identification of dermatophilus bacteria from the skin Lesions of cattle. *Bangladesh J. Vet. Med.* 7: 342–347. doi: 10.3329/bjvm.v7i2.6001.
1082. Maphanga, T. G., Birkhead, M., Muñoz, J. F., Allam, M., Zulu, T. G., Cuomo, C. A., Schwartz, I. S., Ismail, A., Naicker, S. D., Mpembe, R. S., Corcoran, C., de Hoog, S., Kenyon, C., Borman, A. M., Frean, J. A., & Govender,

N. P. (2020). Human Blastomycosis in South Africa Caused by *Blastomyces percursor* and *Blastomyces emzantsi* sp. nov., 1967 to 2014. *Journal of clinical microbiology*, 58(3), e01661-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.01661-19>.

1083. Marchino, M., Rizzo, F., Barzanti, P., Sparasci, O. A., Bottino, P., Vicari, N., Rigamonti, S., Braghin, S., Aaziz, R., Vorimore, F., Ru, G., Laroucau, K., & Mandola, M. L. (2022). Chlamydia Species and Related Risk Factors in Poultry in North-Western Italy: Possible Bird-to-Human Transmission for *C. gallinacea*. *International journal of environmental research and public health*, 19(4), 2174. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042174>.

1084. Markovych, I. H. (2020) Intehralne otsiniuvannia rushiinykh syl epidemichnoho protsesu ta udoskonalennia systemy yoho kontroliu: dysertatsiia doktora medychnykh nauk [An integral analysis of the destructive forces of the epidemic process and the improvement of the system of its control: dissertation of the Doctor of Medical Sciences]. Kyiv, 392 (in Ukrainian).

1085. Margos, G., Castillo-Ramirez, S., Cutler, S., Dessau, R. B., Eikeland, R., Estrada-Peña, A., Gofton, A., Graña-Miraglia, L., Hunfeld, K. P., Krause, A., Lienhard, R., Lindgren, P. E., Oskam, C., Rudolf, I., Schwartz, I., Sing, A., Stevenson, B., Wormser, G. P., & Fingerle, V. (2020). Rejection of the name *Borrelia* and all proposed species comb. nov. placed therein. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 70(5), 3577–3581. <https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004149>.

1086. Marié, J. L., Fournier, P. E., Rolain, J. M., Briolant, S., Davoust, B., & Raoult, D. (2006). Molecular detection of *Bartonella quintana*, *B. Elizabethae*, *B. Koehlerae*, *B. Doshiae*, *B. Taylorii*, and *Rickettsia felis* in rodent fleas collected in Kabul, Afghanistan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 74(3), 436–439.

1087. Marketon, M. M., DePaolo, R. W., DeBord, K. L., Jabri, B., & Schneewind, O. (2005). Plague bacteria target immune cells during infection. *Science* (New York, N.Y.), 309(5741), 1739–1741. <https://doi.org/10.1126/science.1114580>.

1088. Markman, D. W., Antolin, M. F., Bowen, R. A., Wheat, W. H., Woods, M., Gonzalez-Juarrero, M., & Jackson, M. (2018). *Yersinia pestis* Survival and Replication in Potential Ameba Reservoir. *Emerging infectious diseases*, 24(2), 294–302. <https://doi.org/10.3201/eid2402.171065>.

1089. Markovych, O., Tymchyk, V., & Kolesnikova, I. (2019). Leptospirosis in Zakarpattia Oblast (2005–2015). *Vector borne and zoonotic diseases* (Larchmont, N.Y.), 19(5), 333–340. <https://doi.org/10.1089/vbz.2018.2356>.

1090. Marosevic, D., Hörmansdorfer, S., Eberle, U., Rieder, G., Treis, B., Berger, A., Bischoff, H., Bengs, K., Konrad, R., Hautmann, W., Schönberger, K., Belting, A., Schlenk, G., Margos, G., Hoch, M., Pürner, F., Fingerle, V., Liebl, B., & Sing, A. (2018). Screening for infectious diseases among newly arrived asylum seekers, Bavaria, Germany, 2015. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(10), 17-00176. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.10.17-00176>.
1091. Marosevic, D., Margos, G., Wallich, R., Wieser, A., Sing, A., & Fingerle, V. (2017). First insights in the variability of *Borrelia recurrentis* genomes. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(9), e0005865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005865>.
1092. Marques, A. R., Strle, F., & Wormser, G. P. (2021). Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerging infectious diseases*, 27(8), 2017–2024. <https://doi.org/10.3201/eid2708.204763>.
1093. Marshall, B. J., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet (London, England)*, 1(8390), 1311–1315. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)91816-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)91816-6).
1094. Martinez-Urtaza, J., Simental, L., Velasco, D., DePaola, A., Ishibashi, M., Nakaguchi, Y., Nishibuchi, M., Carrera-Flores, D., Rey-Alvarez, C., & Pousa, A. (2005). Pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6, Europe. *Emerging infectious diseases*, 11(8), 1319–1320. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050322>.
1095. Masuyer, G., Conrad, J., & Stenmark, P. (2017). The structure of the tetanus toxin reveals pH-mediated domain dynamics. *EMBO reports*, 18(8), 1306–1317. <https://doi.org/10.15252/embr.201744198>.
1096. Matle, I., Mbatha, K. R., & Madoroba, E. (2020). A review of *Listeria monocytogenes* from meat and meat products: Epidemiology, virulence factors, antimicrobial resistance and diagnosis. *The Onderstepoort journal of veterinary research*, 87(1), e1–e20. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v87i1.1869>.
1097. Matono, T., Kutsuna, S., Koizumi, N., Fujiya, Y., Takeshita, N., Hayakawa, K., Kanagawa, S., Kato, Y., & Ohmagari, N. (2015). Imported Flood-Related Leptospirosis From Palau: Awareness of Risk Factors Leads to Early Treatment. *Journal of travel medicine*, 22(6), 422–424. <https://doi.org/10.1111/jtm.12241>.
1098. Matsuda, T., Okada, Y., Inagi, E., Tanabe, Y., Shimizu, Y., Nagashima, K., Sakurai, J., Nagahama, M., & Tanaka, S. (2007). Enteritis necroticans 'pigbel' in a Japanese diabetic adult. *Pathology international*, 57(9), 622–626. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2007.02149.x>.
1099. Matthias, M. A., Ricaldi, J. N., Cespedes, M., Diaz, M. M., Galloway, R. L., Saito, M., Steigerwalt, A. G., Patra, K. P., Ore, C. V., Gotuzzo, E., Gilman,

R. H., Levett, P. N., & Vinetz, J. M. (2008). Human leptospirosis caused by a new, antigenically unique *Leptospira* associated with a *Rattus* species reservoir in the Peruvian Amazon. *PLoS neglected tropical diseases*, 2(4), e213. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000213>.

1100. Mattoo, S., & Cherry, J. D. (2005). Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clinical microbiology reviews*, 18(2), 326–382. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.2.326-382.2005>.

1101. Matyas, B. T., Nieder, H. S., & Telford, S. R., 3rd (2007). Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1105, 351–377. <https://doi.org/10.1196/annals.1409.013>.

1102. Maurin M. (2020). *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 512090. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.512090>.

1103. Maurin, M., & Gyuranecz, M. (2016). Tularaemia: clinical aspects in Europe. *The Lancet. Infectious diseases*, 16(1), 113–124. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00355-2).

1104. Maurin, M., & Raoult, D. (1999). Q fever. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 518–553. <https://doi.org/10.1128/CMR.12.4.518>.

1105. Maurin, M., Pondérand, L., Hennebique, A., Pelloux, I., Boisset, S., & Caspar, Y. (2024). Tularemia treatment: experimental and clinical data. *Frontiers in microbiology*, 14, 1348323. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1348323>.

1106. Mavrouli, M., Mavroulis, S., Lekkas, E., & Tsakris, A. (2023). The Impact of Earthquakes on Public Health: A Narrative Review of Infectious Diseases in the Post-Disaster Period Aiming to Disaster Risk Reduction. *Microorganisms*, 11(2), 419. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020419>.

1107. Maxey, E.E. (1899). Some observations on the so-called spotted fever of Idaho. *Medical Sentinel*, 7: 433–438.

1108. Maziarz, E. K., & Perfect, J. R. (2016). Cryptococcosis. *Infectious disease clinics of North America*, 30(1), 179–206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>.

1109. Mazur-Melewska, K., Mania, A., Kemnitz, P., Figlerowicz, M., & Służewski, W. (2015). Cat-scratch disease: a wide spectrum of clinical pictures. *Postepy dermatologii i alergologii*, 32(3), 216–220. <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.44014>.

1110. McAloon, C. G., Whyte, P., More, S. J., Green, M. J., O'Grady, L., Garcia, A., & Doherty, M. L. (2016). The effect of paratuberculosis on milk yield-A systematic review and meta-analysis. *Journal of dairy science*, 99(2), 1449–1460. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10156>
1111. McBride, W. J., Hanson, J. P., Miller, R., & Wenck, D. (2007). Severe spotted fever group rickettsiosis, Australia. *Emerging infectious diseases*, 13(11), 1742–1744. <https://doi.org/10.3201/eid1311.070099>.
1112. McCaughey, C., Murray, L. J., McKenna, J. P., Menzies, F. D., McCullough, S. J., O'Neill, H. J., Wyatt, D. E., Cardwell, C. R., & Coyle, P. V. (2010). *Coxiella burnetii* (Q fever) seroprevalence in cattle. *Epidemiology and infection*, 138(1), 21–27. <https://doi.org/10.1017/S0950268809002854>.
1113. McComb, R. C., & Martchenko, M. (2016). Neutralizing antibody and functional mapping of *Bacillus anthracis* protective antigen-The first step toward a rationally designed anthrax vaccine. *Vaccine*, 34(1), 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.11.025>.
1114. McCoy G. W. (1910). Plague among Ground Squirrels in America. *The Journal of hygiene*, 10(4), 589–601. <https://doi.org/10.1017/s002217240004314x>.
1115. McCoy, G.W., Chapin, C.W. (1912) Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent, bacterium tularensis. *J Infect Dis.*, 10(1):61–72. doi: 10.1093/infdis/10.1.61.
1116. McDermott, J., Grace, D., & Zinsstag, J. (2013). Economics of brucellosis impact and control in low-income countries. *Revue scientifique et technique*, 32(1), 249–261. <https://doi.org/10.20506/rst.32.1.2197>.
1117. McDonald, E. G., Afshar, A., Assiri, B., Boyles, T., Hsu, J. M., Khuong, N., Prost, C., So, M., Sohani, Z. N., Butler-Laporte, G., & Lee, T. C. (2024). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in people living with HIV: a review. *Clinical microbiology reviews*, 37(1), e0010122. <https://doi.org/10.1128/cmr.00101-22>.
1118. McDonald, R., Dufort, E., Jackson, B. R., Tobin, E. H., Newman, A., Benedict, K., & Blog, D. (2018). Notes from the Field: Blastomycosis Cases Occurring Outside of Regions with Known Endemicity – New York, 2007-2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(38), 1077–1078. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6738a8>.
1119. McNally, A., Thomson, N. R., Reuter, S., & Wren, B. W. (2016). 'Add, stir and reduce': *Yersinia* spp. as model bacteria for pathogen evolution. *Nature reviews. Microbiology*, 14(3), 177–190. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2015.29>.

1120. McNees, A. L., Markesich, D., Zayyani, N. R., & Graham, D. Y. (2015). Mycobacterium paratuberculosis as a cause of Crohn's disease. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 9(12), 1523–1534. <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1093931>
1121. McNulty, M. C., Shibib, D. R., Steinbeck, J. L., Mullane, K., Pisano, J., Matushek, S., Beavis, K. G., Tesic, V., & Pitrak, D. (2018). Misdiagnosis of Bordetella bronchiseptica Respiratory Infection as Bordetella pertussis by Multiplex Molecular Assay. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(12), 1919–1921. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy469>.
1122. Mead P. S. (2011). Plague. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice*, 276–283. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3935-5.00041-0>.
1123. Mediannikov, O., Cabre, O., Qu, F., Socolovschi, C., Davoust, B., Marié, J. L., Parola, P., & Raoult, D. (2011). Rickettsia felis and Bartonella clarridgeiae in fleas from New Caledonia. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 11(2), 181–183. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0199>.
1124. Meece, J. K., Anderson, J. L., Fisher, M. C., Henk, D. A., Sloss, B. L., & Reed, K. D. (2011). Population genetic structure of clinical and environmental isolates of Blastomyces dermatitidis, based on 27 polymorphic microsatellite markers. *Applied and environmental microbiology*, 77(15), 5123–5131. <https://doi.org/10.1128/AEM.00258-11>.
1125. Meerburg, B.G., Reusken, C.B.E.M. (2011) The role of wild rodents in spread and transmission of Coxiella burnetii needs further elucidation. *Wildl. Res.* 38: 617–625. doi: 10.1071/WR10129.
1126. Melioidosis: Pseudoglanders, Whitmore Disease Last Full Review: January 2016. <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/melioidosis.pdf>
1127. Meng, J., & Doyle, M. P. (1997). Emerging issues in microbiological food safety. *Annual review of nutrition*, 17, 255–275. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.17.1.255>.
1128. Menin, Á., Fleith, R., Reck, C., Marlow, M., Fernandes, P., Pilati, C., & Báfica, A. (2013). Asymptomatic cattle naturally infected with Mycobacterium bovis present exacerbated tissue pathology and bacterial dissemination. *PloS one*, 8(1), e53884. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053884>.
1129. Menzies, F. D., & Neill, S. D. (2000). Cattle-to-cattle transmission of bovine tuberculosis. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 160(2), 92–106. <https://doi.org/10.1053/tvjl.2000.0482>.

1130. Merrell, D. S., & Camilli, A. (1999). The cadA gene of *Vibrio cholerae* is induced during infection and plays a role in acid tolerance. *Molecular microbiology*, 34(4), 836–849. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1999.01650.x>.
1131. Merrell, D. S., Bailey, C., Kaper, J. B., & Camilli, A. (2001). The ToxR-mediated organic acid tolerance response of *Vibrio cholerae* requires OmpU. *Journal of bacteriology*, 183(9), 2746–2754. <https://doi.org/10.1128/JB.183.9.2746-2754.2001>.
1132. Merrell, D. S., Butler, S. M., Qadri, F., Dolganov, N. A., Alam, A., Cohen, M. B., Calderwood, S. B., Schoolnik, G. K., & Camilli, A. (2002). Host-induced epidemic spread of the cholera bacterium. *Nature*, 417(6889), 642–645. <https://doi.org/10.1038/nature00778>.
1133. Merrell, D. S., Hava, D. L., & Camilli, A. (2002). Identification of novel factors involved in colonization and acid tolerance of *Vibrio cholerae*. *Molecular microbiology*, 43(6), 1471–1491. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02857.x>.
1134. Messelhäüßer, U. and Ehling-Schulz, M. (2018). *Bacillus cereus* – a multifaceted opportunistic pathogen. *Current Clinical Microbiology Reports* 5 (2): 120–125. doi:[10.1007/s40588-018-0095-9](https://doi.org/10.1007/s40588-018-0095-9).
1135. Meunier, F. A., Herreros, J., Schiavo, G., Poulain, B., & Molgó, J. (2002). Molecular mechanism of action of botulin neurotoxins and the synaptic remodeling they induce in vivo at the skeletal neuromuscular junction. In: Massaro J, ed. *Handbook of Neurotoxicology*. Totowa, NJ: Humana Press, 1: 305–347.
1136. Miao, Q., Ma, Y., Wang, Q., Pan, J., Zhang, Y., Jin, W., Yao, Y., Su, Y., Huang, Y., Wang, M., Li, B., Li, H., Zhou, C., Li, C., Ye, M., Xu, X., Li, Y., & Hu, B. (2018). Microbiological Diagnostic Performance of Metagenomic Next-generation Sequencing When Applied to Clinical Practice. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(suppl_2), S231–S240. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy693>.
1137. Michel, A. L., Müller, B., & van Helden, P. D. (2010). *Mycobacterium bovis* at the animal-human interface: a problem, or not?. *Veterinary microbiology*, 140(3-4), 371–381. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.029>.
1138. Mignani, E., Palmieri, F., Fontana, M., & Marigo, S. (1988). Italian epidemic of waterborne tularaemia. *Lancet (London, England)*, 2(8625), 1423. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)90613-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)90613-7).
1139. Miki, Y., Miyamoto, K., Kaneko-Hirano, I., Fujiuchi, K., & Akimoto, S. (2008). Prevalence and characterization of enterotoxin gene-carrying *Clostridium perfringens* isolates from retail meat products in Japan. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(12), 3709–3714. <https://doi.org/10.1128/AEM.01019-08>.

environmental microbiology, 74(17), 5366–5372.
<https://doi.org/10.1128/AEM.00783-08>.

1140. Millet, Y. A., Alvarez, D., Ringgaard, S., von Andrian, U. H., Davis, B. M., & Waldor, M. K. (2014). Insights into *Vibrio cholerae* intestinal colonization from monitoring fluorescently labeled bacteria. *PLoS pathogens*, 10(10), e1004405. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004405>.

1141. Millien M. (2017). Response of developing countries to biological threats: the case of the Republic of Haiti. Les pays en développement face aux menaces biologiques : le cas de la République d'Haïti. *Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics)*, 36(2), 589–597. <https://doi.org/10.20506/rst.36.2.2677>.

1142. Miltner, E. C., & Bermudez, L. E. (2000). Mycobacterium avium grown in Acanthamoeba castellanii is protected from the effects of antimicrobials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(7), 1990–1994. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.7.1990-1994.2000>.

1143. Miniewicz, A., Jakubas, R., Eoolivei, C. (1990) Ferroelasticity of [NH₂(CH₃)₂]₃Sb₂Br₉ (dmaba). *Ferroelectrics*. 106: 249–54. doi: 10.1080/00150199008214591.

1144. Misumi, H., Takahashi, M., Urakami, H., Matsumoto, I. (2002) Distributions of infective spots composed of unfed larvae infected with *Orientia tsutsugamushi* in *Leptotrombidium* mites and their annual fluctuations on the soil surface in an endemic area of *tsutsugamushi* disease (Acari: Trombiculidae). *Med Entomol Zool*. 53: 227–247. doi: 10.7601/mez.53.227.

1145. Mitchell, H., & Katelaris, P. (2016). Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *The Medical journal of Australia*, 204(10), 376–380. <https://doi.org/10.5694/mja16.00104>.

1146. Mitchell, W.R., Rosendal, S. (1987) Type C botulism: The agent, host susceptibility, and predisposing factors // In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C. Thomas, Springfield, IL., 55–71.

1147. Miyamoto, K., Wen, Q., & McClane, B. A. (2004). Multiplex PCR genotyping assay that distinguishes between isolates of *Clostridium perfringens* type A carrying a chromosomal enterotoxin gene (cpe) locus, a plasmid cpe locus with an IS1470-like sequence, or a plasmid cpe locus with an IS1151 sequence. *Journal of clinical microbiology*, 42(4), 1552–1558. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.4.1552-1558.2004>.

1148. Mohammadi Barzelighi, H., Bakhshi, B., Boustanshenas, M. (2016) Genetic determinants differences between *Vibrio cholerae* biotypes. *Infect Epidemiol Med*. 2:26–30. doi: 10.18869/modares.iem.2.2.26.

1149. Mohammadian, M., Butt, S. (2019). Endocarditis caused by *Bartonella Quintana*, a rare case in the United States. *IDCases*, 17, e00533. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2019.e00533>.
1150. Montero, D. A., Vidal, R. M., Velasco, J., George, S., Lucero, Y., Gómez, L. A., Carreño, L. J., García-Betancourt, R., & O'Ryan, M. (2023). *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development. *Frontiers in medicine*, 10, 1155751. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1155751>.
1151. Morange, A. (1895). De la psittacose ou infection spéciale déterminée par des perruches. Doctoral dissertation. Verlag nicht ermittelbar. *Médecine de Paris*, 77 p.
1152. Moreno, L. Z., Matajira, C. E. C., da Costa, B. L. P., Ferreira, T. S. P., Silva, G. F. R., Dutra, M. C., Gomes, V. T. M., Silva, A. P. S., Christ, A. P. G., Sato, M. I. Z., & Moreno, A. M. (2017). Characterization of porcine *Trueperella pyogenes* by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS), molecular typing and antimicrobial susceptibility profiling in Sao Paulo State. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases*, 51, 49–53. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2017.03.005>.
1153. Moreno, E. (2014). Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis. *Frontiers in microbiology*, 5, 213. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00213>.
1154. Moretti, A., Agnetti, F., Mancianti, F., Nardoni, S., Righi, C., Moretta, I., Morganti, G., & Papini, M. (2013). Dermatophytosis in animals: epidemiological, clinical and zoonotic aspects. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*, 148(6), 563–572.
1155. Morris, A., & Norris, K. A. (2012). Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clinical microbiology reviews*, 25(2), 297–317. <https://doi.org/10.1128/CMR.00013-12>.
1156. Morris, W. E., Uzal, F. A., & Cipolla, A. L. (2005). Pyogranulomatous meningoencephalitis in a goat due to *Corynebacterium ulcerans*. *The Veterinary record*, 156(10), 317–318. <https://doi.org/10.1136/vr.156.10.317>.
1157. Moseley, M., Rahelinirina, S., Rajerison, M., Garin, B., Piertney, S., & Telfer, S. (2018). Mixed *Leptospira* Infections in a Diverse Reservoir Host Community, Madagascar, 2013–2015. *Emerging infectious diseases*, 24(6), 1138–1140. <https://doi.org/10.3201/eid2406.180035>.

1158. Mosepele, M., Mazo, D., & Cohn, J. (2012). Bartonella infection in immunocompromised hosts: immunology of vascular infection and vasoproliferation. *Clinical & developmental immunology*, 2012, 612809. <https://doi.org/10.1155/2012/612809>.
1159. Moses, I. B., Santos, F. F., & Gales, A. C. (2023). Human Colonization and Infection by *Staphylococcus pseudintermedius*: An Emerging and Underestimated Zoonotic Pathogen. *Microorganisms*, 11(3), 581. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11030581>.
1160. Mota-Gutierrez, J., Lis, L., Lasagabaster, A., Nafarrate, I., Ferrocino, I., Cocolin, L., & Rantsiou, K. (2022). Campylobacter spp. prevalence and mitigation strategies in the broiler production chain. *Food microbiology*, 104, 103998. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2022.103998>.
1161. Motamedi, M., Golmohammadi, Z., Yazdanpanah, S., Saneian, S. M., & Shafiekhani, M. (2022). Epidemiology, clinical features, therapeutic interventions and outcomes of mucormycosis in Shiraz: an 8-year retrospective case study with comparison between children and adults. *Scientific reports*, 12(1), 17174. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21611-8>.
1162. Moulder J. W. (1966). The relation of the psittacosis group (Chlamydiae) to bacteria and viruses. *Annual review of microbiology*, 20, 107–130. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.20.100166.000543>.
1163. Moura, R. A., Sircili, M. P., Leomil, L., Matté, M. H., Trabulsi, L. R., Elias, W. P., Irino, K., & Pestana de Castro, A. F. (2009). Clonal relationship among atypical enteropathogenic Escherichia coli strains isolated from different animal species and humans. *Applied and environmental microbiology*, 75(23), 7399–7408. <https://doi.org/10.1128/AEM.00636-09>.
1164. Mousavi, M.N.S., Sadeghi, J., Aghazadeh, M., Asgharzadeh, M. (2017) Current advances in urban leptospirosis diagnosis. *Reviews in Medical Microbiology*, 28(3):119–123. doi:10.1097/MRM.000000000000110.
1165. Moustafa, I., Connaris, H., Taylor, M., Zaitsev, V., Wilson, J. C., Kiefel, M. J., von Itzstein, M., & Taylor, G. (2004). Sialic acid recognition by Vibrio cholerae neuraminidase. *The Journal of biological chemistry*, 279(39), 40819–40826. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404965200>.
1166. Mowla, S. J., Drexler, N. A., Cherry, C. C., Annambholta, P. D., Kracalik, I. T., & Basavaraju, S. V. (2021). Ehrlichiosis and Anaplasmosis among Transfusion and Transplant Recipients in the United States. *Emerging infectious diseases*, 27(11), 2768–2775. <https://doi.org/10.3201/eid2711.211127>.
1167. Mucormycosis(Zygomycosis)<https://www.msmanuals.com/professional/infectious-diseases/fungi/mucormycosis>.(access 12.03.25).

1168. Mughini-Gras, L., Heck, M., & van Pelt, W. (2016). Increase in reptile-associated human salmonellosis and shift toward adulthood in the age groups at risk, the Netherlands, 1985 to 2014. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 21(34), 30324. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.34.30324>.
1169. Mukhopadhyay, A. K., Takeda, Y., & Balakrish Nair, G. (2014). Cholera outbreaks in the El Tor biotype era and the impact of the new El Tor variants. *Current topics in microbiology and immunology*, 379, 17–47. https://doi.org/10.1007/82_2014_363.
1170. Mukkamala, R., Mehta, J. B., Myers, J. W., & Cole, C. P. (1997). Pulmonary blastomycosis with acute respiratory failure as predominant clinical feature. *Southern medical journal*, 90(8), 847–850. <https://doi.org/10.1097/00007611-199708000-00017>.
1171. Muleme, J., Kankya, C., Ssempebwa, J. C., Mazeri, S., & Muwonge, A. (2017). A Framework for Integrating Qualitative and Quantitative Data in Knowledge, Attitude, and Practice Studies: A Case Study of Pesticide Usage in Eastern Uganda. *Frontiers in public health*, 5, 318. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00318>.
1172. Mulia, D. S., Pratiwi, R., Asmara, W., Azzam-Sayuti, M., Yasin, I. S. M., & Isnansetyo, A. (2023). Isolation, genetic characterization, and virulence profiling of different *Aeromonas* species recovered from moribund hybrid catfish (*Clarias* spp.). *Veterinary world*, 16(9), 1974–1984. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2023.1974-1984>.
1173. Müller, B., Dürr, S., Alonso, S., Hattendorf, J., Laisse, C. J. M., Parsons, S. D. C., Zinsstag, J. (2013). Zoonotic *Mycobacterium bovis*-induced tuberculosis in humans. *Emerging Infectious Diseases*, 19(6): 899–908. doi.org/10.3201/eid1906.120543.
1174. Mullins, K. E., Maina, A. N., Krueger, L., Jiang, J., Cummings, R., Drusys, A., Williams, G., Dhillon, M., & Richards, A. L. (2018). Rickettsial Infections among Cats and Cat Fleas in Riverside County, California. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 99(2), 291–296. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0706>.
1175. Munir, M. T., Mtimet, N., Guillier, L., Meurens, F., Fravallo, P., Federighi, M., & Kooh, P. (2023). Physical Treatments to Control *Clostridium botulinum* Hazards in Food. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1580. <https://doi.org/10.3390/foods12081580>.
1176. Muñoz Mendoza, M., Juan, L. de, Menéndez, S., Ocampo, A., Mourelo, J., Sáez, J. L., Balseiro, A. (2012). Tuberculosis due to *Mycobacterium*

- bovis and *Mycobacterium caprae* in sheep. *Veterinary Journal*, 191(2): 267–269. doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.05.006.
1177. Muñoz Mendoza, M., Romero, B., Del Cerro, A., Gortázar, C., García-Marín, J. F., Menéndez, S., Balseiro, A. (2016). Sheep as a Potential Source of Bovine TB: Epidemiology, Pathology and Evaluation of Diagnostic Techniques. *Transboundary and Emerging Diseases*, 63(6): 635–646. doi.10.1111/tbed.12325.
1178. Munyua, P., Bitek, A., Osoro, E., Pieracci, E. G., Muema, J., Mwatondo, A., Kungu, M., Nanyingi, M., Gharpure, R., Njenga, K., & Thumbi, S. M. (2016). Prioritization of Zoonotic Diseases in Kenya, 2015. *PloS one*, 11(8): e0161576. doi: 10.1371/journal.pone.0161576.
1179. Murchison C. (1862) A Treatise on the Continued Fevers of Great Britain. London, Parker, and Bourn, 290–409.
1180. Murillo, A., Goris, M., Ahmed, A., Cuenca, R., & Pastor, J. (2020). Leptospirosis in cats: Current literature review to guide diagnosis and management. *Journal of feline medicine and surgery*, 22(3), 216–228. <https://doi.org/10.1177/1098612X20903601>.
1181. Murphy, C., Carroll, C., & Jordan, K. N. (2003). Induction of an adaptive tolerance response in the foodborne pathogen, *Campylobacter jejuni*. *FEMS microbiology letters*, 223(1), 89–93. [https://doi.org/10.1016/S0378-1097\(03\)00348-3](https://doi.org/10.1016/S0378-1097(03)00348-3).
1182. Murrell, T. G., & Walker, P. D. (1991). The pigbel story of Papua New Guinea. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 85(1), 119–122. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(91\)90183-y](https://doi.org/10.1016/0035-9203(91)90183-y).
1183. Musallam, I. I., Abo-Shehada, M. N., Hegazy, Y. M., Holt, H. R., & Guitian, F. J. (2016). Systematic review of brucellosis in the Middle East: disease frequency in ruminants and humans and risk factors for human infection. *Epidemiology and infection*, 144(4), 671–685. <https://doi.org/10.1017/S0950268815002575>.
1184. Musa, S. S., Gyeltshen, D., Manirambona, E., Wada, Y. H., Sani, A. F., Ullah, I., & Lucero-Prisno, D. E., 3rd (2021). Dual tension as Nigeria battles cholera during the COVID-19 pandemic. *Clinical epidemiology and global health*, 12, 100913. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100913>.
1185. Muscatello G. (2012). *Rhodococcus equi* pneumonia in the foal--part 1: pathogenesis and epidemiology. *Veterinary journal (London, England : 1997)*, 192(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.08.014>.
1186. Muscatello, G., Leadon, D. P., Klayt, M., Ocampo-Sosa, A., Lewis, D. A., Fogarty, U., Buckley, T., Gilkerson, J. R., Meijer, W. G., & Vazquez-Boland,

- J. A. (2007). *Rhodococcus equi* infection in foals: the science of 'rattles'. *Equine veterinary journal*, 39(5), 470–478. <https://doi.org/10.2746/042516407x209217>.
1187. Musser, J. M., Mattingly, S. J., Quentin, R., Goudeau, A., & Selander, R. K. (1989). Identification of a high-virulence clone of type III *Streptococcus agalactiae* (group B *Streptococcus*) causing invasive neonatal disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86(12), 4731–4735. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.12.4731>.
1188. Muthu, V., Agarwal, R., Patel, A., Kathirvel, S., Abraham, O. C., Aggarwal, A. N., Bal, A., Bhalla, A. S., Chhajed, P. N., Chaudhry, D., Garg, M., Guleria, R., Krishnan, R. G., Kumar, A., Maheshwari, U., Mehta, R., Mohan, A., Nath, A., Patel, D., Rudramurthy, S. M., ... Chakrabarti, A. (2022). Definition, diagnosis, and management of COVID-19-associated pulmonary mucormycosis: Delphi consensus statement from the Fungal Infection Study Forum and Academy of Pulmonary Sciences, India. *The Lancet. Infectious diseases*, 22(9), e240–e253. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00124-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00124-4).
1189. Mutreja, A., Kim, D. W., Thomson, N. R., Connor, T. R., Lee, J. H., Kariuki, S., Croucher, N. J., Choi, S. Y., Harris, S. R., Lebens, M., Niyogi, S. K., Kim, E. J., Ramamurthy, T., Chun, J., Wood, J. L., Clemens, J. D., Czerkinsky, C., Nair, G. B., Holmgren, J., Parkhill, J., ... Dougan, G. (2011). Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. *Nature*, 477(7365), 462–465. <https://doi.org/10.1038/nature10392>.
1190. Muzembo, B. A., Kitahara, K., Debnath, A., Ohno, A., Okamoto, K., & Miyoshi, S. I. (2022). Cholera Outbreaks in India, 2011-2020: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health*, 19(9), 5738. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095738>.
1191. Myers, E. M., Ward, S. L., & Myers, J. P. (2012). Life-threatening respiratory pasteurellosis associated with palliative pet care. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(6), e55–e57. <https://doi.org/10.1093/cid/cir975>.
1192. Myintzaw, P., Jaiswal, A.K., Jaiswal, S. (2023) A review on campylobacteriosis associated with poultry meat consumption. *Food Rev. Int.*, 39: 2107–2121.
1193. Naddei, R., Martinelli, M., Strisciuglio, C., D'Armiento, M., Vollaro, A., Staiano, A., & Miele, E. (2017). *Yersinia Enterocolitica* Ileitis Mimicking Pediatric Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 23(4), E15–E16. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001052>.
1194. Nagib, S., Rau, J., Sammra, O., Lämmle, C., Schlez, K., Zschöck, M., Prenger-Berninghoff, E., Klein, G., & Abdulmawjood, A. (2014). Identification of *Trueperella pyogenes* isolated from bovine mastitis by Fourier transform infrared

- p spectroscopy.
- PloS one*
- , 9(8), e104654.
-
- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104654>
- .
-
1195. Nagoba, B., Dharne, M., & Gohil, K. N. (2017). Molecular Methods for Identification of
- Clostridium tetani*
- by Targeting Neurotoxin.
- Methods in molecular biology*
- (Clifton, N.J.), 1600, 37–47.
- https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6958-6_4
- .
-
1196. Nagpal, R., Ogata, K., Tsuji, H., Matsuda, K., Takahashi, T., Nomoto, K., Suzuki, Y., Kawashima, K., Nagata, S., & Yamashiro, Y. (2015). Sensitive quantification of
- Clostridium perfringens*
- in human feces by quantitative real-time PCR targeting alpha-toxin and enterotoxin genes.
- BMC microbiology*
- , 15, 219.
- <https://doi.org/10.1186/s12866-015-0561-y>
- .
-
1197. Nakadai, A., Kuroki, T., Kato, Y., Suzuki, R., Yamai, S., Yaginuma, C., Shiotani, R., Yamanouchi, A., & Hayashidani, H. (2005). Prevalence of
- Salmonella*
- spp. in pet reptiles in Japan.
- The Journal of veterinary medical science*
- , 67(1), 97–101.
- <https://doi.org/10.1292/jvms.67.97>
- .
-
1198. Napp, S., Allepuz, A., Mercader, I., Nofrarías, M., López-Soria, S., Domingo, M., Pérez de Val, B. (2013). Evidence of goats acting as domestic reservoirs of bovine tuberculosis.
- The Veterinary Record*
- , 172(25): 663. doi.10.1136/vr.101347.
-
1199. Narayanan, N., Lacy, C. R., Cruz, J. E., Nahass, M., Karp, J., Barone, J. A., & Hermes-DeSantis, E. R. (2018). Disaster Preparedness: Biological Threats and Treatment Options.
- Pharmacotherapy*
- , 38(2), 217–234.
- <https://doi.org/10.1002/phar.2068>
- .
-
1200. Narayanan, S., Nagaraja, T. G., Wallace, N., Staats, J., Chengappa, M. M., & Oberst, R. D. (1998). Biochemical and ribotypic comparison of
- Actinomyces pyogenes*
- and
- A. pyogenes*
- like organisms from liver abscesses, ruminal wall, and ruminal contents of cattle.
- American journal of veterinary research*
- , 59(3), 271–276.
-
1201. Narkkul, U., Thaipadungpanit, J., Srisawat, N., Rudge, J. W., Thongdee, M., Pawarana, R., & Pan-Ngum, W. (2021). Human, animal, water source interactions and leptospirosis in Thailand.
- Scientific reports*
- , 11(1), 3215.
- <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82290-5>
- .
-
1202. Nataro, J. P., & Kaper, J. B. (1998). Diarrheagenic
- Escherichia coli*
- .
- Clinical microbiology reviews*
- , 11(1), 142–201.
- <https://doi.org/10.1128/CMR.11.1.142>
- .
-
1203. National Chicken Council . The National Chicken Council; Washington, DC: 2019. Vertical Integration.
- <https://www.nationalchickencouncil.org/industry-issues/vertical-integration>
- Accessed Mar. 2019.

1204. Neafsey, D. E., Barker, B. M., Sharpton, T. J., Stajich, J. E., Park, D. J., Whiston, E., Hung, C. Y., McMahan, C., White, J., Sykes, S., Heiman, D., Young, S., Zeng, Q., Abouelleil, A., Aftuck, L., Bessette, D., Brown, A., FitzGerald, M., Lui, A., Macdonald, J. P., ... Rounsley, S. D. (2010). Population genomic sequencing of *Coccidioides* fungi reveals recent hybridization and transposon control. *Genome research*, 20(7), 938–946. <https://doi.org/10.1101/gr.103911.109>.
1205. Neill, S. D., Bryson, D. G., & Pollock, J. M. (2001). Pathogenesis of tuberculosis in cattle. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 81(1–2), 79–86. <https://doi.org/10.1054/tube.2000.0279>.
1206. Nelder, M. P., Russell, C. B., Sheehan, N. J., Sander, B., Moore, S., Li, Y., Johnson, S., Patel, S. N., & Sider, D. (2016). Human pathogens associated with the blacklegged tick *Ixodes scapularis*: a systematic review. *Parasites & vectors*, 9, 265. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1529-y>.
1207. Nelson, C. A., Saha, S., Kugeler, K. J., Delorey, M. J., Shankar, M. B., Hinckley, A. F., & Mead, P. S. (2015). Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerging infectious diseases*, 21(9), 1625–1631. <https://doi.org/10.3201/eid2109.150417>.
1208. Nelson, E. J., Chowdhury, A., Flynn, J., Schild, S., Bourassa, L., Shao, Y., LaRocque, R. C., Calderwood, S. B., Qadri, F., & Camilli, A. (2008). Transmission of *Vibrio cholerae* is antagonized by lytic phage and entry into the aquatic environment. *PLoS pathogens*, 4(10), e1000187. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000187>.
1209. Nelson, E. J., Harris, J. B., Morris, J. G., Jr, Calderwood, S. B., & Camilli, A. (2009). Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic. *Nature reviews. Microbiology*, 7(10), 693–702. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2204>.
1210. Newell, D. G., & Fearnley, C. (2003). Sources of *Campylobacter* colonization in broiler chickens. *Applied and environmental microbiology*, 69(8), 4343–4351. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.8.4343-4351.2003>.
1211. Ng, V. L., Yajko, D. M., & Hadley, W. K. (1997). Extrapulmonary pneumocystosis. *Clinical microbiology reviews*, 10(3), 401–418. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.3.401>.
1212. Nguyen, C., Barker, B. M., Hoover, S., Nix, D. E., Ampel, N. M., Frelinger, J. A., Orbach, M. J., & Galgiani, J. N. (2013). Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 505–525. <https://doi.org/10.1128/CMR.00005-13>.

1213. Nichols Heitman, K., Dahlgren, F. S., Drexler, N. A., Massung, R. F., & Behravesh, C. B. (2016). Increasing Incidence of Ehrlichiosis in the United States: A Summary of National Surveillance of Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii Infections in the United States, 2008–2012. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 94(1), 52–60. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0540>.
1214. Nielsen, A. T., Dolganov, N. A., Otto, G., Miller, M. C., Wu, C. Y., & Schoolnik, G. K. (2006). RpoS controls the Vibrio cholerae mucosal escape response. *PLoS pathogens*, 2(10), e109. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020109>.
1215. Nieuwenhuizen, A. A., Dijkstra, F., Notermans, D. W., & van der Hoek, W. (2018). Laboratory methods for case finding in human psittacosis outbreaks: a systematic review. *BMC infectious diseases*, 18(1), 442. <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3317-0>.
1216. Noga E.J. (2010) Singapore: John Wiley & Sons; Fish Disease:Diagnosis and Treatment.
1217. Noga E.J. (2010). Mycobacteriosis. In: Fish disease: diagnosis and treatment. 2nd ed Ames, IO: Blackwell Publishing: John Wiley & Sons; 204–208.
1218. Novokhatnii, Yu., Vydaiko, N., Nebohatkin, I., Bilonik, O., & Svita, V. (2017) Monitorynh za infektsiiamy spilnymy dlia liudei i tvaryn (leptospiroz, brutseloz, Ku-lykhomanka, skaz, sybirka) – odna zi skladovykh zabezpechennia biobezpeky naselennia Ukrainy [Monitoring of infectious diseases of humans and animals (leptospirosis, brucellosis, fever, rabies, anthrax) is one of the complex issues of biosecurity of the population of Ukraine.]. *Veterynarna medytsyna* [Veterinary medicine], 103, 58–60 (in Ukrainian).
1219. Novotny, L., Dvorska, L., Lorencova, A., Beran, V., Pavlik, I. (2004) Fish: a potential source of bacterial pathogens for human beings. *Veterinary Med.*, 49: 343–358.
1220. O'Reilly, L. M., & Daborn, C. J. (1995). The epidemiology of Mycobacterium bovis infections in animals and man: a review. *Tubercle and Lung Disease: The Official Journal of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*, 76(1): 1–46.
1221. O'Reilly, M., Paddock, C., Elchos, B., Goddard, J., Childs, J., & Currie, M. (2003). Physician knowledge of the diagnosis and management of Rocky Mountain spotted fever: Mississippi, 2002. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 990, 295–301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07379.x>.
1222. O'Brien, D. J., Schmitt, S. M., Rudolph, B. A., & Nugent, G. (2011). Recent advances in the management of bovine tuberculosis in free-ranging

- wildlife. *Veterinary microbiology*, 151(1-2), 23–33.
<https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.02.022>.
1223. Ocampo-Sosa, A. A., Lewis, D. A., Navas, J., Quigley, F., Callejo, R., Scortti, M., Leadon, D. P., Fogarty, U., & Vazquez-Boland, J. A. (2007). Molecular epidemiology of *Rhodococcus equi* based on traA, vapA, and vapB virulence plasmid markers. *The Journal of infectious diseases*, 196(5), 763–769.
<https://doi.org/10.1086/519688>.
1224. Ocansey, B. K., Kosmidis, C., Agyei, M., Dorkenoo, A. M., Ayanlowo, O. O., Oladele, R. O., Darre, T., & Denning, D. W. (2022). Histoplasmosis in Africa: Current perspectives, knowledge gaps, and research priorities. *PLoS neglected tropical diseases*, 16(2), e0010111.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010111>.
1225. Octavia, S., Salim, A., Kurniawan, J., Lam, C., Leung, Q., Ahsan, S., Reeves, P. R., Nair, G. B., & Lan, R. (2013). Population structure and evolution of non-O1/non-O139 *Vibrio cholerae* by multilocus sequence typing. *PloS one*, 8(6), e65342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065342>.
1226. Odio, C. D., Marciano, B. E., Galgiani, J. N., & Holland, S. M. (2017). Risk Factors for Disseminated Coccidioidomycosis, United States. *Emerging infectious diseases*, 23(2), 308–311.
<https://doi.org/10.3201/eid2302.160505>.
1227. Ohishi, I., Dasgupta, B.R. (1987) Molecular structure and biological activities of *Clostridium botulinum* C2 toxin // In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C Thomas, Springfield, IL. –1987.–P. 223–247.
1228. Ojong, B. W., Saccà, E., Bessong, P., & Piasentier, E. (2016). Prevalence of bovine dermatophilosis and disease-associated alleles in zebu Goudali cattle and their Italian Simmental crosses ranching in the western highland plateau savannah of Cameroon. *Tropical animal health and production*, 48(7), 1329–1335. <https://doi.org/10.1007/s11250-016-1097-3>.
1229. Okeke, E. S., Olovo, C. V., Nkwoemeka, N. E., Okoye, C. O., Nwankwo, C. E. I., & Onu, C. J. (2022). Microbial ecology and evolution is key to pandemics: using the coronavirus model to mitigate future public health challenges. *Heliyon*, 8(5), e09449.
<https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09449>.
1230. Okorji, O., Olarewaju, O., Smith, T., & Pace, W. C. (2024). Trench Fever. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
1231. Oladele, R. O., Ayanlowo, O. O., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2018). Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease?. *PLoS*

- neglected tropical diseases*, 12(1), e0006046.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006046>.
1232. Olea-Popelka, F., Muwonge, A., Perera, A., Dean, A. S., Mumford, E., Erlacher-Vindel, E., Fujiwara, P. I. (2017). Zoonotic tuberculosis in human beings caused by *Mycobacterium bovis*-a call for action. *The Lancet. Infectious Diseases*, 17(1): 21–25. doi.10.1016/S1473-3099(16)30139-6.
1233. Olivares, D., & Gisbert, J. P. (2006). Factors involved in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 98(5), 374–386. <https://doi.org/10.4321/s1130-01082006000500008>.
1234. Olmer D. (1925) Sur une infection épidémique, avec exanthème de nature indéterminée. *Mars. Med.* 22: 1291–1293. (In French)
1235. Olsen, S. C., & Palmer, M. V. (2014). Advancement of knowledge of *Brucella* over the past 50 years. *Veterinary pathology*, 51(6), 1076–1089. <https://doi.org/10.1177/0300985814540545>.
1236. Olsen, S. C., & Tatum, F. M. (2016). Swine brucellosis: current perspectives. *Veterinary medicine*, 8, 1–12. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S91360>.
1237. Olson, M. E., Goemans, I., Bolingbroke, D., & Lundberg, S. (1988). Gangrenous dermatitis caused by *Corynebacterium ulcerans* in Richardson ground squirrels. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 193(3), 367–368.
1238. Omsland, A. (2012). Axenic growth of *Coxiella burnetii*. In: *Coxiella burnetii: Recent Advances and New Perspectives in Research of the Q Fever Bacterium* (eds. R. Toman, R. Heinzen, J. Samuel and J. Mege), 215–229. Dordrecht: Springer.
1239. Ooi, S. T., & Lorber, B. (2005). Gastroenteritis due to *Listeria monocytogenes*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(9), 1327–1332. <https://doi.org/10.1086/429324>.
1240. Opriessnig, T., Forde, T., & Shimoji, Y. (2020). *Erysipelothrix* Spp.: Past, Present, and Future Directions in Vaccine Research. *Frontiers in veterinary science*, 7, 174. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00174>.
1241. Origlia, J. A., Madariaga, M. J., Correa, E. D. C., Unzaga, M. F., Piscopo, M. V., Pecoraro, M. R., & Cadario, M. E. (2023). First detection of *Chlamydia avium* in healthy Amazon parrots (*Amazona aestiva*) in Argentina. *Brazilian journal of microbiology: [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 54(1), 553–557. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00864-5>.

1242. Orsi, R. H., & Wiedmann, M. (2016). Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Applied microbiology and biotechnology*, 100(12), 5273–5287. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7552-2>.
1243. Ovrutsky, A. R., Chan, E. D., Kartalija, M., Bai, X., Jackson, M., Gibbs, S., Falkinham, J. O., 3rd, Iseman, M. D., Reynolds, P. R., McDonnell, G., & Thomas, V. (2013). Cooccurrence of free-living amoebae and nontuberculous *Mycobacteria* in hospital water networks, and preferential growth of *Mycobacterium avium* in *Acanthamoeba lenticulata*. *Applied and environmental microbiology*, 79(10), 3185–3192. <https://doi.org/10.1128/AEM.03823-12>.
1244. Oyston, P. C., & Williamson, D. (2011). Plague: Infections of Companion Animals and Opportunities for Intervention. *Animals : an open access journal from MDPI*, 1(2), 242–255. <https://doi.org/10.3390/ani1020242>.
1245. Ozana, V., Hruska, K., & Sechi, L. A. (2022). Neglected Facts on *Mycobacterium Avium* Subspecies Paratuberculosis and Type 1 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3657. <https://doi.org/10.3390/ijms23073657>
1246. Ozaydin, N., Turkyilmaz, S. A., & Cali, S. (2013). Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* in Turkey: a nationally-representative, cross-sectional, screening with the ¹³C-Urea breath test. *BMC public health*, 13, 1215. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-1215>.
1247. Özbek, L., Topçu, U., Manay, M., Esen, B. H., Bektas, S. N., Aydın, S., Özdemir, B., Khostelidi, S. N., Klimko, N., Cornely, O., Zakhour, J., Kanj, S. S., Seidel, D., Hoenigl, M., & Ergönül, Ö. (2023). COVID-19-associated mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of 958 cases. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 29(6), 722–731. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.008>.
1248. Paddock, C. D., Zaki, S. R., Koss, T., Singleton, J., Jr, Sumner, J. W., Comer, J. A., Ereemeeva, M. E., Dasch, G. A., Cherry, B., & Childs, J. E. (2003). Rickettsialpox in New York City: a persistent urban zoonosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 990, 36–44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07334.x>.
1249. Paddock, C.D. and Ereemeeva, M.E. (2007). Rickettsialpox. In: *Rickettsial Diseases* (ed. D. Raoult), 75–98. CRC Press.
1250. Paduro, C., Montero, D. A., Chamorro, N., Carreño, L. J., Vidal, M., & Vidal, R. (2020). Ten years of molecular epidemiology surveillance of *Listeria monocytogenes* in Chile 2008–2017. *Food microbiology*, 85, 103280. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.103280>.

1251. Page last reviewed: February 7, 2022/ Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). <https://www.cdc.gov/plague/healthcare/veterinarians.html#print>
1252. Palacios, J. J., Navarro, Y., Romero, B., Penedo, A., González, Á. M., Hernández, M. D. P., & Domínguez, L. (2016). Molecular and epidemiological population-based integrative analysis of human and animal *Mycobacterium bovis* infections in a low-prevalence setting. *Veterinary microbiology*, 195: 30–36.
1253. Palmer, M. V. (2013). *Mycobacterium bovis*: characteristics of wildlife reservoir hosts. *Transboundary and Emerging Diseases*, 60(1): 1–13. doi.10.1111/tbed.12115.
1254. Panaitescu, M., Maximescu, P., Michel, J., & Potorac, E. (1977). Respiratory pathogens in non-human primates with special reference to *Corynebacterium ulcerans*. *Laboratory animals*, 11(3), 155–157. <https://doi.org/10.1258/00236777780936657>.
1255. Papagrigorakis, M. J., Yapijakis, C., Synodinos, P. N., & Baziotopoulou-Valavani, E. (2006). DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens. *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 10(3), 206–214. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.09.001>.
1256. Pappas G. Brucellosis in the world today |HCDP. 20/02/2018. <http://www2.keelpno.gr/blog/?p=2033&lang=en>
1257. Pappas, G., Papadimitriou, P., Akritidis, N., Christou, L., & Tsianos, E. V. (2006). The new global map of human brucellosis. *The Lancet. Infectious diseases*, 6(2), 91–99. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70382-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70382-6).
1258. Pappas, G., Panagopoulou, P., Christou, L., & Akritidis, N. (2006). *Brucella* as a biological weapon. *Cellular and molecular life sciences*, 63(19–20), 2229–2236. <https://doi.org/10.1007/s00018-006-6311-4>.
1259. Pappas, G., Papadimitriou, P., Siozopoulou, V., Christou, L., & Akritidis, N. (2008). The globalization of leptospirosis: worldwide incidence trends. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 12(4), 351–357. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.09.011>.
1260. Pappas, P. G., Alexander, B. D., Andes, D. R., Hadley, S., Kauffman, C. A., Freifeld, A., Anaissie, E. J., Brumble, L. M., Herwaldt, L., Ito, J., Kontoyiannis, D. P., Lyon, G. M., Marr, K. A., Morrison, V. A., Park, B. J., Patterson, T. F., Perl, T. M., Oster, R. A., Schuster, M. G., Walker, R., ... Chiller, T. M. (2010). Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results

of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 50(8), 1101–1111. <https://doi.org/10.1086/651262>.

1261. Park, K. H., Jung, S. I., Jung, Y. S., Shin, J. H., & Hwang, J. H. (2009). Marine bacteria as a leading cause of necrotizing fasciitis in coastal areas of South Korea. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 80(4), 646–650.

1262. Park, S. W., Ha, N. Y., Ryu, B., Bang, J. H., Song, H., Kim, Y., Kim, G., Oh, M. D., Cho, N. H., & Lee, J. K. (2015). Urbanization of scrub typhus disease in South Korea. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(5), e0003814. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003814>.

1263. Parkinson, A.J., Evengard, B., Semenza, J.C., Ogden, N., Børresen, M.L., Berner, J., Brubaker, M., Sjöstedt, A., Evander, M., Hondula, D.M., Menne, B., Pshenichnaya, N., Gounder, P., Larose, T., Revich, B., Hueffer, K., & Albiñ, A. (2014). Climate change and infectious diseases in the Arctic: establishment of a circumpolar working group. *International journal of circumpolar health*, 73: 25163. doi: [10.3402/ijch.v73.25163](https://doi.org/10.3402/ijch.v73.25163).

1264. Parola, P., Davoust, B., & Raoult, D. (2005). Tick- and flea-borne rickettsial emerging zoonoses. *Veterinary research*, 36(3), 469–492. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005004>.

1265. Parola, P., Inokuma, H., Camicas, J. L., Brouqui, P., & Raoult, D. (2001). Detection and identification of spotted fever group Rickettsiae and Ehrlichiae in African ticks. *Emerging infectious diseases*, 7(6), 1014–1017. <https://doi.org/10.3201/eid0706.010616>.

1266. Parola, P., Paddock, C. D., & Raoult, D. (2005). Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clinical microbiology reviews*, 18(4), 719–756. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.4.719-756.2005>.

1267. Parola, P., Paddock, C. D., Socolovschi, C., Labruna, M. B., Mediannikov, O., Kernif, T., Abdad, M. Y., Stenos, J., Bitam, I., Fournier, P. E., & Raoult, D. (2013). Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach. *Clinical microbiology reviews*, 26(4), 657–702. <https://doi.org/10.1128/CMR.00032-13>.

1268. Parra A., Fernandez-Llario, P., Tato, A., Larrasa, J., Garcia, A., Alonso, J. M., & De Mendoza, J. H. (2003). Epidemiology of Mycobacterium bovis infections of pigs and wild boars using a molecular approach. *Veterinary Microbiology*, 97(1–2): 123–133.

1269. Parry, E. H., Bryceson, A. D., & Leithhead, C. S. (1967). Acute hemodynamic changes during treatment of louse-borne relapsing fever. *Lancet*

- (London, England), 1(7481), 81–83. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(67\)92478-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(67)92478-6).
1270. Parry, E. H., Warrell, D. A., Perine, P. L., Vukotich, D., & Bryceson, A. D. (1970). Some effects of louse-borne relapsing fever on the function of the heart. *The American journal of medicine*, 49(4), 472–479. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(70\)80041-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(70)80041-9).
1271. Parsons, S. D. C., Drewe, J. A., Gey van Pittius, N. C., Warren, R. M., & van Helden, P. D. (2013). Novel cause of tuberculosis in meerkats, South Africa. *Emerging Infectious Diseases*, 19(12): 2004–2007. doi.10.3201/eid1912.130268.
1272. Patel, A. K., Prescott-Focht, J. A., Kunin, J. R., Essmyer, C. E., & Rosado-de-Christenson, M. L. (2011). Imaging findings in human *Bordetella bronchiseptica* pneumonia. *Journal of thoracic imaging*, 26(4), W146–W149. <https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31820209a1>.
1273. Patel, A., Kaur, H., Xess, I., Michael, J. S., Savio, J., Rudramurthy, S., Singh, R., Shastri, P., Umabala, P., Sardana, R., Kindo, A., Capoor, M. R., Mohan, S., Muthu, V., Agarwal, R., & Chakrabarti, A. (2020). A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(7), 944.e9–944.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021>.
1274. Patel, S., Richert, M. E., White, R., Lambing, T., & Saleeb, P. (2019). A Case of *Bartonella Quintana* Culture-Negative Endocarditis. *The American journal of case reports*, 20, 602–606. <https://doi.org/10.12659/AJCR.915215>.
1275. Pawlak, A., Rybka, J., Dudek, B., Krzyżewska, E., Rybka, W., Kędziora, A., Klaus, E., & Bugła-Płoskońska, G. (2017). Salmonella O48 Serum Resistance is Connected with the Elongation of the Lipopolysaccharide O-Antigen Containing Sialic Acid. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms18102022>.
1276. Payne, D., Tatham, D., Williamson, E. D., & Titball, R. W. (1998). The pH 6 antigen of *Yersinia pestis* binds to beta1-linked galactosyl residues in glycosphingolipids. *Infection and immunity*, 66(9), 4545–4548. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.9.4545-4548.1998>.
1277. Pearson, T., Giffard, P., Beckstrom-Sternberg, S., Auerbach, R., Hornstra, H., Tuanyok, A., Price, E. P., Glass, M. B., Leadem, B., Beckstrom-Sternberg, J. S., Allan, G. J., Foster, J. T., Wagner, D. M., Okinaka, R. T., Sim, S. H., Pearson, O., Wu, Z., Chang, J., Kaul, R., Hoffmaster, A. R., ... Keim, P. (2009). Phylogeographic reconstruction of a bacterial species with high levels of lateral gene transfer. *BMC biology*, 7, 78. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-7-78>.

1278. Pechère, M., Opravil, M., Wald, A., Chave, J. P., Bessesen, M., Sievers, A., Hein, R., von Overbeck, J., Clark, R. A., & Tortoli, E. (1995). Clinical and epidemiologic features of infection with *Mycobacterium genavense*. Swiss HIV Cohort Study. *Archives of internal medicine*, 155(4), 400–404. <https://doi.org/10.1001/archinte.1995.00430040074009>.
1279. Peck, M. W., Smith, T. J., Anniballi, F., Austin, J. W., Bano, L., Bradshaw, M., Cuervo, P., Cheng, L. W., Derman, Y., Dorner, B. G., Fisher, A., Hill, K. K., Kalb, S. R., Korkeala, H., Lindström, M., Lista, F., Lúquez, C., Mazuet, C., Pirazzini, M., Popoff, M. R., ... Stringer, S. C. (2017). Historical Perspectives and Guidelines for Botulinum Neurotoxin Subtype Nomenclature. *Toxins*, 9(1), 38. <https://doi.org/10.3390/toxins9010038>.
1280. Pedersen, P. V., Hansen, F. H., Halveg, A. B., & Christiansen, E. D. (1976). Necrotising enterocolitis of the newborn--is it gas-gangrene of the bowel?. *Lancet (London, England)*, 2(7988), 715–716. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(76\)90009-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90009-x).
1281. Pedersen, K., Quance, C.R., Robbe-Austerman, S., Piaggio, A. J., Bevins, S.N., Goldstein, S.M., Gaston, W.D., & DeLiberto, T.J. (2014). Identification of *Brucella suis* from feral swine in selected states in the USA. *Journal of wildlife diseases*, 50(2), 171–179. <https://doi.org/10.7589/2013-09-235>.
1282. Pedley, S., Bartram, J.R.G., Dufour, A., Cotruvo, J. (2004). Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences, monitoring, and management. London: (UK): IWA Publishing.
1283. Peel, M. M., Hornidge, K. A., Luppino, M., Stacpoole, A. M., & Weaver, R. E. (1991). Actinobacillus spp. and related bacteria in infected wounds of humans bitten by horses and sheep. *Journal of clinical microbiology*, 29(11), 2535–2538. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.11.2535-2538.1991>.
1284. Pees, M., Rabsch, W., Plenz, B., Fruth, A., Prager, R., Simon, S., Schmidt, V., Munch, S., & Braun, P. (2013). Evidence for the transmission of Salmonella from reptiles to children in Germany, July 2010 to October 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 18(46), 20634. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2013.18.46.20634>.
1285. Pelkonen, S., Lindahl, S. B., Suomala, P., Karhukorpi, J., Vuorinen, S., Koivula, I., Väisänen, T., Pentikäinen, J., Autio, T., & Tuuminen, T. (2013). Transmission of *Streptococcus equi* subspecies zooepidemicus infection from horses to humans. *Emerging infectious diseases*, 19(7), 1041–1048. <https://doi.org/10.3201/eid1907.121365>.
1286. Peng, J., Fan, Z., Zheng, H., Lu, J., & Zhan, Y. (2020). Combined Application of Immunohistochemistry and Warthin-Starry Silver Stain on the

Pathologic Diagnosis of Cat Scratch Disease. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology*: AIMM, 28(10), 781–785. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000829>.

1287. Peng, Z. X., Zou, M. Y., Xu, J., Guan, W. Y., Li, Y., Liu, D. R., Zhang, S. S., Hao, Q., Yan, S. F., Wang, W., Yu, D. M., & Li, F. Q. (2018). *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 52(4), 358–363. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.04.006>.

1288. Pennetzdorfer, N., Höfler, T., Wölflingseder, M., Tutz, S., Schild, S., & Reidl, J. (2021). σ^E controlled regulation of porin OmpU in *Vibrio cholerae*. *Molecular microbiology*, 115(6), 1244–1261. <https://doi.org/10.1111/mmi.14669>.

1289. Pennetzdorfer, N., Lembke, M., Pressler, K., Matson, J. S., Reidl, J., & Schild, S. (2019). Regulated Proteolysis in *Vibrio cholerae* Allowing Rapid Adaptation to Stress Conditions. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 9, 214. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00214>.

1290. Pepe, J. C., & Miller, V. L. (1993). *Yersinia enterocolitica* invasin: a primary role in the initiation of infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(14), 6473–6477. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.14.6473>.

1291. Pereira, A., Martins, Â., Brancal, H., Vilhena, H., Silva, P., Pimenta, P., Diz-Lopes, D., Neves, N., Coimbra, M., Alves, A. C., Cardoso, L., & Maia, C. (2016). Parasitic zoonoses associated with dogs and cats: a survey of Portuguese pet owners' awareness and deworming practices. *Parasites & vectors*, 9(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1533-2>.

1292. Pérez de Val, B., López-Soria, S., Nofrías, M., Martín, M., Vordermeier, H. M., Villarreal-Ramos, B., Domingo, M. (2011). Experimental model of tuberculosis in the domestic goat after endobronchial infection with *Mycobacterium caprae*. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 18(11): 1872–1881. doi.10.1128/CVI.05323-11.

1293. Perez, J., Brescia, F., Becam, J., Mauron, C., & Goarant, C. (2011). Rodent abundance dynamics and leptospirosis carriage in an area of hyper-endemicity in New Caledonia. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(10), e1361. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001361>.

1294. Pérez-Castrillón, J. L., Bachiller-Luque, P., Martín-Luquero, M., Mena-Martín, F. J., & Herreros, V. (2001). Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(4), 573–576. <https://doi.org/10.1086/322601>.

1295. Pérez-Lago, L., Navarro, Y., & García-de-Viedma, D. (2014). Current knowledge and pending challenges in zoonosis caused by *Mycobacterium bovis*: a

- review. *Research in veterinary science*, 97: 94–100. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.11.008>.
1296. Perez-Perez, G. I., Rothenbacher, D., & Brenner, H. (2004). Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 9 Suppl 1, 1–6. <https://doi.org/10.1111/j.1083-4389.2004.00248.x>.
1297. Perine, P. L., Chandler, B. P., Krause, D. K., McCardle, P., Awoke, S., Habte-Gabr, E., Wisseman, C. L., Jr, & McDade, J. E. (1992). A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14(5), 1149–1158. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.5.1149>.
1298. Permpalung, N., Kaewpoowat, Q., Prasidthrathsint, K., Chongnarungsin, D., & Hyman, C. L. (2013). Pulmonary blastomycosis: a new endemic area in New York state. *Mycoses*, 56(5), 592–595. <https://doi.org/10.1111/myc.12073>.
1299. Perreten, V., Kadlec, K., Schwarz, S., Grönlund Andersson, U., Finn, M., Greko, C., Moodley, A., Kania, S. A., Frank, L. A., Bemis, D. A., Franco, A., Iurescia, M., Battisti, A., Duim, B., Wagenaar, J. A., van Duijkeren, E., Weese, J. S., Fitzgerald, J. R., Rossano, A., & Guardabassi, L. (2010). Clonal spread of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in Europe and North America: an international multicentre study. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(6), 1145–1154. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq078>.
1300. Perry, R. D., & Fetherston, J. D. (1997). *Yersinia pestis*--etiologic agent of plague. *Clinical microbiology reviews*, 10(1), 35–66. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.1.35>.
1301. Pers, C., Gahrn-Hansen, B., & Frederiksen, W. (1996). *Capnocytophaga canimorsus* septicemia in Denmark, 1982–1995: review of 39 cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 23(1), 71–75. <https://doi.org/10.1093/clinids/23.1.71>.
1302. Pesciaroli, M., Alvarez, J., Boniotti, M. B., Cagiola, M., Di Marco, V., Marianelli, C., Pasquali, P. (2014). Tuberculosis in domestic animal species. *Research in Veterinary Science*, 97: 78–85. doi.10.1016/j.rvsc.2014.05.015.
1303. Petersen, E., Kantele, A., Koopmans, M., Asogun, D., Yinka-Ogunleye, A., Ihekweazu, C., & Zumla, A. (2019). Human Monkeypox: Epidemiologic and Clinical Characteristics, Diagnosis, and Prevention. *Infectious disease clinics of North America*, 33(4), 1027–1043. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.03.001>.
1304. Petrakovsky, J., Bianchi, A., Fisun, H., Nájera-Aguilar, P., & Pereira, M. M. (2014). Animal leptospirosis in Latin America and the Caribbean countries:

reported outbreaks and literature review (2002–2014). *International journal of environmental research and public health*, 11(10), 10770–10789. <https://doi.org/10.3390/ijerph111010770>.

1305. Petrikkos, G., Skiada, A., & Drogari-Apiranthitou, M. (2014). Epidemiology of mucormycosis in Europe. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 20 Suppl 6, 67–73. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12563>.

1306. Petrikkos, G., Skiada, A., Lortholary, O., Roilides, E., Walsh, T. J., & Kontoyiannis, D. P. (2012). Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(1): 23–34. <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>.

1307. Petrillo, T. M., Beck-Sagué, C. M., Songer, J. G., Abramowsky, C., Fortenberry, J. D., Meacham, L., Dean, A. G., Lee, H., Bueschel, D. M., & Nesheim, S. R. (2000). Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. *The New England journal of medicine*, 342(17), 1250–1253. <https://doi.org/10.1056/NEJM200004273421704>.

1308. Pexara, A., Solomakos, N., & Govaris, A. (2018). Q fever and seroprevalence of *Coxiella burnetii* in domestic ruminants. *Veterinaria italiana*, 54(4), 265–279. <https://doi.org/10.12834/VetIt.1113.6046.3>.

1309. Pfeiffer D. U. (2013). Epidemiology caught in the causal web of bovine tuberculosis. *Transboundary and emerging diseases*, 60 Suppl 1, 104–110. <https://doi.org/10.1111/tbed.12105>.

1310. Phelps, C. C., Vadia, S., Boyaka, P. N., Varikuti, S., Attia, Z., Dubey, P., Satoskar, A. R., Tweten, R., & Seveau, S. (2020). A listeriolysin O subunit vaccine is protective against *Listeria monocytogenes*. *Vaccine*, 38(36), 5803–5813. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.049>.

1311. Philips J.A. (2008). Mycobacterial manipulation of vacuolar sorting. *Cellular microbiology*, 10(12), 2408–2415. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2008.01239.x>.

1312. Pichon, N., Guindre, L., Laroucau, K., Cantaloube, M., Nallatamby, A., & Parreau, S. (2020). Chlamydia abortus in Pregnant Woman with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Emerging infectious diseases*, 26(3), 628–629. <https://doi.org/10.3201/eid2603.191417>.

1313. Pinchuk, I. V., Beswick, E. J., & Reyes, V. E. (2010). Staphylococcal enterotoxins. *Toxins*, 2(8), 2177–2197. <https://doi.org/10.3390/toxins2082177>.

1314. Piras, M. A., Calia, G., Saba, F., Gakis, C., & Andreoni, G. (1983). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in male patients with

- Mediterranean spotted fever in Sardinia. *The Journal of infectious diseases*, 147(3), 607–608. <https://doi.org/10.1093/infdis/147.3.607>.
1315. Pisoni, G., Zadoks, R. N., Vimercati, C., Locatelli, C., Zanoni, M. G., & Moroni, P. (2009). Epidemiological investigation of *Streptococcus equi* subspecies zooepidemicus involved in clinical mastitis in dairy goats. *Journal of dairy science*, 92(3), 943–951. <https://doi.org/10.3168/jds.2008-1548>.
1316. Plague manual: epidemiology, distribution, surveillance and control. (1999). *Releve epidemiologique hebdomadaire*, 74(51–52), 447.
1317. Plourde-Owobi, L., Seguin, D., Baudin, M. A., Moste, C., & Rokbi, B. (2005). Molecular characterization of *Clostridium tetani* strains by pulsed-field gel electrophoresis and colony PCR. *Applied and environmental microbiology*, 71(9), 5604–5606. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.9.5604-5606.2005>.
1318. Plowright, R. K., Reaser, J. K., Locke, H., Woodley, S. J., Patz, J. A., Becker, D. J., Oppler, G., Hudson, P. J., & Tabor, G. M. (2021). Land use-induced spillover: a call to action to safeguard environmental, animal, and human health. *The Lancet. Planetary health*, 5(4), e237–e245. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00031-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00031-0).
1319. Polkinghorne, A. and Branley, J. (2020). New insights into chlamydial zoonoses. *Microbiology Australia*, 41(1): 14–18. <https://doi.org/10.1071/MA20005>.
1320. Pollock, J. M., & Neill, S. D. (2002). Mycobacterium bovis infection and tuberculosis in cattle. *Veterinary Journal*, 163(2): 115–127.
1321. Polykovskij M.D. (1956) Stolbnyak. Infekcionnye i invazionnye bolezni krupnogo rogatogo skota: Pod red. F.A., Terenteva, A.A., Markova. M., Selhozgiz, 40–48.
1322. Pomanskaya L.A. (1963) On the reproduction of listeria in soil., *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.*, 6: 99–101.
1323. Poms, R. E., & Tatini, S. R. (2001). Survival of *Helicobacter pylori* in ready-to-eat foods at 4 degrees C. *International journal of food microbiology*, 63(3), 281–286. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(00\)00441-4](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(00)00441-4).
1324. Pongpan, S., Thanatrakolsri, P., Vittaporn, S., Khamnuan, P., & Daraswang, P. (2023). Prognostic Factors for Leptospirosis Infection Severity. *Tropical medicine and infectious disease*, 8(2), 112. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8020112>.
1325. Poovorawan Y. (2014). Epidemic of avian influenza A (H7N9) virus in China. *Pathogens and global health*, 108(4), 169–170. <https://doi.org/10.1179/2047772414Z.000000000206>.

1326. Popoff M. R. (2003). Detection of toxigenic clostridia. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 216, 137–152. <https://doi.org/10.1385/1-59259-344-5:137>.
1327. Popoff M. R. (2020). Tetanus in animals. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 32(2), 184–191. <https://doi.org/10.1177/1040638720906814>.
1328. Porcella, S. F., Raffel, S. J., Schruppf, M. E., Schriefer, M. E., Dennis, D. T., & Schwan, T. G. (2000). Serodiagnosis of Louse-Borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*. *Journal of clinical microbiology*, 38(10), 3561–3571. <https://doi.org/10.1128/JCM.38.10.3561-3571.2000>.
1329. Porter, S. R., Czaplicki, G., Mainil, J., Guattéo, R., & Saegerman, C. (2011). Q Fever: current state of knowledge and perspectives of research of a neglected zoonosis. *International journal of microbiology*, 248418. <https://doi.org/10.1155/2011/248418>.
1330. Portinha, I. M., Douillard, F. P., Korkeala, H., & Lindström, M. (2022). Sporulation Strategies and Potential Role of the Exosporium in Survival and Persistence of *Clostridium botulinum*. *International journal of molecular sciences*, 23(2), 754. <https://doi.org/10.3390/ijms23020754>.
1331. Pospischil A. (2009). From disease to etiology: historical aspects of Chlamydia-related diseases in animals and humans. *Drugs of today (Barcelona, Spain : 1998)*, 45 Suppl B, 141–146.
1332. Pospischil, A., Thoma, R., Hilbe, M., Grest, P., & Gebbers, J. O. (2002). Abortion in woman caused by caprine Chlamydophila abortus (Chlamydia psittaci serovar 1). *Swiss medical weekly*, 132(5–6), 64–66. <https://doi.org/10.4414/smw.2002.09911>.
1333. Pospischil, A., Thoma, R., Hilbe, M., Grest, P., Zimmermann, D., & Gebbers, J. O. (2002). Abort beim Menschen durch Chlamydophila abortus (Chlamydia psittaci serovar1) [Abortion in humans caused by Chlamydophila abortus (Chlamydia psittaci serovar 1)]. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 144(9), 463–466. <https://doi.org/10.1024/0036-7281.144.9.463>.
1334. Post-Treatment Lyme Disease Syndrome. Page last reviewed: January 10, 2022. <https://www.cdc.gov/lyme/postlds/index.html>.
1335. Poulain, B., & Popoff, M. R. (2019). Why Are Botulinum Neurotoxin-Producing Bacteria So Diverse and Botulinum Neurotoxins So Toxic?. *Toxins*, 11(1), 34. <https://doi.org/10.3390/toxins11010034>.
1336. Pouquet, M., Bareille, N., Guatteo, R., Moret, L., & Beaudeau, F. (2020). *Coxiella burnetii* infection in humans: to what extent do cattle in infected

- areas free from small ruminants play a role?. *Epidemiology and infection*, 148, e232. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001880>.
1337. Pozio E. (2020). How globalization and climate change could affect foodborne parasites. *Experimental parasitology*, 208, 107807. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2019.107807>.
1338. Pradhan, D., & Devi Negi, V. (2019). Stress-induced adaptations in Salmonella: A ground for shaping its pathogenesis. *Microbiological research*, 229, 126311. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2019.126311>.
1339. Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2019). Global Epidemiology of Mucormycosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 5(1), 26. <https://doi.org/10.3390/jof5010026>.
1340. Prakash, H., & Chakrabarti, A. (2021). Epidemiology of Mucormycosis in India. *Microorganisms*, 9(3), 523. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523>.
1341. Prescott J. F. (1991). Rhodococcus equi: an animal and human pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 4(1), 20–34. <https://doi.org/10.1128/CMR.4.1.20>.
1342. Prior, J. L., Parkhill, J., Hitchen, P. G., Mungall, K. L., Stevens, K., Morris, H. R., Reason, A. J., Oyston, P. C., Dell, A., Wren, B. W., & Titball, R. W. (2001). The failure of different strains of Yersinia pestis to produce lipopolysaccharide O-antigen under different growth conditions is due to mutations in the O-antigen gene cluster. *FEMS microbiology letters*, 197(2), 229–233. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10608.x>.
1343. Prouzet-Mauléon, V., Labadi, L., Bouges, N., Ménard, A., & Mégraud, F. (2006). Arcobacter butzleri: underestimated enteropathogen. *Emerging infectious diseases*, 12(2), 307–309. <https://doi.org/10.3201/eid1202.050570>.
1344. Psittacosis / Avian Chlamydiosis Ornithosis, Parrot Fever (2017). <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/psittacosis.pdf>
1345. Public Health Weekly Reports for JANUARY 22, 1937. (1937). *Public health reports (Washington, D.C. : 1896)*, 52(4), 95–123.
1346. Public Health Weekly Reports for JULY 29, 1921. (1921). *Public health reports (Washington, D.C. : 1896)*, 36(30), 1731–1792.
1347. Public Health Weekly Reports for SEPTEMBER 12, 1919. (1919). *Public health reports (Washington, D.C. : 1896)*, 34(37), 2061–2103.
1348. Pujol, C., & Bliska, J. B. (2003). The ability to replicate in macrophages is conserved between Yersinia pestis and Yersinia

- pseudotuberculosis. *Infection and immunity*, 71(10), 5892–5899. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.10.5892-5899.2003>.
1349. Pullinger, G. D., Bevir, T., & Lax, A. J. (2004). The *Pasteurella multocida* toxin is encoded within a lysogenic bacteriophage. *Molecular microbiology*, 51(1), 255–269. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03829.x>.
1350. Pushparaj, K., Kuchi Bhotla, H., Arumugam, V. A., Pappusamy, M., Easwaran, M., Liu, W. C., Issara, U., Rengasamy, K. R. R., Meyyazhagan, A., & Balasubramanian, B. (2022). Mucormycosis (black fungus) ensuing COVID-19 and comorbidity meets – Magnifying global pandemic grievance and catastrophe begins. *The Science of the total environment*, 805, 150355. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150355>.
1351. Qi, Z., Cui, Y., Zhang, Q., & Yang, R. (2016). Taxonomy of *Yersinia pestis*. *Advances in experimental medicine and biology*, 918, 35–78. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4_3.
1352. Quaglia, N. C., & Dambrosio, A. (2018). *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen?. *World journal of gastroenterology*, 24(31), 3472–3487. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3472>.
1353. Queen, C., Ward, A. C., & Hunter, D. L. (1994). Bacteria isolated from nasal and tonsillar samples of clinically healthy Rocky Mountain bighorn and domestic sheep. *Journal of wildlife diseases*, 30(1), 1–7. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-30.1.1>.
1354. Quentin, R., Huet, H., Wang, F. S., Geslin, P., Goudeau, A., & Selander, R. K. (1995). Characterization of *Streptococcus agalactiae* strains by multilocus enzyme genotype and serotype: identification of multiple virulent clone families that cause invasive neonatal disease. *Journal of clinical microbiology*, 33(10), 2576–2581. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.10.2576-2581.1995>.
1355. Query Fever, Coxiellosis, AbattoirFever (2017) https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/q_fever.pdf.
1356. Radoshevich, L., & Cossart, P. (2018). *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. *Nature reviews. Microbiology*, 16(1), 32–46. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.126>.
1357. Radostits, O. M., Gay, C. C., Hincheliff, K. W. and Constabel, P. D. (2007) *Veterinary Medicine. A text book of the disease of cattle, sheep, pig, goat and horses. 10th ed., Elsevier, London.* p. 1007–1040.
1358. Raghavan, R. K., Goodin, D. G., Neises, D., Anderson, G. A., & Ganta, R. R. (2016). Hierarchical Bayesian Spatio-Temporal Analysis of Climatic

- and Socio-Economic Determinants of Rocky Mountain Spotted Fever. *PloS one*, 11(3), e0150180. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150180>.
1359. Rahimi E. (2014). Prevalence and antimicrobial resistance of *Arcobacter* species isolated from poultry meat in Iran. *British poultry science*, 55(2), 174–180. <https://doi.org/10.1080/00071668.2013.878783>.
1360. Rahman, A., Bonny, T. S., Stonsaovapak, S., & Ananchaipattana, C. (2011). *Yersinia enterocolitica*: Epidemiological Studies and Outbreaks. *Journal of pathogens*, 2011, 239391. <https://doi.org/10.4061/2011/239391>.
1361. Raineri, E. J. M., Altulea, D., & van Dijl, J. M. (2022). Staphylococcal trafficking and infection-from 'nose to gut' and back. *FEMS microbiology reviews*, 46(1), fuab041. <https://doi.org/10.1093/femsre/fuab041>.
1362. Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., Denning, D. W., Loyse, A., & Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873–881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8).
1363. Rajasingham, R., Smith, R. M., Park, B. J., Jarvis, J. N., Govender, N. P., Chiller, T. M., Denning, D. W., Loyse, A., & Boulware, D. R. (2017). Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 873–881. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8).
1364. Ramakers, B. P., Heijne, M., Lie, N., Le, T. N., van Vliet, M., Claessen, V. P. J., Tolsma, P. J. P., De Rosa, M., Roest, H. I. J., Vanrompay, D., Heddema, E. R., Schneeberger, P., & Hermans, M. H. A. (2017). Zoonotic *Chlamydia caviae* Presenting as Community-Acquired Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 377(10), 992–994. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702983>.
1365. Ramamurthy, T., Das, B., Chakraborty, S., Mukhopadhyay, A. K., & Sack, D. A. (2020). Diagnostic techniques for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1/O139. *Vaccine*, 38 Suppl 1, A73–A82. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.099>.
1366. Ramamurthy, T., Nandy, R. K., Mukhopadhyay, A. K., Dutta, S., Mutreja, A., Okamoto, K., Miyoshi, S. I., Nair, G. B., & Ghosh, A. (2020). Virulence Regulation and Innate Host Response in the Pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 10, 572096. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572096>.
1367. Ramasamy I. (2004). The risk of accidental transmission of transmissible spongiform encephalopathy: identification of emerging issues. *Public health*, 118(6), 409–420. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2003.12.016>.

1368. Ramdas, K. E., Lyashchenko, K. P., Greenwald, R., Robbe-Austerman, S., McManis, C., & Waters, W. R. (2015). Mycobacterium bovis infection in humans and cats in same household, Texas, USA, 2012. *Emerging infectious diseases*, 21(3), 480–483. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140715>.
1369. Ramees, T. P., Dhama, K., Karthik, K., Rathore, R. S., Kumar, A., Saminathan, M., Tiwari, R., Malik, Y. S., & Singh, R. K. (2017). Arcobacter: an emerging food-borne zoonotic pathogen, its public health concerns and advances in diagnosis and control – a comprehensive review. *The veterinary quarterly*, 37(1), 136–161. <https://doi.org/10.1080/01652176.2017.1323355>.
1370. Ramos, A. C., Souza, G. N., & Lilenbaum, W. (2006). Influence of leptospirosis on reproductive performance of sows in Brazil. *Theriogenology*, 66(4), 1021–1025. <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2005.08.028>.
1371. Ramos, C. P., Foster, G., & Collins, M. D. (1997). Phylogenetic analysis of the genus Actinomyces based on 16S rRNA gene sequences: description of Arcanobacterium phocae sp. nov., Arcanobacterium bernardiae comb. nov., and Arcanobacterium pyogenes comb. nov. *International journal of systematic bacteriology*, 47(1), 46–53. <https://doi.org/10.1099/00207713-47-1-46>.
1372. Ramos, J. M., Malmierca, E., Reyes, F., & Tesfamariam, A. (2009). Louse-borne relapsing fever in Ethiopian children: experience of a rural hospital. *Tropical doctor*, 39(1), 34–36. <https://doi.org/10.1258/td.2008.080157>.
1373. Randall, L. P., Lemma, F., Koylass, M., Rogers, J., Ayling, R. D., Worth, D., Klita, M., Steventon, A., Line, K., Wragg, P., Muchowski, J., Kostrzewa, M., & Whatmore, A. M. (2015). Evaluation of MALDI-ToF as a method for the identification of bacteria in the veterinary diagnostic laboratory. *Research in veterinary science*, 101, 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2015.05.018>.
1374. Rantsios A. T. (2016). Zoonoses. *Encyclopedia of Food and Health*, 645–653. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00770-4>.
1375. Rao, A. K., Sobel, J., Chatham-Stephens, K., & Luquez, C. (2021). Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 70(2), 1–30. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7002a1>.
1376. Raoult, D., & Roux, V. (1997). Rickettsioses as paradigms of new or emerging infectious diseases. *Clinical microbiology reviews*, 10(4), 694–719. <https://doi.org/10.1128/CMR.10.4.694>.
1377. Raoult, D., & Roux, V. (1999). The body louse as a vector of reemerging human diseases. *Clinical infectious diseases : an official publication*

- of the Infectious Diseases Society of America*, 29(4), 888–911. <https://doi.org/10.1086/520454>.
1378. Raoult, D., Birtles, R. J., Montoya, M., Perez, E., Tissot-Dupont, H., Roux, V., & Guerra, H. (1999). Survey of three bacterial louse-associated diseases among rural Andean communities in Peru: prevalence of epidemic typhus, trench fever, and relapsing fever. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 29(2), 434–436. <https://doi.org/10.1086/520229>.
1379. Raoult, D., Lena, D., Perrimont, H., Gallais, H., Walker, D. H., & Casanova, P. (1986). Haemolysis with Mediterranean spotted fever and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 80(6), 961–962. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(86\)90272-5](https://doi.org/10.1016/0035-9203(86)90272-5).
1380. Raoult, D., Marrie, T., & Mege, J. (2005). Natural history and pathophysiology of Q fever. *The Lancet. Infectious diseases*, 5(4), 219–226. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70052-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70052-9).
1381. Raoult, D., Woodward, T., & Dumler, J. S. (2004). The history of epidemic typhus. *Infectious disease clinics of North America*, 18(1), 127–140. [https://doi.org/10.1016/S0891-5520\(03\)00093-X](https://doi.org/10.1016/S0891-5520(03)00093-X).
1382. Rapmund, G., Upham, R. W., Jr, Kundin, W. D., Manikumar, C., & Chan, T. C. (1969). Transovarial development of scrub typhus rickettsiae in a colony of vector mites. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(2), 251–258. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(69\)90155-2](https://doi.org/10.1016/0035-9203(69)90155-2).
1383. Rascovan, N., Sjögren, K. G., Kristiansen, K., Nielsen, R., Willerslev, E., Desnues, C., & Rasmussen, S. (2019). Emergence and Spread of Basal Lineages of *Yersinia pestis* during the Neolithic Decline. *Cell*, 176(1–2), 295–305.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.005>.
1384. Rasmussen, S., Allentoft, M. E., Nielsen, K., Orlando, L., Sikora, M., Sjögren, K. G., Pedersen, A. G., Schubert, M., Van Dam, A., Kapel, C. M., Nielsen, H. B., Brunak, S., Avetisyan, P., Epimakhov, A., Khalyapin, M. V., Gnuni, A., Kriiska, A., Lasak, I., Metspalu, M., Moiseyev, V., ... Willerslev, E. (2015). Early divergent strains of *Yersinia pestis* in Eurasia 5,000 years ago. *Cell*, 163(3), 571–582. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.009>.
1385. Rasti, E. S., & Brown, A. C. (2019). Cholera Toxin Encapsulated within Several *Vibrio cholerae* O1 Serotype Inaba Outer Membrane Vesicles Lacks a Functional B-Subunit. *Toxins*, 11(4), 207. <https://doi.org/10.3390/toxins11040207>.
1386. Rasti, E. S., Schappert, M. L., & Brown, A. C. (2018). Association of *Vibrio cholerae* 569B outer membrane vesicles with host cells occurs in a GM1-

- independent manner. *Cellular microbiology*, 20(6), e12828. <https://doi.org/10.1111/cmi.12828>.
1387. Rathish, B., Pillay, R., Wilson, A., & Pillay, V. V. (2023). Comprehensive Review of Bioterrorism. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
1388. Rathlavath, S., Kohli, V., Singh, A. S., Lekshmi, M., Tripathi, G., Kumar, S., & Nayak, B. B. (2017). Virulence genotypes and antimicrobial susceptibility patterns of *Arcobacter butzleri* isolated from seafood and its environment. *International journal of food microbiology*, 263, 32–37. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.005>.
1389. Ratovonjato, J., Rajerison, M., Rahelinirina, S., & Boyer, S. (2014). *Yersinia pestis* in *Pulex irritans* fleas during plague outbreak, Madagascar. *Emerging infectious diseases*, 20(8), 1414–1415. <https://doi.org/10.3201/eid2008.130629>.
1390. Reboli, A. C., & Farrar, W. E. (1989). *Erysipelothrix rhusiopathiae*: an occupational pathogen. *Clinical microbiology reviews*, 2(4), 354–359. <https://doi.org/10.1128/CMR.2.4.354>.
1391. Redhead, S. A., Cushion, M. T., Frenkel, J. K., & Stringer, J. R. (2006). *Pneumocystis* and *Trypanosoma cruzi*: nomenclature and typifications. *The Journal of eukaryotic microbiology*, 53(1), 2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1550-7408.2005.00072.x>.
1392. Rees, J. R., Pinner, R. W., Hajjeh, R. A., Brandt, M. E., & Reingold, A. L. (1998). The epidemiological features of invasive mycotic infections in the San Francisco Bay area, 1992–1993: results of population-based laboratory active surveillance. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27(5), 1138–1147.
1393. Regan, J. J., Traeger, M. S., Humpherys, D., Mahoney, D. L., Martinez, M., Emerson, G. L., Tack, D. M., Geissler, A., Yasmin, S., Lawson, R., Williams, V., Hamilton, C., Levy, C., Komatsu, K., Yost, D. A., & McQuiston, J. H. (2015). Risk factors for fatal outcome from rocky mountain spotted Fever in a highly endemic area-Arizona, 2002–2011. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(11), 1659–1666. <https://doi.org/10.1093/cid/civ116>.
1394. Regan, R. J., Dathan, J. R., & Treharne, J. D. (1979). Infective endocarditis with glomerulonephritis associated with cat chlamydia (*C. psittaci*) infection. *British heart journal*, 42(3), 349–352. <https://doi.org/10.1136/hrt.42.3.349>.
1395. Reid, A. B., Chen, S. C., & Worth, L. J. (2011). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected patients: new risks and diagnostic tools.

- Current opinion in infectious diseases*, 24(6), 534–544. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32834cac17>.
1396. Reid, F., Oakeshott, P., Kerry, S. R., Hay, P. E., & Jensen, J. S. (2017). Chlamydia related bacteria (Chlamydiales) in early pregnancy: community-based cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(2), 119.e9–119.e14. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.10.011>.
1397. Reintjes, R., Dedushaj, I., Gjini, A., Jorgensen, T. R., Cotter, B., Liefucht, A., D'Ancona, F., Dennis, D. T., Kosoy, M. A., Mulliqi-Osmani, G., Grunow, R., Kalaveshi, A., Gashi, L., & Humolli, I. (2002). Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerging infectious diseases*, 8(1), 69–73. <https://doi.org/10.3201/eid0801.010131>.
1398. Reintjes, R., Dedushaj, I., Gjini, A., Jorgensen, T. R., Cotter, B., Liefucht, A., D'Ancona, F., Dennis, D. T., Kosoy, M. A., Mulliqi-Osmani, G., Grunow, R., Kalaveshi, A., Gashi, L., & Humolli, I. (2002). Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerging infectious diseases*, 8(1), 69–73. <https://doi.org/10.3201/eid0801.010131>.
1399. Reis DA Silva Fernandes, D. L., Filgueira Bezerra, M., Sobreira Bezerra DA Silva, M., Leal, N. C., DE Souza Reis, C. R., & DE Almeida, A. M. P. (2021). Rodent hosts and flea vectors in Brazilian plague foci: a review. *Integrative zoology*, 16(6), 810–819. <https://doi.org/10.1111/1749-4877.12480>.
1400. Relman D. A. (1995). Has trench fever returned?. *The New England journal of medicine*, 332(7), 463–464. <https://doi.org/10.1056/NEJM199502163320710>.
1401. Renvoisé, A., Delaunay, P., Blanchouin, E., Cannavo, I., Cua, E., Socolovschi, C., Parola, P., & Raoult, D. (2012). Urban family cluster of spotted fever rickettsiosis linked to *Rhipicephalus sanguineus* infected with *Rickettsia conorii* subsp. *caspia* and *Rickettsia massiliae*. *Ticks and tick-borne diseases*, 3(5–6), 389–392. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2012.10.008>.
1402. Renzi, F., Dol, M., Raymackers, A., Manfredi, P., & Cornelis, G. R. (2015). Only a subset of *C. canimorsus* strains is dangerous for humans. *Emerging microbes & infections*, 4(8), e48. <https://doi.org/10.1038/emi.2015.48>.
1403. Reptile- and AmphibianAssociated Salmonellosis (2023) https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/reptile_associated_salmonellosis.pdf
1404. Reusken, C., van der Plaats, R., Opsteegh, M., de Bruin, A., & Swart, A. (2011). *Coxiella burnetii* (Q fever) in *Rattus norvegicus* and *Rattus rattus* at livestock farms and urban locations in the Netherlands; could *Rattus* spp.

- represent reservoirs for (re)introduction? *Preventive veterinary medicine*, 101(1–2), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2011.05.003>.
1405. Revich, B., Tokarevich, N., & Parkinson, A. J. (2012). Climate change and zoonotic infections in the Russian Arctic. *International journal of circumpolar health*, 71: 18792. doi: [10.3402/ijch.v71i0.18792](https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18792).
1406. Revised nomenclature for *Pneumocystis carinii*. The *Pneumocystis* Workshop. (1994). *The Journal of eukaryotic microbiology*, 41(5), 121S–122S.
1407. Reyes-Castro, P. A., Ernst, K. C., Walker, K. R., Hayden, M. H., & Alvarez-Hernandez, G. (2021). Knowledge, Attitudes, and Practices Related to Rocky Mountain Spotted Fever in Hermosillo, México. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 104(1), 184–189. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0181>.
1408. Ribes, J. A., Vanover-Sams, C. L., & Baker, D. J. (2000). Zygomycetes in human disease. *Clinical microbiology reviews*, 13(2), 236–301. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.2.236>.
1409. *Rickettsia prowazekii* (Infections Epidemic typhus, Typhus fever, Louse-borne typhus fever, Typhus exanthematicus, Classical typhus fever, Sylvatic typhus, European typhus, Brill–Zinsser disease, Jail fever)(2017). https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/typhus_fever.pdf
1410. Rippey S. R. (1994). Infectious diseases associated with molluscan shellfish consumption. *Clinical microbiology reviews*, 7(4), 419–425. <https://doi.org/10.1128/CMR.7.4.419>.
1411. Riseti, R. M., Zastempowska, E., Twarużek, M., Lassa, H., Pantoja, J. C. F., de Vargas, A. P. C., Guerra, S. T., Bolaños, C. A. D., de Paula, C. L., Alves, A. C., Colhado, B. S., Portilho, F. V. R., Tasca, C., Lara, G. H. B., & Ribeiro, M. G. (2017). Virulence markers associated with *Trueperella pyogenes* infections in livestock and companion animals. *Letters in applied microbiology*, 65(2), 125–132. <https://doi.org/10.1111/lam.12757>.
1412. Rivas, L., Fegan, N., & Vanderlinde, P. (2004). Isolation and characterisation of *Arcobacter butzleri* from meat. *International journal of food microbiology*, 91(1), 31–41. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(03\)00328-3](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00328-3).
1413. Roberts T.A., Aitken I.D. (1973/1974) Botulism in birds and mammals in Great Britain and an assessment of the toxicity of *Clostridium botulinum* type C toxin in domestic fowl // In A.N. Barker, G.W. Gould, J. Wolf (eds.). *Spore Research*, Academic Press, London., 1–9.
1414. Roberts, A. J., & Wiedmann, M. (2003). Pathogen, host and environmental factors contributing to the pathogenesis of listeriosis. *Cellular and*

molecular life sciences: CMLS, 60(5), 904–918. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-2225-6>

1415. Roberts, T., O'Connor, C., Nuñez-Garcia, J., de la Rua-Domenech, R., & Smith, N. H. (2014). Unusual cluster of *Mycobacterium bovis* infection in cats. *The Veterinary record*, 174(13), 326. <https://doi.org/10.1136/vr.102457>.

1416. Robyn, M. P., Newman, A. P., Amato, M., Walawander, M., Kothe, C., Nerone, J. D., Pomerantz, C., Behraves, C. B., Biggs, H. M., Dahlgren, F. S., Pieracci, E. G., Whitfield, Y., Sider, D., Ozaldin, O., Berger, L., Buck, P. A., Downing, M., & Blog, D. (2015). Q Fever Outbreak Among Travelers to Germany Who Received Live Cell Therapy--United States and Canada, 2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(38), 1071–1073. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6438a3>.

1417. Roden, M. M., Zaoutis, T. E., Buchanan, W. L., Knudsen, T. A., Sarkisova, T. A., Schaufele, R. L., Sein, M., Sein, T., Chiou, C. C., Chu, J. H., Kontoyiannis, D. P., & Walsh, T. J. (2005). Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(5), 634–653. <https://doi.org/10.1086/432579>.

1418. Rodrigues, A. M., Beale, M. A., Hagen, F., Fisher, M. C., Terra, P. P. D., de Hoog, S., Brilhante, R. S. N., de Aguiar Cordeiro, R., de Souza Collares Maia Castelo-Branco, D., Rocha, M. F. G., Sidrim, J. J. C., & de Camargo, Z. P. (2020). The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Studies in mycology*, 97, 100095. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2020.02.001>.

1419. Rodriguez, J., Blais, M. C., Lapointe, C., Arsenault, J., Carioto, L., & Harel, J. (2014). Serologic and urinary PCR survey of leptospirosis in healthy cats and in cats with kidney disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 28(2), 284–293. <https://doi.org/10.1111/jvim.12287>.

1420. Rodriguez-Campos, S., Smith, N. H., Boniotti, M. B., Aranaz, A. (2014). Overview and phylogeny of *Mycobacterium tuberculosis* complex organisms: implications for diagnostics and legislation of bovine tuberculosis. *Research in Veterinary Science*, 97: 5–19. doi.10.1016/j.rvsc.2014.02.009.

1421. Rogovskyy, A. S., Lawhon, S., Kuczmanski, K., Gillis, D. C., Wu, J., Hurley, H., Rogovska, Y. V., Konganti, K., Yang, C. Y., & Duncan, K. (2018). Phenotypic and genotypic characteristics of *Trueperella pyogenes* isolated from ruminants. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 30(3), 348–353. <https://doi.org/10.1177/1040638718762479>.

1422. Rolain J. M. (2013). Food and human gut as reservoirs of transferable antibiotic resistance encoding genes. *Frontiers in microbiology*, 4, 173. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2013.00173>.
1423. Rolain, J. M., Brouqui, P., Koehler, J. E., Maguina, C., Dolan, M. J., & Raoult, D. (2004). Recommendations for treatment of human infections caused by Bartonella species. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 48(6), 1921–1933. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.6.1921-1933.2004>.
1424. Rood, J. I., Adams, V., Lacey, J., Lyras, D., McClane, B. A., Melville, S. B., Moore, R. J., Popoff, M. R., Sarker, M. R., Songer, J. G., Uzal, F. A., & Van Immerseel, F. (2018). Expansion of the Clostridium perfringens toxin-based typing scheme. *Anaerobe*, 53, 5–10. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.04.011>.
1425. Roqueplo, C., Cabre, O., Davoust, B., & Kodjo, A. (2013). Epidemiological study of animal leptospirosis in new caledonia. *Veterinary medicine international*, 2013, 826834. <https://doi.org/10.1155/2013/826834>.
1426. Roop, R. M., Barton, I. S., Hoppersberger, D., & Martin, D. W. (2021). Uncovering the Hidden Credentials of Brucella Virulence. *Microbiology and molecular biology reviews*, 85(1), e00021–19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00021-19>.
1427. Rordorf, T., Züger, C., Zbinden, R., von Graevenitz, A., & Pirovino, M. (2000). Streptobacillus moniliformis endocarditis in an HIV-positive patient. *Infection*, 28(6), 393–394. <https://doi.org/10.1007/s150100070012>.
1428. Rose H.M. (1949). The clinical manifestations and laboratory diagnosis of rickettsialpox. *Annals of internal medicine*, 31(5). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-31-5-871>.
1429. Rosen M.N. (1971) Botulism // In J.W. Davis, R.C. Anderson, L. Karstad, D.O. Trainer (eds.). Infectious and Parasitic Diseases of Wild Birds. – 1971. – Iowa State University Press, Ames, IA., 100–117.
1430. Rosenfeld, G., & Bressler, B. (2010). Mycobacterium avium paratuberculosis and the etiology of Crohn's disease: a review of the controversy from the clinician's perspective. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*, 24(10), 619–624. <https://doi.org/10.1155/2010/698362>.
1431. Rossetti, C. A., Arenas-Gamboa, A. M., & Maurizio, E. (2017). Caprine brucellosis: A historically neglected disease with significant impact on public health. *Neglected tropical diseases*, 11(8), e0005692. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005692>.

1432. Rossetti, C. A., Maurizio, E., & Rossi, U. A. (2022). Comparative Review of Brucellosis in Small Domestic Ruminants. *Frontiers in veterinary science*, 9, 887671. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.887671>.
1433. Rossetto, O., Scorzeto, M., Megighian, A., & Montecucco, C. (2013). Tetanus neurotoxin. *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 66, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2012.12.027>.
1434. Rostamian, M., Rahmati, D., & Akya, A. (2022). Clinical manifestations, associated diseases, diagnosis, and treatment of human infections caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae*: a systematic review. *Germs*, 12(1), 16–31. <https://doi.org/10.18683/germs.2022.1303>.
1435. Roux, A., Gonzalez, F., Roux, M., Mehrad, M., Menotti, J., Zahar, J. R., Tadros, V. X., Azoulay, E., Brillet, P. Y., Vincent, F., & Groupe de recherche respiratoire en réanimation en onco-hématologie (Grrr-OH) (2014). Update on pulmonary Pneumocystis jirovecii infection in non-HIV patients. *Medecine et maladies infectieuses*, 44(5), 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.01.007>.
1436. Roveery, C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2008). Questions on Mediterranean spotted fever a century after its discovery. *Emerging infectious diseases*, 14(9), 1360–1367. <https://doi.org/10.3201/eid1409.071133>.
1437. Rowlinson, M. C., Bruckner, D. A., Hinnebusch, C., Nielsen, K., & Deville, J. G. (2006). Clearance of Cellulosimicrobium cellulans bacteremia in a child without central venous catheter removal. *Journal of clinical microbiology*, 44(7), 2650–2654. <https://doi.org/10.1128/JCM.02485-05>.
1438. Roy, S., McElwain, T. F., & Wan, Y. (2011). A network control theory approach to modeling and optimal control of zoonoses: case study of brucellosis transmission in sub-Saharan Africa. *Neglected tropical diseases*, 5(10), e1259. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001259>.
1439. Rubin, J. E., & Chirino-Trejo, M. (2011). Prevalence, sites of colonization, and antimicrobial resistance among Staphylococcus pseudintermedius isolated from healthy dogs in Saskatoon, Canada. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 23(2), 351–354. <https://doi.org/10.1177/104063871102300227>.
1440. Rudramurthy, S. M., Hoenigl, M., Meis, J. F., Cornely, O. A., Muthu, V., Gangneux, J. P., Perfect, J., Chakrabarti, A., & ECMM and ISHAM (2021). ECMM/ISHAM recommendations for clinical management of COVID-19 associated mucormycosis in low- and middle-income countries. *Mycoses*, 64(9), 1028–1037. <https://doi.org/10.1111/myc.13335>.

1441. Rummel, A., Bade, S., Alves, J., Bigalke, H., & Binz, T. (2003). Two carbohydrate binding sites in the H(CC)-domain of tetanus neurotoxin are required for toxicity. *Journal of molecular biology*, 326(3), 835–847. [https://doi.org/10.1016/s0022-2836\(02\)01403-1](https://doi.org/10.1016/s0022-2836(02)01403-1).
1442. Runge, M., von Keyserlingk, M., Braune, S., Becker, D., Plenge-Bönig, A., Freise, J. F., Pelz, H. J., & Esther, A. (2013). Distribution of rodenticide resistance and zoonotic pathogens in Norway rats in Lower Saxony and Hamburg, Germany. *Pest management science*, 69(3), 403–408. <https://doi.org/10.1002/ps.3369>.
1443. Rupasinghe, R., Chomel, B. B., & Martínez-López, B. (2022). Climate change and zoonoses: A review of the current status, knowledge gaps, and future trends. *Acta tropica*, 226, 106225. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106225>.
1444. Rupp M. E. (1992). Streptobacillus moniliformis endocarditis: case report and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 14(3), 769–772. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.3.769>.
1445. Russell, P., Eley, S. M., Hibbs, S. E., Manchee, R. J., Stagg, A. J., & Titball, R. W. (1995). A comparison of Plague vaccine, USP and EV76 vaccine induced protection against Yersinia pestis in a murine model. *Vaccine*, 13(16), 1551–1556. [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(95\)00090-n](https://doi.org/10.1016/0264-410x(95)00090-n).
1446. Rust M. K. (2017). The Biology and Ecology of Cat Fleas and Advancements in Their Pest Management: A Review. *Insects*, 8(4), 118. <https://doi.org/10.3390/insects8040118>.
1447. Rutty J. (1770) A Chronological History of the Weather and Seasons, and of the Prevailing Diseases in Dublin. London: Robinson and Roberts.
1448. Ružić-Sabljić, E., Maraspin, V., Stupica, D., Rojko, T., Bogovič, P., Strle, F., & Cerar, T. (2017). Comparison of MKP and BSK-H media for the cultivation and isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato. *PloS one*, 12(2), e0171622. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171622>.
1449. Ryom, L., De Miguel, R., Cotter, A. G., Podlekareva, D., Beguelin, C., Waalewijn, H., Arribas, J. R., Mallon, P. W. G., Marzolini, C., Kirk, O., Bamford, A., Rauch, A., Molina, J. M., Kowalska, J. D., Guaraldi, G., Winston, A., Boesecke, C., Cinque, P., Welch, S., Collins, S., ... EACS Governing Board (2022). Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV medicine*, 23(8), 849–858. <https://doi.org/10.1111/hiv.13268>.
1450. Rzewuska, M., Kwiecień, E., Chrobak-Chmiel, D., Kizerwetter-Świda, M., Stefańska, I., & Gieryńska, M. (2019). Pathogenicity and Virulence of

- Trueperella pyogenes*: A Review. *International journal of molecular sciences*, 20(11), 2737. <https://doi.org/10.3390/ijms20112737>.
1451. Sabra, A., el Masry, B., & Shaib, H. (2021) A Review of Brucellosis: A Recent Major Outbreak in Lebanon. *Journal of Environmental Science and Public Health*, 5(1), 56–76. doi:10.26502/jesph.96120117.
1452. Saccente, M., & Woods, G. L. (2010). Clinical and laboratory update on blastomycosis. *Clinical microbiology reviews*, 23(2), 367–381. <https://doi.org/10.1128/CMR.00056-09>.
1453. Sachse, K., Bavoil, P. M., Kaltenboeck, B., Stephens, R. S., Kuo, C. C., Rosselló-Móra, R., & Horn, M. (2015). Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, Chlamydia, to include all currently recognized species. *Systematic and applied microbiology*, 38(2), 99–103. <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2014.12.004>.
1454. Sack, D. A., Sack, R. B., Nair, G. B., & Siddique, A. K. (2004). Cholera. *Lancet (London, England)*, 363(9404), 223–233. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)15328-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)15328-7).
1455. Sack, D. A., Tacket, C. O., Cohen, M. B., Sack, R. B., Losonsky, G. A., Shimko, J., Nataro, J. P., Edelman, R., Levine, M. M., Giannella, R. A., Schiff, G., & Lang, D. (1998). Validation of a volunteer model of cholera with frozen bacteria as the challenge. *Infection and immunity*, 66(5), 1968–1972. <https://doi.org/10.1128/IAI.66.5.1968-1972.1998>.
1456. Saenz-Ibarra, B., Prieto, V. G., Torres-Cabala, C. A., Huen, A., Nagarajan, P., Tetzlaff, M. T., Curry, J. L., Ivan, D., & Aung, P. P. (2018). Coccidioidomycosis Involving Lungs and Skin: A Mimicker of Metastatic Disease. *The American Journal of dermatopathology*, 40(3), e41–e43. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000986>.
1457. Sah, P., Vilches, T. N., Moghadas, S. M., Pandey, A., Gondi, S., Schneider, E. C., Singer, J., Chokshi, D. A., & Galvani, A. P. (2022). Return on Investment of the COVID-19 Vaccination Campaign in New York City. *JAMA network open*, 5(11), e2243127. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.43127>.
1458. Sahin, M., Atabay, H. I., Bicakci, Z., Unver, A., & Otlu, S. (2007). Outbreaks of tularemia in Turkey. *The Kobe journal of medical sciences*, 53(1-2), 37–42.
1459. Sahin, O., Zhang, Q., Meitzler, J. C., Harr, B. S., Morishita, T. Y., & Mohan, R. (2001). Prevalence, antigenic specificity, and bactericidal activity of poultry anti-Campylobacter maternal antibodies. *Applied and environmental microbiology*, 67(9), 3951–3957. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.9.3951-3957.2001>.

1460. Sakharwade, S. C., Sharma, P. K., & Mukhopadhaya, A. (2013). *Vibrio cholerae* porin OmpU induces pro-inflammatory responses, but down-regulates LPS-mediated effects in RAW 264.7, THP-1 and human PBMCs. *PloS one*, 8(9), e76583. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076583>.
1461. Salem, L., Nashwa, M.A.K., Mona, S.A., Barakat, A.M.A. (2019) Antimicrobial resistance of *Campylobacter jejuni* isolated from chicken, some animal products and human in Kalyoubia, Egypt, with special reference to its viability. *Benhav. Vet. Med. J.*, 36: 156–163.
1462. Salih, S. Y., Mustafa, D., Abdel Wahab, S. M., Ahmed, M. A., & Omer, A. (1977). Louse-borne relapsing fever: I. A clinical and laboratory study of 363 cases in the Sudan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 71(1), 43–48. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(77\)90206-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(77)90206-1).
1463. Salmonellosis: Paratyphoid, Nontyphoidal Salmonellosis (2013) https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/nontyphoidal_salmonellosis.pdf
1464. Salvatore, P., Casamassimi, A., Sommese, L., Fiorito, C., Ciccodicola, A., Rossiello, R., Avallone, B., Grimaldi, V., Costa, V., Rienzo, M., Colicchio, R., Williams-Ignarro, S., Pagliarulo, C., Prudente, M. E., Abbondanza, C., Lamberti, F., Baroni, A., Buommino, E., Farzati, B., Tufano, M. A., ... Napoli, C. (2008). Detrimental effects of *Bartonella henselae* are counteracted by L-arginine and nitric oxide in human endothelial progenitor cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(27), 9427–9432. <https://doi.org/10.1073/pnas.0803602105>
1465. Samadi, A. R., Huq, M. I., Shahid, N., Khan, M. U., Eusof, A., Rahman, A. S., Yunus, M., & Faruque, A. S. (1983). Classical *Vibrio cholerae* biotype displaces EL tor in Bangladesh. *Lancet (London, England)*, 1(8328), 805–807. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(83\)91860-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(83)91860-3).
1466. Sambasiva, R. R., Naveen, G., P, B., & Agarwal, S. K. (2003). Leptospirosis in India and the rest of the world. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 7(3), 178–193. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702003000300003>.
1467. Samir, A., Soliman, R., El-Hariri, M., Abdel-Moein, K., & Hatem, M. E. (2015). Leptospirosis in animals and human contacts in Egypt: broad range surveillance. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(3), 272–277. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0102-2015>.
1468. Sánchez, J., Souriau, A., Buendía, A. J., Arricau-Bouvery, N., Martínez, C. M., Salinas, J., Rodolakis, A., & Navarro, J. A. (2006). Experimental *Coxiella burnetii* infection in pregnant goats: a histopathological and immunohistochemical study. *Journal of comparative pathology*, 135(2–3), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2006.06.003>.

1469. Sanco W.D. (2013). Working Document on Eradication of Bovine Tuberculosis in the EU. Accepted by the Bovine tuberculosis subgroup of the Task Force on Monitoring Animal Disease Eradication. Brussels SANCO/7059/2013.
1470. Sanford, S. E., Josephson, G. K., & MacDonald, A. (1994). Coxiella burnetii (Q fever) abortion storms in goat herds after attendance at an annual fair. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 35(6), 376–378.
1471. Sangaré, A. K., Doumbo, O. K., & Raoult, D. (2016). Management and Treatment of Human Lice. *BioMed research international*, 2016, 8962685. <https://doi.org/10.1155/2016/8962685>.
1472. Santoriello, F. J., Michel, L., Unterweger, D., & Pukatzki, S. (2020). Pandemic Vibrio cholerae shuts down site-specific recombination to retain an interbacterial defence mechanism. *Nature communications*, 11(1), 6246. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20012-7>.
1473. Santos, F., Leal, D. C., Raso, T. F., Souza, B. M. P. S., Cunha, R. M., Martinez, V. H. R., Barrouin-Melo, S. M., & Franke, C. R. (2014). Risk factors associated with Chlamydia psittaci infection in psittacine birds. *Journal of medical microbiology*, 63(Pt 3), 458–463. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.060632-0>.
1474. Santos, N., Correia-Neves, M., Ghebremichael, S., Källenius, G., Svenson, S. B., & Almeida, V. (2009). Epidemiology of Mycobacterium bovis infection in wild boar (Sus scrofa) from Portugal. *Journal of wildlife diseases*, 45(4): 1048–1061.
1475. Sardo, S., Pes, C., Corona, A., Laconi, G., Crociani, C., Caddori, P., Luisa Boi, M., & Finco, G. (2022). The Great pretender: the first case of septic shock due to Capnocytophaga canimorsus in Sardinia. A Case report and review of the literature. *Journal of public health research*, 11(4), 22799036221133234. <https://doi.org/10.1177/22799036221133234>.
1476. Sarma, P. S., & Mohanty, S. (2001). Capnocytophaga cynodegmi cellulitis, bacteremia, and pneumonitis in a diabetic man. *Journal of clinical microbiology*, 39(5), 2028–2029. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.5.2028-2029.2001>.
1477. Sarosi, G. A., Eckman, M. R., Davies, S. F., & Laskey, W. K. (1979). Canine blastomycosis as a harbinger of human disease. *Annals of internal medicine*, 91(5), 733–735. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-91-5-733>.
1478. Sasidharan, S., & Saudagar, P. (2021). Leishmaniasis: where are we and where are we heading?. *Parasitology research*, 120(5), 1541–1554. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07139-2>.

1479. Saubolle, M. A., McKellar, P. P., & Sussland, D. (2007). Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *Journal of clinical microbiology*, 45(1), 26–30. <https://doi.org/10.1128/JCM.02230-06>.
1480. Say, L., Chou, D., Gemmill, A., Tunçalp, Ö., Moller, A. B., Daniels, J., Gülmezoglu, A. M., Temmerman, M., & Alkema, L. (2014). Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet. Global health*, 2(6), e323–e333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X).
1481. Sayers, M.H., & Hill, I.G. (1948). The occurrence and identification of the typhus group of fevers in Southeast Asia Command. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 90(1), 6–22.
1482. Schachter, J., Ostler, H. B., & Meyer, K. F. (1969). Human infection with the agent of feline pneumonitis. *Lancet (London, England)*, 1(7605), 1063–1065. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)91703-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(69)91703-6).
1483. Schaechter, M. (2009). *Encyclopedia of Microbiology*. New York: Academic Press.
1484. Scheelings, T. F., Lightfoot, D., & Holz, P. (2011). Prevalence of Salmonella in Australian reptiles. *Journal of wildlife diseases*, 47(1), 1–11. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-47.1.1>.
1485. Schiavo, G., Matteoli, M., & Montecucco, C. (2000). Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiological reviews*, 80(2), 717–766. <https://doi.org/10.1152/physrev.2000.80.2.717>.
1486. Schlech, W. F., 3rd, Lavigne, P. M., Bortolussi, R. A., Allen, A. C., Haldane, E. V., Wort, A. J., Hightower, A. W., Johnson, S. E., King, S. H., Nicholls, E. S., & Broome, C. V. (1983). Epidemic listeriosis--evidence for transmission by food. *The New England journal of medicine*, 308(4), 203–206. <https://doi.org/10.1056/NEJM198301273080407>.
1487. Schloderer, D., Owen, H., Clark, P., Stenos, J., & Fenwick, S. G. (2006). Rickettsia felis in fleas, Western Australia. *Emerging infectious diseases*, 12(5), 841–843. <https://doi.org/10.3201/eid1205.051458>.
1488. Schmitz, A., Korbel, R., Thiel, S., Wörle, B., Gohl, C., & Rinder, M. (2018). High prevalence of Mycobacterium genavense within flocks of pet birds. *Veterinary microbiology*, 218, 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2018.03.026>.
1489. Schmitz, J. E., Stratton, C. W., Persing, D. H., & Tang, Y. W. (2022). Forty Years of Molecular Diagnostics for Infectious Diseases. *Journal of clinical microbiology*, 60(10), e0244621. <https://doi.org/10.1128/jcm.02446-21>.
1490. Schneeberger, P. M., Hermans, M. H., van Hannen, E. J., Schellekens, J. J., Leenders, A. C., & Wever, P. C. (2010). Real-time PCR with serum samples

- is indispensable for early diagnosis of acute Q fever. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 17(2), 286–290. <https://doi.org/10.1128/CVI.00454-09>.
1491. Schneeberger, P. M., Wintenberger, C., van der Hoek, W., & Stahl, J. P. (2014). Q fever in the Netherlands – 2007–2010: what we learned from the largest outbreak ever. *Medecine et maladies infectieuses*, 44(8), 339–353. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.02.006>.
1492. Schneider, M.C., Jancloes, M., Buss, D.F., Aldighieri, S., Bertherat, E., Najera, P., Galan, D.I., Durski, K., & Espinal, M.A. (2013). Leptospirosis: a silent epidemic disease. *International journal of environmental research and public health*, 10(12), 7229–7234. <https://doi.org/10.3390/ijerph10127229>.
1493. Schommer, S. K., Harrison, N., Linville, M., Samuel, M. S., Hammond, S. L., Wells, K. D., & Prather, R. S. (2021). Serologic titers to *Leptospira* in vaccinated pigs and interpretation for surveillance. *PloS one*, 16(11), e0260052. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260052>.
1494. Schruefer, S., Pschibul, A., Wong, S. S. W., Sae-Ong, T., Wolf, T., Schäuble, S., Panagiotou, G., Brakhage, A. A., Aimaniananda, V., Kniemeyer, O., & Ebel, F. (2023). Distinct transcriptional responses to fludioxonil in *Aspergillus fumigatus* and its $\Delta tcsC$ and $\Delta skn7$ mutants reveal a crucial role for Skn7 in the cell wall reorganizations triggered by this antifungal. *BMC genomics*, 24(1), 684. <https://doi.org/10.1186/s12864-023-09777-5>.
1495. Schuchat A. (1998). Epidemiology of group B streptococcal disease in the United States: shifting paradigms. *Clinical microbiology reviews*, 11(3), 497–513. <https://doi.org/10.1128/CMR.11.3.497>.
1496. Schudel, S., Gygax, L., Kositz, C., Kuenzli, E., & Neumayr, A. (2024). Human granulocytotropic anaplasmosis-A systematic review and analysis of the literature. *PLoS neglected tropical diseases*, 18(8), e0012313. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012313>.
1497. Schumaker, B. (2013). Risks of *Brucella abortus* spillover in the Greater Yellowstone area. *Revue scientifique et technique*, 32(1), 71–77. <https://doi.org/10.20506/rst.32.1.2185>.
1498. Schütze, K., Hentschel, E., Dragosics, B., & Hirschl, A. M. (1995). *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. *Gut*, 36(6), 831–833. <https://doi.org/10.1136/gut.36.6.831>.
1499. Schwartz, I. S., & Kauffman, C. A. (2020). Blastomycosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 41(1), 31–41. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400281>.
1500. Schwarz, N. G., Loderstaedt, U., Hahn, A., Hinz, R., Zautner, A. E., Eibach, D., Fischer, M., Hagen, R. M., & Frickmann, H. (2017). Microbiological

- laboratory diagnostics of neglected zoonotic diseases (NZDs). *Acta tropica*, 165, 40–65. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.09.003>.
1501. Scott, C., Cavanaugh, J. S., Silk, B. J., Ershova, J., Mazurek, G. H., LoBue, P. A., & Moonan, P. K. (2017). Comparison of Sputum-Culture Conversion for Mycobacterium bovis and M. tuberculosis. *Emerging infectious diseases*, 23(3), 456–462. <https://doi.org/10.3201/eid2303.161916>.
1502. Sebahia, M., Peck, M. W., Minton, N. P., Thomson, N. R., Holden, M. T., Mitchell, W. J., Carter, A. T., Bentley, S. D., Mason, D. R., Crossman, L., Paul, C. J., Ivens, A., Wells-Bennik, M. H., Davis, I. J., Cerdeño-Tárraga, A. M., Churcher, C., Quail, M. A., Chillingworth, T., Feltwell, T., Fraser, A., ... Parkhill, J. (2007). Genome sequence of a proteolytic (Group I) Clostridium botulinum strain Hall A and comparative analysis of the clostridial genomes. *Genome research*, 17(7), 1082–1092. <https://doi.org/10.1101/gr.6282807>.
1503. Sebbane, F., Devalckenaere, A., Foulon, J., Carniel, E., & Simonet, M. (2001). Silencing and reactivation of urease in Yersinia pestis is determined by one G residue at a specific position in the ureD gene. *Infection and immunity*, 69(1), 170–176. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.1.170-176.2001>.
1504. Sebbane, F., Gardner, D., Long, D., Gowen, B. B., & Hinnebusch, B. J. (2005). Kinetics of disease progression and host response in a rat model of bubonic plague. *The American journal of pathology*, 166(5), 1427–1439. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62360-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62360-7).
1505. Sebbane, F., Jarrett, C. O., Gardner, D., Long, D., & Hinnebusch, B. J. (2006). Role of the Yersinia pestis plasminogen activator in the incidence of distinct septicemic and bubonic forms of flea-borne plague. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(14), 5526–5530. <https://doi.org/10.1073/pnas.0509544103>.
1506. Sebbane, F., Jarrett, C. O., Linkenhoker, J. R., & Hinnebusch, B. J. (2004). Evaluation of the role of constitutive isocitrate lyase activity in Yersinia pestis infection of the flea vector and mammalian host. *Infection and immunity*, 72(12), 7334–7337. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.12.7334-7337.2004>.
1507. Sebbane, F., Jarrett, C., Gardner, D., Long, D., & Hinnebusch, B. J. (2009). The Yersinia pestis cafIM1A1 fimbrial capsule operon promotes transmission by flea bite in a mouse model of bubonic plague. *Infection and immunity*, 77(3), 1222–1229. <https://doi.org/10.1128/IAI.00950-08>.
1508. Sebbane, F., Mandrand-Berthelot, M. A., & Simonet, M. (2002). Genes encoding specific nickel transport systems flank the chromosomal urease locus of pathogenic yersiniae. *Journal of bacteriology*, 184(20), 5706–5713. <https://doi.org/10.1128/JB.184.20.5706-5713.2002>.

1509. Segal B. H. (2009). Aspergillosis. *The New England journal of medicine*, 360(18), 1870–1884. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0808853>.
1510. Seiwald, S., Simeon, A., Hofer, E., Weiss, G., & Bellmann-Weiler, R. (2020). Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms*, 8(10), 1597. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>.
1511. Seki, M., Sakata, T., Toyokawa, M., Nishi, I., & Tomono, K. (2016). A Chronic Respiratory Pasteurella multocida Infection Is Well-Controlled by Long-Term Macrolide Therapy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*, 55(3), 307–310. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.4929>.
1512. Selbitz, H. J., Truyen, U., Valentin-Weigand, P. (ed.) (2011). Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions-und Seuchenlehre. Ferdinand Enke. Verlag, Stuttgart, 128 p.
1513. Semmelweis, I. P. (1861) *Die Aetiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*. (University of Wisconsin Press, 1983).
1514. Senthilkumar, K., Tirumurugaan, K.G., Ravikumar, G. (2023) Understanding the Seroepidemiology of Canine Leptospirosis in Tamil Nadu: Need for Inclusion of Additional Serovars in Dog Vaccines. *International Journal of Bio-resource and Stress Management*, 14(1): 075–082. doi: [HTTPS://DOI.ORG/10.23910/1.2023.3341](https://doi.org/10.23910/1.2023.3341).
1515. Sepúlveda, V. E., Márquez, R., Turissini, D. A., Goldman, W. E., & Matute, D. R. (2017). Genome Sequences Reveal Cryptic Speciation in the Human Pathogen *Histoplasma capsulatum*. *mBio*, 8(6), e01339-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.01339-17>.
1516. Serrano, M., Sevilla, I. A., Fuertes, M., Geijo, M., Risalde, M. Á., Ruiz-Fons, J. F., Garrido, J. M. (2018). Different lesion distribution in calves orally or intratracheally challenged with Mycobacterium bovis: implications for diagnosis. *Veterinary Research*, 49(1): 74. doi.10.1186/s13567-018-0566-2.
1517. Serris, A., Danion, F., & Lanternier, F. (2019). Disease Entities in Mucormycosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 5(1), 23. <https://doi.org/10.3390/jof5010023>.
1518. Sethi, S., Sharma, N., Kakkar, N., Taneja, J., Chatterjee, S. S., Banga, S. S., & Sharma, M. (2010). Increasing trends of leptospirosis in northern India: a clinico-epidemiological study. *PLoS neglected tropical diseases*, 4(1), e579. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000579>.
1519. Severin, W. P., de la Fuente, A. A., & Stringer, M. F. (1984). Clostridium perfringens type C causing necrotising enteritis. *Journal of clinical pathology*, 37(8), 942–944. <https://doi.org/10.1136/jcp.37.8.942>.

1520. Seyedmousavi, S., Bosco, S. M. G., de Hoog, S., Ebel, F., Elad, D., Gomes, R. R., Jacobsen, I. D., Jensen, H. E., Martel, A., Mignon, B., Pasmans, F., Piecková, E., Rodrigues, A. M., Singh, K., Vicente, V. A., Wibbelt, G., Wiederhold, N. P., & Guillot, J. (2018). Fungal infections in animals: a patchwork of different situations. *Medical mycology*, 56(suppl_1), 165–187. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx104>.
1521. Seyedmousavi, S., Guillot, J., Toloee, A., Verweij, P. E., & de Hoog, G. S. (2015). Neglected fungal zoonoses: hidden threats to man and animals. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(5), 416–425. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.031>.
1522. Shange, N., Gouws, P., & Hoffman, L. C. (2019). Campylobacter and Arcobacter species in food-producing animals: prevalence at primary production and during slaughter. *World journal of microbiology & biotechnology*, 35(9), 146. <https://doi.org/10.1007/s11274-019-2722-x>.
1523. Sharmin, S., Ohori, A., Sano, A., Kamei, K., Yamaguchi, M., Takeo, K., Uno, J., Nishimura, K., & Miyaji, M. (2003). Histoplasma capsulatum variety duboisii isolated in Japan from an HIV-infected Ugandan patient. *Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology*, 44(4), 299–306. <https://doi.org/10.3314/jjmm.44.299>.
1524. Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 1(1), a006841. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006841>.
1525. Shaughnessy, R. G., Meade, K. G., McGivney, B. A., Allan, B., & O'Farrelly, C. (2011). Global gene expression analysis of chicken caecal response to Campylobacter jejuni. *Veterinary immunology and immunopathology*, 142(1-2), 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2011.04.010>.
1526. Shea, A., Hatch, A., De Risio, L., & Beltran, E. (2018). Association between clinically probable REM sleep behavior disorder and tetanus in dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 32(6), 2029–2036. <https://doi.org/10.1111/jvim.15320>.
1527. Shen, A., Edwards, A. N., Sarker, M. R., & Paredes-Sabja, D. (2019). Sporulation and Germination in Clostridial Pathogens. *Microbiology spectrum*, 7(6), 10.1128/microbiolspec.gpp3-0017-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0017-2018>.
1528. Sherwood, J. E., Fraser, S., Citron, D. M., Wexler, H., Blakely, G., Jobling, K., & Patrick, S. (2011). Multi-drug resistant Bacteroides fragilis recovered from blood and severe leg wounds caused by an improvised explosive

- p>device (IED) in Afghanistan.
- Anaerobe*
- , 17(4), 152–155.
- <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.02.007>
- .
1529. Sheth, A. N., Wiersma, P., Atrubin, D., Dubey, V., Zink, D., Skinner, G., Doerr, F., Juliao, P., Gonzalez, G., Burnett, C., Drenzek, C., Shuler, C., Austin, J., Ellis, A., Maslanka, S., & Sobel, J. (2008). International outbreak of severe botulism with prolonged toxemia caused by commercial carrot juice. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 47(10), 1245–1251. <https://doi.org/10.1086/592574>.
1530. Shewmaker, P. L., Whitney, A. M., & Humrighouse, B. W. (2016). Phenotypic, Genotypic, and Antimicrobial Characteristics of Streptococcus halichoeri Isolates from Humans, Proposal To Rename Streptococcus halichoeri as Streptococcus halichoeri subsp. halichoeri, and Description of Streptococcus halichoeri subsp. hominis subsp. nov., a Bacterium Associated with Human Clinical Infections. *Journal of clinical microbiology*, 54(3), 739–744. <https://doi.org/10.1128/JCM.03214-15>.
1531. Sholdt L.L., Holloway M.L. and Fronk W.D. (1979) The epidemiology of human pediculosis in Ethiopia. Special Publication, Navy Disease Vector Ecology and Control Center, Naval Air Station, Jacksonville, Florida 32212 (Fig. 26, page 76), pp. 159.
1532. Shore, R. N., Waltersdorff, R. L., Edelstein, M. V., & Teske, J. H. (1981). African histoplasmosis in the United States. *JAMA*, 245(7), 734.
1533. Shrestha, A., Uzal, F. A., & McClane, B. A. (2018). Enterotoxigenic Clostridia: *Clostridium perfringens* Enteric Diseases. *Microbiology spectrum*, 6(5). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0003-2017>.
1534. Shubitz L. F. (2007). Comparative aspects of coccidioidomycosis in animals and humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1111, 395–403. <https://doi.org/10.1196/annals.1406.007>.
1535. Shuval H. (2003). Estimating the global burden of thalassogenic diseases: human infectious diseases caused by wastewater pollution of the marine environment. *Journal of water and health*, 1(2), 53–64.
1536. Shvartsblat, S., Kochie, M., Harber, P., & Howard, J. (2004). Fatal rat bite fever in a pet shop employee. *American journal of industrial medicine*, 45(4), 357–360. <https://doi.org/10.1002/ajim.10359>.
1537. Sidamonidze, K., Peck, M. K., Perez, M., Baumgardner, D., Smith, G., Chaturvedi, V., & Chaturvedi, S. (2012). Real-time PCR assay for identification of Blastomyces dermatitidis in culture and in tissue. *Journal of clinical microbiology*, 50(5), 1783–1786. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-12>.

1538. Silva Junior, C. H. L., Pessôa, A. C. M., Carvalho, N. S., Reis, J. B. C., Anderson, L. O., & Aragão, L. E. O. C. (2021). The Brazilian Amazon deforestation rate in 2020 is the greatest of the decade. *Nature ecology & evolution*, 5(2), 144–145. <https://doi.org/10.1038/s41559-020-01368-x>.
1539. Silva, A. J., & Benitez, J. A. (2016). *Vibrio cholerae* Biofilms and Cholera Pathogenesis. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(2), e0004330. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004330>.
1540. Silva, A. J., Pham, K., & Benitez, J. A. (2003). Haemagglutinin/protease expression and mucin gel penetration in El Tor biotype *Vibrio cholerae*. *Microbiology (Reading, England)*, 149(Pt 7), 1883–1891. <https://doi.org/10.1099/mic.0.26086-0>.
1541. Silva, E., Gaivão, M., Leitão, S., Jost, B. H., Carneiro, C., Vilela, C. L., Lopes da Costa, L., & Mateus, L. (2008). Genomic characterization of *Arcanobacterium pyogenes* isolates recovered from the uterus of dairy cows with normal puerperium or clinical metritis. *Veterinary microbiology*, 132(1–2), 111–118. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2008.04.033>.
1542. Silva, R. O., Salvarani, F. M., Assis, R. A., Martins, N. R., Pires, P. S., & Lobato, F. C. (2009). Antimicrobial susceptibility of *Clostridium perfringens* strains isolated from broiler chickens. *Brazilian journal of microbiology : [publication of the Brazilian Society for Microbiology]*, 40(2), 262–264. <https://doi.org/10.1590/S1517-838220090002000010>.
1543. Silverman, D. J., Boese, J. L., & Wisseman, C. L., Jr (1974). Ultrastructural studies of *Rickettsia prowazeki* from louse midgut cells to feces: search for “dormant” forms. *Infection and immunity*, 10(1), 257–263. <https://doi.org/10.1128/iai.10.1.257-263.1974>.
1544. Simbli, M., Hakim, F., Koudieh, M., & Tleyjeh, I. M. (2008). Nosocomial post-traumatic cutaneous mucormycosis: a systematic review. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 40(6-7), 577–582. <https://doi.org/10.1080/00365540701840096>.
1545. Simonet, V. C., Baslé, A., Klose, K. E., & Delcour, A. H. (2003). The *Vibrio cholerae* porins OmpU and OmpT have distinct channel properties. *The Journal of biological chemistry*, 278(19), 17539–17545. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301202200>.
1546. Simpson L.L. (1987) The pathophysiological actions of the binary toxin produced by *Clostridium botulinum* // In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). *Avian botulism: An International Perspective*. Charles C Thomas, Springfield, IL. –1987.–P. 249–264.
1547. Sing, A., Bierschenk, S., & Heesemann, J. (2005). Classical diphtheria caused by *Corynebacterium ulcerans* in Germany: amino acid sequence

differences between diphtheria toxins from *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 40(2), 325–326. <https://doi.org/10.1086/426687>.

1548. Singh, A. K., Singh, R., Joshi, S. R., & Misra, A. (2021). Mucormycosis in COVID-19: A systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes & metabolic syndrome*, 15(4), 102146. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>.

1549. Singh, A., Nisaa, K., Bhattacharyya, S., & Mallick, A. I. (2019). Immunogenicity and protective efficacy of mucosal delivery of recombinant hcp of *Campylobacter jejuni* Type VI secretion system (T6SS) in chickens. *Molecular immunology*, 111, 182–197. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.04.016>.

1550. Singh, M., Prasad, K. N., Yachha, S. K., Saxena, A., & Krishnani, N. (2006). *Helicobacter pylori* infection in children: prevalence, diagnosis and treatment outcome. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100(3), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.03.009>.

1551. Singh, N., Alexander, B. D., Lortholary, O., Dromer, F., Gupta, K. L., John, G. T., del Busto, R., Klintmalm, G. B., Somani, J., Lyon, G. M., Pursell, K., Stosor, V., Muñoz, P., Limaye, A. P., Kalil, A. C., Pruett, T. L., Garcia-Diaz, J., Humar, A., Houston, S., House, A. A., ... Husain, S. (2008). Pulmonary cryptococcosis in solid organ transplant recipients: clinical relevance of serum cryptococcal antigen. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(2), e12–e18. <https://doi.org/10.1086/524738>.

1552. Singh, V., Trikha, B., Vaiphei, K., Nain, C. K., Thennarasu, K., & Singh, K. (1999). *Helicobacter pylori*: evidence for spouse-to-spouse transmission. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 14(6), 519–522. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.1999.01908.x>.

1553. Sipsas, N. V., Gamaletsou, M. N., Anastasopoulou, A., & Kontoyiannis, D. P. (2018). Therapy of Mucormycosis. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 4(3), 90. <https://doi.org/10.3390/jof4030090>.

1554. Sit, B., Fakoya, B., & Waldor, M. K. (2022). Emerging Concepts in Cholera Vaccine Design. *Annual review of microbiology*, 76, 681–702. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-041320-033201>.

1555. Sjöstedt A. (2007). Tularemia: history, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1105, 1–29. <https://doi.org/10.1196/annals.1409.009>.

1556. Skiada, A., Drogari-Apiranthitou, M., Pavleas, I., Daikou, E., & Petrikos, G. (2022). Global Cutaneous Mucormycosis: A Systematic Review.

- Journal of fungi* (Basel, Switzerland), 8(2), 194. <https://doi.org/10.3390/jof8020194>.
1557. Skiada, A., Lass-Floerl, C., Klimko, N., Ibrahim, A., Roilides, E., & Petrikos, G. (2018). Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical mycology*, 56(suppl_1), 93–101. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx101>.
1558. Slugin B.C. (2004) Bolezni plotoyadnyih pushnyih zverey i ih etiologi-cheskaya svyaz s patologiyey drugih zhivotnyih i cheloveka. Kirov: KOGUP “Kirovskaya oblastnaya tipografiya”, 592 s.
1559. Small, C., Beatty, N., & El Helou, G. (2021). Staphylococcus pseudintermedius Bacteremia in a Lung Transplant Recipient Exposed to Domestic Pets. *Cureus*, 13(5), e14895. <https://doi.org/10.7759/cureus.14895>.
1560. Smith G.R. (1987) Botulism in water birds and its relation to comparative medicine // In M.W. Ekiund and V.R. Dowell, Jr. (eds.). Avian botulism: An International Perspective. Charles C Thomas, Springfield, IL., 73–86.
1561. Smith L.D.S. (1975) *Clostridium tetani* In: The Pathogenic Anaerobic Bacteria. 2nd ed. (American Lecture Series no. 980.) Springfield IL: Charles C. Thomas, 177–201.
1562. Smith, J. A., & Kauffman, C. A. (2010). Blastomycosis. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 7(3), 173–180. <https://doi.org/10.1513/pats.200906-040AL>.
1563. Smith, N. C., Goulart, C., Hayward, J. A., Kupz, A., Miller, C. M., & van Dooren, G. G. (2021). Control of human toxoplasmosis. *International journal for parasitology*, 51(2–3), 95–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>.
1564. Smith, S., Hanson, J., & Currie, B. J. (2018). Melioidosis: An Australian Perspective. *Tropical medicine and infectious disease*, 3(1), 27. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed3010027>.
1565. Smith, T. J., Xie, G., Williamson, C. H. D., Hill, K. K., Fernández, R. A., Sahl, J. W., Keim, P., & Johnson, S. L. (2020). Genomic Characterization of Newly Completed Genomes of Botulinum Neurotoxin-Producing Species from Argentina, Australia, and Africa. *Genome biology and evolution*, 12(3), 229–242. <https://doi.org/10.1093/gbe/evaa043>.
1566. Sobel J. (2009). Diagnosis and treatment of botulism: a century later, clinical suspicion remains the cornerstone. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 48(12), 1674–1675. <https://doi.org/10.1086/599030>.
1567. Socolovschi, C., Huynh, T. P., Davoust, B., Gomez, J., Raoult, D., & Parola, P. (2009). Transovarial and trans-stadial transmission of Rickettsiae

africae in *Amblyomma variegatum* ticks. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 15 Suppl 2, 317–318. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2008.02278.x>.

1568. Sodeinde, O. A., Subrahmanyam, Y. V., Stark, K., Quan, T., Bao, Y., & Goguen, J. D. (1992). A surface protease and the invasive character of plague. *Science (New York, N.Y.)*, 258(5084), 1004–1007. <https://doi.org/10.1126/science.1439793>.

1569. Sohn, A.H., Probert, W.S., Glaser, C.A., Gupta, N., Bollen, A.W., Wong, J.D., Grace, E.M., & McDonald, W.C. (2003). Human neurobrucellosis with intracerebral granuloma caused by a marine mammal *Brucella* spp. *Emerging infectious diseases*, 9(4), 485–488. <https://doi.org/10.3201/eid0904.020576>.

1570. Somayaji, R., Priyantha, M. A., Rubin, J. E., & Church, D. (2016). Human infections due to *Staphylococcus pseudintermedius*, an emerging zoonosis of canine origin: report of 24 cases. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 85(4), 471–476. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.05.008>.

1571. Somov G.P., Litvin V.Y. (1988) Saprophytism and parasitism of pathogenic bacteria (ecological aspects). Novosibirsk, 208.

1572. Somov, G.P., Varvashevich, T.N., Timchenko, I.F. (1991) Psychrophilicity of pathogenic bacteria. Novosibirsk: Nauka, 204.

1573. Somova, L.M., Besednova, N.N., Pushkareva, T.V. (2006) Application of tinrostim in experimental pseudotuberculous infection. *Zhurnal mikrobiol., epidemiol. and immunobiol.*, 3, 51–53.

1574. Son, I., Englen, M. D., Berrang, M. E., Fedorka-Cray, P. J., & Harrison, M. A. (2007). Antimicrobial resistance of *Arcobacter* and *Campylobacter* from broiler carcasses. *International journal of antimicrobial agents*, 29(4), 451–455. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.10.016>.

1575. Songer, J. G., & Uzal, F. A. (2005). Clostridial enteric infections in pigs. *Journal of veterinary diagnostic investigation : official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 17(6), 528–536. <https://doi.org/10.1177/104063870501700602>.

1576. Soro, A. B., Whyte, P., Bolton, D. J., & Tiwari, B. K. (2020). Strategies and novel technologies to control *Campylobacter* in the poultry chain: A review. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 19(4), 1353–1377. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12544>.

1577. Spaan, A. N., van Strijp, J. A. G., & Torres, V. J. (2017). Leukocidins: staphylococcal bi-component pore-forming toxins find their receptors. *Nature reviews. Microbiology*, 15(7), 435–447. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.27>.

1578. Spadari, C. C., Wirth, F., Lopes, L. B., & Ishida, K. (2020). New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*, 8(4), 613. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8040613>.
1579. Spallone, A., Tobin, E., Chaturvedi, S., Qian, J. (2016) Central nervous system blastomycosis without travel history to unknown endemic area: a case report. *Infect Dis Clin Pract.*, 24: e30–e32. doi: 10.1097/IPC.0000000000000355.
1580. Sparrow H. (1958). Etude du foyer éthiopien de fièvre récurrente [Study of the Ethiopian source of recurrent fever]. *Bulletin of the World Health Organization*, 19(4), 673–710.
1581. Spellberg, B., Edwards, J., Jr, & Ibrahim, A. (2005). Novel perspectives on mucormycosis: pathophysiology, presentation, and management. *Clinical microbiology reviews*, 18(3), 556–569. <https://doi.org/10.1128/CMR.18.3.556-569.2005>.
1582. Spencer, R.R. and Parker, R.R. (1923). Rocky Mountain spotted fever: infectivity of fasting and recently fed ticks. *Public Health Reports*, 38: 333–339. <https://doi.org/10.2307/4576667>.
1583. Sperandio, V., Girón, J. A., Silveira, W. D., & Kaper, J. B. (1995). The OmpU outer membrane protein, a potential adherence factor of *Vibrio cholerae*. *Infection and immunity*, 63(11), 4433–4438. <https://doi.org/10.1128/iai.63.11.4433-4438.1995>.
1584. Spittel, S., & Hoedemaker, M. (2012). Mastitis diagnosis in dairy cows using PathoProof real-time polymerase chain reaction assay in comparison with conventional bacterial culture in a Northern German field study. *Berliner und Munchener tierärztliche Wochenschrift*, 125(11–12), 494–502.
1585. Sprott K. R. (2008). Generalized tetanus in a Labrador retriever. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 49(12), 1221–1223.
1586. Spyrou, M. A., Tukhbatova, R. I., Wang, C. C., Valtueña, A. A., Lankapalli, A. K., Kondrashin, V. V., Tsybin, V. A., Khokhlov, A., Kühnert, D., Herbig, A., Bos, K. I., & Krause, J. (2018). Analysis of 3800-year-old *Yersinia pestis* genomes suggests Bronze Age origin for bubonic plague. *Nature communications*, 9(1), 2234. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04550-9>.
1587. St Louis, M. E., Peck, S. H., Bowering, D., Morgan, G. B., Blatherwick, J., Banerjee, S., Kettyls, G. D., Black, W. A., Milling, M. E., & Hauschild, A. H. (1988). Botulism from chopped garlic: delayed recognition of a major outbreak. *Annals of internal medicine*, 108(3), 363–368. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-108-3-363>.

1588. Stamm, I., Hailer, M., Depner, B., Kopp, P. A., & Rau, J. (2013). *Yersinia enterocolitica* in diagnostic fecal samples from European dogs and cats: identification by fourier transform infrared spectroscopy and matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Journal of clinical microbiology*, 51(3), 887–893. <https://doi.org/10.1128/JCM.02506-12>.
1589. Stanek, G., & Strle, F. (2018). Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS microbiology reviews*, 42(3), 233–258. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux047>.
1590. Stănică, E., Maximesco, P., Stoian, C., Pop, A., Opreșan, R., & Potorac, E. (1968). Niveau de l'immunité antitoxique et le portage di bacilles diphtériques chez les chevaux, dans le stade actel de diminution de la morbidité par la diphtérie [Level of antitoxic immunity and carriage of diphtheria bacilli in horses under the present circumstances of diminution of morbidity of diphtheria]. *Archives roumaines de pathologie experimentales et de microbiologie*, 27(3), 555–562.
1591. Stanley, D., Wu, S. B., Rodgers, N., Swick, R. A., & Moore, R. J. (2014). Differential responses of cecal microbiota to fishmeal, *Eimeria* and *Clostridium perfringens* in a necrotic enteritis challenge model in chickens. *PloS one*, 9(8), e104739. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104739>.
1592. Steere A. C. (2001). Lyme disease. *The New England journal of medicine*, 345(2), 115–125. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450207>.
1593. Steere, A. C., Strle, F., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W., Li, X., & Mead, P. S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature reviews. Disease primers*, 2, 16090. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>.
1594. Stefańska, I., Gieryńska, M., Rzewuska, M., & Binek, M. (2010). Survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis* within macrophages and induction of phagocytes death. *Polish journal of veterinary sciences*, 13(1), 143–149.
1595. Stegmann, R., Burnens, A., Maranta, C. A., & Perreten, V. (2010). Human infection associated with methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* ST71. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 65(9), 2047–2048. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq241>.
1596. Stenseth, N. C., Atshabar, B. B., Begon, M., Belmain, S. R., Bertherat, E., Carniel, E., Gage, K. L., Leirs, H., & Rahalison, L. (2008). Plague: past, present, and future. *PLoS medicine*, 5(1), e3. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050003>.
1597. Stenseth, N. C., Samia, N. I., Viljugrein, H., Kausrud, K. L., Begon, M., Davis, S., Leirs, H., Dubyanskiy, V. M., Esper, J., Ageyev, V. S., Klassovskiy, N. L., Pole, S. B., & Chan, K. S. (2006). Plague dynamics are driven

by climate variation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(35), 13110–13115. <https://doi.org/10.1073/pnas.0602447103>.

1598. Stenseth, N. C., Tao, Y., Zhang, C., Bramanti, B., Büntgen, U., Cong, X., Cui, Y., Zhou, H., Dawson, L. A., Mooney, S. J., Li, D., Fell, H. G., Cohn, S., Sebbane, F., Slavin, P., Liang, W., Tong, H., Yang, R., & Xu, L. (2022). No evidence for persistent natural plague reservoirs in historical and modern Europe. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 119(51), e2209816119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2209816119>.

1599. Stevenson K. (2015). Genetic diversity of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis and the influence of strain type on infection and pathogenesis: a review. *Veterinary research*, 46(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s13567-015-0203-2>

1600. Stewart, A., Armstrong, M., Graves, S., & Hajkiewicz, K. (2017). *Rickettsia australis* and Queensland Tick Typhus: A Rickettsial Spotted Fever Group Infection in Australia. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 97(1), 24–29. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0915>.

1601. Stewart, D., Shieh, Y. C., Tortorello, M., Kukreja, A., Shazer, A., & Schlessner, J. (2015). Quantitation of viable *Coxiella burnetii* in milk using an integrated cell culture-polymerase chain reaction (ICC-PCR) assay. *The Journal of dairy research*, 82(4), 478–484. <https://doi.org/10.1017/S0022029915000400>.

1602. Stewart-Tull, D. E., Ollar, R. A., & Scobie, T. S. (1986). Studies on the *Vibrio cholerae* mucinase complex. I. Enzymic activities associated with the complex. *Journal of medical microbiology*, 22(4), 325–333. <https://doi.org/10.1099/00222615-22-4-325>.

1603. Straily, A., Drexler, N., Cruz-Loustaunau, D., Paddock, C. D., & Alvarez-Hernandez, G. (2016). Notes from the Field: Community-Based Prevention of Rocky Mountain Spotted Fever – Sonora, Mexico, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65(46), 1302–1303. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6546a6>.

1604. Straubinger R.K. (2011) Genus *Borrelia*. In: Selbitz JJ, U Truyen, P Valentin-Weigand (eds.): Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre; Enke, Stuttgart, 2011; and Stanek G. Borreliosen. In: H Aspöck (ed.): Krank durch Arthropoden, 605–624, Denisia 30, Linz.

1605. Strydom, H., Wang, J., Paine, S., Dyet, K., Cullen, K., & Wright, J. (2019). Evaluating sub-typing methods for pathogenic *Yersinia enterocolitica* to support outbreak investigations in New Zealand. *Epidemiology and infection*, 147, e186. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000773>.

1606. Stull, J. W., Brophy, J., & Weese, J. S. (2015). Reducing the risk of pet-associated zoonotic infections. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 187(10), 736–743. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141020>.
1607. Su, S., Su, X., Zhou, L., Lin, P., Chen, J., Chen, C., Zhou, Y., & Li, Y. (2021). Severe Chlamydia psittaci pneumonia: clinical characteristics and risk factors. *Annals of palliative medicine*, 10(7), 8051–8060. <https://doi.org/10.21037/apm-21-1502>.
1608. Su, Y. C., & Liu, C. (2007). Vibrio parahaemolyticus: a concern of seafood safety. *Food microbiology*, 24(6), 549–558. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2007.01.005>.
1609. Suffredini, D. A., Cui, X., Xu, W., Li, Y., & Eichacker, P. Q. (2017). The Potential Pathogenic Contributions of Endothelial Barrier and Arterial Contractile Dysfunction to Shock Due to B. anthracis Lethal and Edema Toxins. *Toxins*, 9(12), 394. <https://doi.org/10.3390/toxins9120394>.
1610. Sun, H., Wang, M., Liu, Y., Wu, P., Yao, T., Yang, W., Yang, Q., Yan, J., & Yang, B. (2022). Regulation of flagellar motility and biosynthesis in enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Gut microbes*, 14(1), 2110822. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2110822>.
1611. Sun, Y. C., Jarrett, C. O., Bosio, C. F., & Hinnebusch, B. J. (2014). Retracing the evolutionary path that led to flea-borne transmission of Yersinia pestis. *Cell host & microbe*, 15(5), 578–586. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.04.003>.
1612. Sunder, S., Lanotte, P., Godreuil, S., Martin, C., Boschioli, M. L., & Besnier, J. M. (2009). Human-to-human transmission of tuberculosis caused by Mycobacterium bovis in immunocompetent patients. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(4): 1249–1251. doi.10.1128/JCM.02042-08.
1613. Suzuki, M., Kimura, M., Imaoka, K., & Yamada, A. (2010). Prevalence of Capnocytophaga canimorsus and Capnocytophaga cynodegmi in dogs and cats determined by using a newly established species-specific PCR. *Veterinary microbiology*, 144(1-2), 172–176. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2010.01.001>.
1614. Svensson, K., Bäck, E., Eliasson, H., Berglund, L., Granberg, M., Karlsson, L., Larsson, P., Forsman, M., & Johansson, A. (2009). Landscape epidemiology of tularemia outbreaks in Sweden. *Emerging infectious diseases*, 15(12), 1937–1947. <https://doi.org/10.3201/eid1512.090487>.
1615. Swaim, L. E., Connolly, L. E., Volkman, H. E., Humbert, O., Born, D. E., & Ramakrishnan, L. (2006). Mycobacterium marinum infection of adult zebrafish causes caseating granulomatous tuberculosis and is moderated by

- p>adaptive immunity.
- Infection and immunity*
- , 74(11), 6108–6117.
- <https://doi.org/10.1128/IAI.00887-06>
- .
1616. Sweeney, D. A., Hicks, C. W., Cui, X., Li, Y., & Eichacker, P. Q. (2011). Anthrax infection. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(12), 1333–1341. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0209CI>.
1617. Syed, K. A., Beyhan, S., Correa, N., Queen, J., Liu, J., Peng, F., Satchell, K. J., Yildiz, F., & Klose, K. E. (2009). The *Vibrio cholerae* flagellar regulatory hierarchy controls expression of virulence factors. *Journal of bacteriology*, 191(21), 6555–6570. <https://doi.org/10.1128/JB.00949-09>.
1618. Szabady, R. L., Yanta, J. H., Halladin, D. K., Schofield, M. J., & Welch, R. A. (2011). TagA is a secreted protease of *Vibrio cholerae* that specifically cleaves mucin glycoproteins. *Microbiology (Reading, England)*, 157(Pt 2), 516–525. <https://doi.org/10.1099/mic.0.044529-0>.
1619. Szymańska-Czerwińska, M., & Niemczuk, K. (2016). Avian Chlamydiosis Zoonotic Disease. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 16(1), 1–3. <https://doi.org/10.1089/vbz.2015.1839>.
1620. Takahashi, S., Detrick, S., Whiting, A. A., Blaschke-Bonkowsky, A. J., Aoyagi, Y., Adderson, E. E., & Bohnsack, J. F. (2002). Correlation of phylogenetic lineages of group B Streptococci, identified by analysis of restriction-digestion patterns of genomic DNA, with *infB* alleles and mobile genetic elements. *The Journal of infectious diseases*, 186(7), 1034–1038. <https://doi.org/10.1086/342950>.
1621. Talan, D. A., Citron, D. M., Abrahamian, F. M., Moran, G. J., & Goldstein, E. J. (1999). Bacteriologic analysis of infected dog and cat bites. Emergency Medicine Animal Bite Infection Study Group. *The New England journal of medicine*, 340(2), 85–92. <https://doi.org/10.1056/NEJM199901143400202>.
1622. Tan, J., Liu, Y., Shen, E., Zhu, W., Wang, W., Li, R., & Yang, L. (2002). *Huan jing ke xue*= *Huanjing kexue*, 23(3), 1–8.
1623. Tang, X., Guo, P., Wong, H., Xie, J., Han, J., Xu, Y., & Zhou, H. (2021). Vacuum-Assisted Closure and Skin Grafting Combined with Amphotericin B for Successful Treatment of an Immunocompromised Patient with Cutaneous Mucormycosis Caused by *Mucor irregularis*: A Case Report and Literature Review. *Mycopathologia*, 186(3), 449–459. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00551-3>.
1624. Tärnvik, A., & Chu, M. C. (2007). New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1105, 378–404. <https://doi.org/10.1196/annals.1409.017>.

1625. Tärnvik, A., Priebe, H. S., & Grunow, R. (2004). Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 36(5), 350–355. <https://doi.org/10.1080/00365540410020442>.
1626. Tasher, D., Raucher-Sternfeld, A., Tamir, A., Giladi, M., & Somekh, E. (2017). Bartonella quintana, an Unrecognized Cause of Infective Endocarditis in Children in Ethiopia. *Emerging infectious diseases*, 23(8), 1246–1252. <https://doi.org/10.3201/eid2308.161037>.
1627. Tasker, A., & Braam, D. (2021). Positioning zoonotic disease research in forced migration: A systematic literature review of theoretical frameworks and approaches. *PloS one*, 16(7), e0254746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254746>.
1628. Tavares, D. H. C., Bezerra, M. F., Magalhães, F. B., Cavalcanti, T. Y. V. L., Xavier, C. C., Leal, N. C., Almeida, A. M. P., & Reis, C. R. S. (2020). A new recombinant F1 antigen as a cost and time-effective tool for plague diagnosis. *Journal of microbiological methods*, 172, 105903. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2020.105903>.
1629. Taylor, A. J., Paris, D. H., & Newton, P. N. (2015). A Systematic Review of Mortality from Untreated Scrub Typhus (Orientia tsutsugamushi). *PLoS neglected tropical diseases*, 9(8), e0003971. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003971>.
1630. Taylor, D. J., Efstratiou, A., & Reilly, W. J. (2002). Diphtheria toxin production by Corynebacterium ulcerans from cats. *The Veterinary record*, 150(11), 355.
1631. Taylor, D. L., Kahawita, T. M., Cairncross, S., & Ensink, J. H. (2015). The Impact of Water, Sanitation and Hygiene Interventions to Control Cholera: A Systematic Review. *PloS one*, 10(8), e0135676. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135676>.
1632. Taylor, J. W., & Barker, B. M. (2019). The endozoan, small-mammal reservoir hypothesis and the life cycle of Coccidioides species. *Medical mycology*, 57(Supplement_1), S16–S20. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy039>.
1633. Taylor, M. L., Reyes-Montes, M. D. R., Estrada-Bárcenas, D. A., Zancopé-Oliveira, R. M., Rodríguez-Arellanes, G., & Ramírez, J. A. (2022). Considerations about the Geographic Distribution of Histoplasma Species. *Applied and environmental microbiology*, 88(7), e0201021. <https://doi.org/10.1128/aem.02010-21>.
1634. Teague, N. S., Srijan, A., Wongstitwilairoong, B., Poramathikul, K., Champathai, T., Ruksasiri, S., Pavlin, J., & Mason, C. J. (2010). Enteric pathogen sampling of tourist restaurants in Bangkok, Thailand. *Journal of travel medicine*, 17(2), 118–123. <https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2009.00388.x>.

1635. Tee, W., Baird, R., Dyll-Smith, M., & Dwyer, B. (1988). *Campylobacter cryaerophila* isolated from a human. *Journal of clinical microbiology*, 26(12), 2469–2473. <https://doi.org/10.1128/jcm.26.12.2469-2473.1988>.
1636. Teixeira, M. G., Costa, M.daC., de Oliveira, W. K., Nunes, M. L., & Rodrigues, L. C. (2016). The Epidemic of Zika Virus-Related Microcephaly in Brazil: Detection, Control, Etiology, and Future Scenarios. *American journal of public health*, 106(4), 601–605. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2016.303113>.
1637. Tejedor, M. T., Martin, J. L., Lupiola, P., & Gutierrez, C. (2000). Caseous lymphadenitis caused by *Corynebacterium ulcerans* in the dromedary camel. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 41(2), 126–127.
1638. Ternovoï, V. I., & Golotina, N. B. (1977). K ul'trastrukture paraziticheskikh form vozbuditelia koktsidioidnogo mikoza [Ultrastructure of parasitic forms of the agent of coccidioidomycosis]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*, (4), 71–77.
1639. Terpstra W.J. (2003) Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control / Geneva: World Health Organization and International Leptospirosis Society, 110 p. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42667>.
1640. Teunis, P., Takumi, K., & Shinagawa, K. (2004). Dose response for infection by *Escherichia coli* O157:H7 from outbreak data. *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*, 24(2), 401–407. <https://doi.org/10.1111/j.0272-4332.2004.00441.x>.
1641. Teutsch, S. M., Martone, W. J., Brink, E. W., Potter, M. E., Eliot, G., Hoxsie, R., Craven, R. B., & Kaufmann, A. F. (1979). Pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *The New England journal of medicine*, 301(15), 826–828. <https://doi.org/10.1056/NEJM197910113011507>.
1642. Thakur, S., & Chauhan, V. (2021). State of the Globe: Revisiting Cholera - The Larger Ongoing Pandemic. *Journal of global infectious diseases*, 13(3), 113–114. https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_234_21.
1643. Thammavongsa, V., Kim, H. K., Missiakas, D., & Schneewind, O. (2015). Staphylococcal manipulation of host immune responses. *Nature reviews. Microbiology*, 13(9), 529–543. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3521>.
1644. The European Pet Food Industry, European Statistics, 2021. <https://fediaf.org/who-we-are/european-statistics.html>. 2021 Aug 20
1645. Thomas J. Marrie (1990) Q-fever – A review. *Can Vet J.*, 31: 555–563.

1646. Thomas, V., & McDonnell, G. (2007). Relationship between mycobacteria and amoebae: ecological and epidemiological concerns. *Letters in applied microbiology*, 45(4), 349–357. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.2007.02206.x>.
1647. Thomas, V., Loret, J. F., Jousset, M., & Greub, G. (2008). Biodiversity of amoebae and amoebae-resisting bacteria in a drinking water treatment plant. *Environmental microbiology*, 10(10), 2728–2745. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2008.01693.x>.
1648. Thompson, G. R., 3rd, & Young, J. H. (2021). Aspergillus Infections. *The New England journal of medicine*, 385(16), 1496–1509. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2027424>.
1649. Thomson, J. J., Plecha, S. C., & Krukoni, E. S. (2019). Ail provides multiple mechanisms of serum resistance to Yersinia pestis. *Molecular microbiology*, 111(1), 82–95. <https://doi.org/10.1111/mmi.14140>.
1650. Thorner, A. R., Walker, D. H., & Petri, W. A., Jr (1998). Rocky mountain spotted fever. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 27(6), 1353–1360. <https://doi.org/10.1086/515037>.
1651. Thornton C.R. (2020). “1. Detection of the “Big Five” mold killers of humans: Aspergillus, Fusarium, Lomentospora, Scedosporium and Mucormycetes”. In Gadd G.M., Sariaslani S. (eds.). *Advances in Applied Microbiology*. Academic Press. pp. 4–22. https://books.google.com.ua/books?id=RXfhDwAAQBAJ&pg=PA1&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
1652. Timoney, J. F., Kalimuthusamy, N., Velineni, S., Donahue, J. M., Artiushin, S. C., & Fetting, M. (2011). A unique genotype of Leptospira interrogans serovar Pomona type kennewicki is associated with equine abortion. *Veterinary microbiology*, 150(3–4), 349–353. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.02.049>.
1653. To, H., Someno, S., & Nagai, S. (2005). Development of a genetically modified nontoxigenic Pasteurella multocida toxin as a candidate for use in vaccines against progressive atrophic rhinitis in pigs. *American journal of veterinary research*, 66(1), 113–118. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.113>.
1654. Toledo, A., Jado, I., Olmeda, A. S., Casado-Nistal, M. A., Gil, H., Escudero, R., & Anda, P. (2009). Detection of Coxiella burnetii in ticks collected from Central Spain. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 9(5), 465–468. <https://doi.org/10.1089/vbz.2008.0070>.
1655. Tønnum, T., Welty, D. B., Jantzen, E., & Small, P. L. (1998). Differentiation of Mycobacterium ulcerans, M. marinum, and M. haemophilum:

mapping of their relationships to *M. tuberculosis* by fatty acid profile analysis, DNA-DNA hybridization, and 16S rRNA gene sequence analysis. *Journal of clinical microbiology*, 36(4), 918–925. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.4.918-925.1998>.

1656. Torgerson, P.R., Hagan, J.E., Costa, F., Calcagno, J., Kane, M., Martinez-Silveira, M. S., Goris, M. G., Stein, C., Ko, A.I., & Abela-Ridder, B. (2015). Global Burden of Leptospirosis: Estimated in Terms of Disability Adjusted Life Years. *PLoS neglected tropical diseases*, 9(10), e0004122. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004122>.

1657. Torina, A., Fernández de Mera, I. G., Alongi, A., Mangold, A. J., Blanda, V., Scarlata, F., Di Marco, V., & de la Fuente, J. (2012). *Rickettsia conorii* Indian tick typhus strain and *R. slovaca* in humans, Sicily. *Emerging infectious diseases*, 18(6), 1008–1010. <https://doi.org/10.3201/eid1806.110966>.

1658. Torres, J., Pérez-Pérez, G., Goodman, K. J., Atherton, J. C., Gold, B. D., Harris, P. R., la Garza, A. M., Guarner, J., & Muñoz, O. (2000). A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Archives of medical research*, 31(5), 431–469. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(00\)00099-0](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(00)00099-0).

1659. Torres-Castro, M., Hernández-Betancourt, S., Agudelo-Flórez, P., Arroyave-Sierra, E., Zavala-Castro, J., & Puerto, F. I. (2016). Revisión actual de la epidemiología de la leptospirosis [Current review of the epidemiology of leptospirosis]. *Revista medica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 54(5), 620–625. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/im165k.pdf>.

1660. Torres-Gonzalez, P., Soberanis-Ramos, O., Martinez-Gamboa, A., Chavez-Mazari, B., Barrios-Herrera, M. T., Torres-Rojas, M., Cruz-Hervert, L. P., Garcia-Garcia, L., Singh, M., Gonzalez-Aguirre, A., Ponce de Leon-Garduño, A., Sifuentes-Osornio, J., & Bobadilla-Del-Valle, M. (2013). Prevalence of latent and active tuberculosis among dairy farm workers exposed to cattle infected by *Mycobacterium bovis*. *PLoS neglected tropical diseases*, 7(4), e2177. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002177>.

1661. Torres-Narbona, M., Guinea, J., Martínez-Alarcón, J., Muñoz, P., Peláez, T., & Bouza, E. (2008). Workload and clinical significance of the isolation of zygomycetes in a tertiary general hospital. *Medical mycology*, 46(3), 225–230. <https://doi.org/10.1080/13693780701796973>.

1662. Tortoli, E., Brunello, F., Cagni, A. E., Colombrita, D., Dionisio, D., Grisendi, L., Manfrin, V., Moroni, M., Passerini Tosi, C., Pinsi, G., Scarparo, C., & Simonetti, M. T. (1998). *Mycobacterium genavense* in AIDS patients, report of 24 cases in Italy and review of the literature. *European journal of epidemiology*, 14(3), 219–224. <https://doi.org/10.1023/a:1007401305708>.

1663. Tram, G., Day, C. J., & Korolik, V. (2020). Bridging the Gap: A Role for *Campylobacter jejuni* Biofilms. *Microorganisms*, 8(3), 452. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8030452>.
1664. Tran, Q. T., & Han, X. Y. (2014). Subspecies identification and significance of 257 clinical strains of *Mycobacterium avium*. *Journal of clinical microbiology*, 52(4), 1201–1206. <https://doi.org/10.1128/JCM.03399-13>.
1665. Traub, R., Frick, L. P., & Diercks, F. H. (1950). Observations on the occurrence of rickettsia tsutsugamushi in rats and mites in the malayan jungle. *American journal of hygiene*, 51(3), 269–273. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119392>.
1666. Traub, R., Wisseman, C. L., Jr, & Ahmad, N. (1967). The occurrence of scrub typhus infection in unusual habitats in West Pakistan. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(1), 23–57. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(67\)90052-1](https://doi.org/10.1016/0035-9203(67)90052-1).
1667. Trávnicek, M., Mardzinová, S., Cisláková, L., Valocký, I., & Weissová, T. (2002). Chlamydial infection of cats and human health. *Folia microbiologica*, 47(4), 441–444. <https://doi.org/10.1007/BF02818705>.
1668. Trell, K., Nilson, B., Petersson, A. C., & Rasmussen, M. (2017). Clinical and microbiological features of bacteremia with *Streptococcus equi*. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 87(2), 196–198. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.018>.
1669. Trueba, G., Zapata, S., Madrid, K., Cullen, P., & Haake, D. (2004). Cell aggregation: a mechanism of pathogenic *Leptospira* to survive in fresh water. *International microbiology : the official journal of the Spanish Society for Microbiology*, 7(1), 35–40.
1670. Tsai, P. J., & Yeh, H. C. (2013). Scrub typhus islands in the Taiwan area and the association between scrub typhus disease and forest land use and farmer population density: geographically weighted regression. *BMC infectious diseases*, 13, 191. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-191>.
1671. Tsang, T. M., Felek, S., & Krukoni, E. S. (2010). Ail binding to fibronectin facilitates *Yersinia pestis* binding to host cells and Yop delivery. *Infection and immunity*, 78(8), 3358–3368. <https://doi.org/10.1128/IAI.00238-10>.
1672. Tsarenko, T., Korniienko, L. (2021) Intensive animal farming operations and outbreaks of zoonotic bacterial diseases in Ukraine. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12(3): 479–489. <https://doi.org/10.15421/022166>.
1673. Tularemia facts (2003) <https://www.avma.org/tularemia-facts>.
1674. Tulyaprawat, O., Pharkjaksu, S., Shrestha, R. K., & Ngamskulrungroj, P. (2021). Emergence of Multi-Drug Resistance and Its Association With

Uncommon Serotypes of *Streptococcus agalactiae* Isolated From Non-neonatal Patients in Thailand. *Frontiers in microbiology*, 12, 719353. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.719353>.

1675. Turin, L., Surini, S., Wheelhouse, N., & Rocchi, M. S. (2022). Recent advances and public health implications for environmental exposure to *Chlamydia abortus*: from enzootic to zoonotic disease. *Veterinary research*, 53(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13567-022-01052-x>.

1676. Turnbull, P., Cosivi, O., Ashford, D. et al. (2008). Anthrax in Humans and Animals, 4 th ed. World Health Organization, 208 p. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97503/9789241547536_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.

1677. Twomey, D. F., Crawshaw, T. R., Anscombe, J. E., Farrant, L., Evans, L. J., McElligott, W. S., de la Rua-Domenech, R. (2007). TB in llamas caused by *Mycobacterium bovis*. *The Veterinary Record*, 160(5): 170.

1678. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2012). *Bacillus cereus* and other *Bacillus* s. In: *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook* (ed. Center for Food Safety and Applied Nutrition), 92–95. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/files/food/published/Bad-Bug-Book-2nd-Edition-%28PDF%29.pdf>.

1679. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2012). *Pathogenic Escherichia coli* Group. In: *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins Handbook* (ed. Center for Food Safety and Applied Nutrition), 68–81. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/files/food/published/Bad-Bug-Book-2nd-Edition-%28PDF%29.pdf>.

1680. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2012). *Staphylococcus aureus*. In: *Bad Bug Book: Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins* (ed. Center for Food Safety and Applied Nutrition), 87–91. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/files/food/published/Bad-Bug-Book-2nd-Edition-%28PDF%29.pdf>.

1681. Uddin, A., Phan, T., & Yassin, M. (2021). Septic Polyarthritits Caused by *Streptobacillus moniliformis*. *Emerging infectious diseases*, 27(12), 3198–3199. <https://doi.org/10.3201/eid2712.210649>.

1682. Ugarte-Torres, A., Perry, S., Franko, A., & Church, D. L. (2018). Multidrug-resistant *Aeromonas hydrophila* causing fatal bilateral necrotizing fasciitis in an immunocompromised patient: a case report. *Journal of medical case reports*, 12(1), 326. <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1854-1>.

1683. Ullmann, L. S., das Neves Dias-Neto, R., Cagnini, D. Q., Yamatogi, R. S., Oliveira-Filho, J. P., Nemer, V., Teixeira, R. H., Biondo, A. W., & Araújo, J. P., Jr (2016). *Mycobacterium genavense* infection in two species of captive snakes. *The journal of venomous animals and toxins including tropical diseases*, 22, 27. <https://doi.org/10.1186/s40409-016-0082-7>.
1684. Unsworth, N. B., Stenos, J., Faa, A. G., & Graves, S. R. (2007). Three rickettsioses, Darnley Island, Australia. *Emerging infectious diseases*, 13(7), 1105–1107. <https://doi.org/10.3201/eid1307.050088>.
1685. Uppuluri, P., Alqarihi, A. & Ibrahim, A.S. (2021) Mucormycoses. In: Zaragoza Ó, Casadevall A. *Encyclopedia of Mycology*. Elsevier., 1: 600–612. doi: 10.1016/B978-0-12-809633-8.21013-3.
1686. Ural, O., Tuncer, I., Dikici, N., & Aridogan, B. (2003). Streptococcus zooepidemicus meningitis and bacteraemia. *Scandinavian journal of infectious diseases*, 35(3), 206–207. <https://doi.org/10.1080/003655403100000076>.
1687. Urguev K.R. (1987) Klostridiozyi zhivotnyih. M.: Rosselhozizdat, 183 s.
1688. Vaezi, A., Moazeni, M., Rahimi, M. T., de Hoog, S., & Badali, H. (2016). Mucormycosis in Iran: a systematic review. *Mycoses*, 59(7), 402–415. <https://doi.org/10.1111/myc.12474>.
1689. Valdizan, M., Lopez, J., Delgado, A (1985) Borreliosis en las alturas del Peru. *Diagnóstico (Peru)* 15, 9–13.
1690. van der Mee-Marquet, N., Domelier, A. S., Mereghetti, L., Lanotte, P., Rosenau, A., van Leeuwen, W., & Quentin, R. (2006). Prophagic DNA fragments in Streptococcus agalactiae strains and association with neonatal meningitis. *Journal of clinical microbiology*, 44(3), 1049–1058. <https://doi.org/10.1128/JCM.44.3.1049-1058.2006>.
1691. Van Deun, K., Pasmans, F., Ducatelle, R., Flahou, B., Vissenberg, K., Martel, A., Van den Broeck, W., Van Immerseel, F., & Haesebrouck, F. (2008). Colonization strategy of Campylobacter jejuni results in persistent infection of the chicken gut. *Veterinary microbiology*, 130 (3–4), 285–297. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.11.027>.
1692. Van Driessche, E., & Houf, K. (2007). Characterization of the Arcobacter contamination on Belgian pork carcasses and raw retail pork. *International journal of food microbiology*, 118(1), 20–26. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2007.05.006>.
1693. van Duijkeren, E., Catry, B., Greko, C., Moreno, M. A., Pomba, M. C., Pyörälä, S., Ruzauskas, M., Sanders, P., Threlfall, E. J., Torren-Edo, J., Törneke, K., & Scientific Advisory Group on Antimicrobials (SAGAM) (2011).

Review on methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66(12), 2705–2714. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr367>.

1694. van Duynhoven, Y. T., & de Jonge, R. (2001). Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food?. *Bulletin of the World Health Organization*, 79(5), 455–460.

1695. van Galen, G., Rijckaert, J., Mair, T., Amory, H., Armengou, L., Bezdekova, B., Durie, I., Findshøj Delany, R., Fouché, N., Haley, L., Hewetson, M., van den Hoven, R., Kendall, A., Malalana, F., Muller Cavalleri, J., Picavet, T., Roscher, K., Verwilghen, D., Westermann, C., & Saegerman, C. (2017). Retrospective evaluation of 155 adult equids and 21 foals with tetanus from Western, Northern, and Central Europe (2000–2014). Part 2: Prognostic assessment. *Journal of veterinary emergency and critical care (San Antonio, Tex. : 2001)*, 27(6), 697–706. <https://doi.org/10.1111/vec.12669>.

1696. van Grootveld, R., Bilsen, M. P., Boelsums, T. L., Heddema, E. R., Groeneveld, G. H., Gooskens, J., & de Boer, M. G. J. (2018). Chlamydia caviae Causing Community-Acquired Pneumonia: An Emerging Zoonosis. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(11), 635–637. <https://doi.org/10.1089/vbz.2018.2304>.

1697. van Ingen, J., Rahim, Z., Mulder, A., Boeree, M. J., Simeone, R., Brosch, R., & van Soolingen, D. (2012). Characterization of *Mycobacterium orygis* as *M. tuberculosis* Complex Subspecies. *Emerging Infectious Diseases*, 18(4): 653–655. doi.10.3201/eid1804.110888.

1698. Van Zandt, K. E., Greer, M. T., & Gelhaus, H. C. (2013). Glanders: an overview of infection in humans. *Orphanet journal of rare diseases*, 8, 131. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-131>.

1699. Vandamme, P., Falsen, E., Rossau, R., Hoste, B., Segers, P., Tytgat, R., & De Ley, J. (1991). Revision of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and *Wolinella* taxonomy: emendation of generic descriptions and proposal of *Arcobacter* gen. nov. *International journal of systematic bacteriology*, 41(1), 88–103. <https://doi.org/10.1099/00207713-41-1-88>.

1700. Vande Weygaerde, Y., Verstele, C., Thijs, E., De Spiegeleer, A., Boelens, J., Vanrompay, D., Van Braeckel, E., & Vermaelen, K. (2018). An unusual presentation of a case of human psittacosis. *Respiratory medicine case reports*, 23, 138–142. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2018.01.010>.

1701. Vandenberg, O., Dediste, A., Houf, K., Ibekwem, S., Souayah, H., Cadranel, S., Douat, N., Zissis, G., Butzler, J. P., & Vandamme, P. (2004). *Arcobacter* species in humans. *Emerging infectious diseases*, 10(10), 1863–1867. <https://doi.org/10.3201/eid1010.040241>.

1702. Vandenberg, O., Houf, K., Douat, N., Vlaes, L., Retore, P., Butzler, J. P., & Dediste, A. (2006). Antimicrobial susceptibility of clinical isolates of non-jejuni/coli campylobacters and arcobacters from Belgium. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 57(5), 908–913. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl080>.
1703. Vanderburg, S., Rubach, M. P., Halliday, J. E., Cleaveland, S., Reddy, E. A., & Crump, J. A. (2014). Epidemiology of *Coxiella burnetii* infection in Africa: a OneHealth systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(4), e2787. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002787>.
1704. Vannorsdall, M. D., Thomas, S., Smith, R. P., Zimmerman, R., Christman, R., & Vella, J. P. (2002). Human granulocytic ehrlichiosis in a renal allograft recipient: review of the clinical spectrum of disease in solid organ transplant patients. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*, 4(2), 97–101. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3062.2002.01015.x>.
1705. Vanrompay, D., Ducatelle, R., & Haesebrouck, F. (1995). Chlamydia psittaci infections: a review with emphasis on avian chlamydiosis. *Veterinary microbiology*, 45(2–3), 93–119. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(95\)00033-7](https://doi.org/10.1016/0378-1135(95)00033-7).
1706. Vargas, S. L., Hughes, W. T., Santolaya, M. E., Ulloa, A. V., Ponce, C. A., Cabrera, C. E., Cumsille, F., & Gigliotti, F. (2001). Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 32(6), 855–861. <https://doi.org/10.1086/319340>.
1707. Vary, P. H., Andersen, P. R., Green, E., Hermon-Taylor, J., & McFadden, J. J. (1990). Use of highly specific DNA probes and the polymerase chain reaction to detect *Mycobacterium paratuberculosis* in Johne's disease. *Journal of clinical microbiology*, 28(5), 933–937. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.5.933-937.1990>
1708. Vayr, F., Martin-Blondel, G., Savall, F., Soulat, J. M., Deffontaines, G., & Herin, F. (2018). Occupational exposure to human *Mycobacterium bovis* infection: A systematic review. *PLoS neglected tropical diseases*, 12(1), e0006208. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006208>.
1709. Vázquez-Boland, J. A., & Meijer, W. G. (2019). The pathogenic actinobacterium *Rhodococcus equi*: what's in a name?. *Molecular microbiology*, 112(1), 1–15. <https://doi.org/10.1111/mmi.14267>.
1710. Vázquez-Boland, J. A., Giguère, S., Hapeshi, A., MacArthur, I., Anastasi, E., & Valero-Rello, A. (2013). *Rhodococcus equi*: the many facets of a pathogenic actinomycete. *Veterinary microbiology*, 167(1-2), 9–33. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.06.016>.

1711. Vázquez-Boland, J. A., Kuhn, M., Berche, P., Chakraborty, T., Domínguez-Bernal, G., Goebel, W., González-Zorn, B., Wehland, J., & Kreft, J. (2001). *Listeria* pathogenesis and molecular virulence determinants. *Clinical microbiology reviews*, 14(3), 584–640. <https://doi.org/10.1128/CMR.14.3.584-640.2001>.
1712. Velázquez, M., & Feirtag, J. M. (1999). *Helicobacter pylori*: characteristics, pathogenicity, detection methods and mode of transmission implicating foods and water. *International journal of food microbiology*, 53(2-3), 95–104. [https://doi.org/10.1016/s0168-1605\(99\)00160-9](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(99)00160-9).
1713. Velineni, S., & Timoney, J. F. (2013). Characterization and protective immunogenicity of the SzM protein of *Streptococcus zooepidemicus* NC78 from a clonal outbreak of equine respiratory disease. *Clinical and vaccine immunology : CVI*, 20(8), 1181–1188. <https://doi.org/10.1128/CVI.00069-13>.
1714. Velušček, M., Blagus, R., Cerar Kišek, T., Ružić-Sabljić, E., Avšič-Županc, T., F Bajrović, F., & Stupica, D. (2019). Antibiotic Use and Long-Term Outcome in Patients with Tick-Borne Encephalitis and Co-Infection with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato in Central Europe. A Retrospective Cohort Study. *Journal of clinical medicine*, 8(10), 1740. <https://doi.org/10.3390/jcm8101740>.
1715. Veraldi, S., Girgenti, V., Dassoni, F., & Gianotti, R. (2009). Erysipeloid: a review. *Clinical and experimental dermatology*, 34(8), 859–862. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03444.x>.
1716. Verma, A., Kumar, P., Babb, K., Timoney, J. F., & Stevenson, B. (2010). Cross-reactivity of antibodies against leptospiral recurrent uveitis-associated proteins A and B (LruA and LruB) with eye proteins. *PLoS neglected tropical diseases*, 4(8), e778. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000778>.
1717. Verma, A.K., Kumar, A., Dhama, K., Deb, R., Rahal, A., Mahima, & Chakraborty, S. (2012). Leptospirosis-persistence of a dilemma: an overview with particular emphasis on trends and recent advances in vaccines and vaccination strategies. *Pakistan journal of biological sciences : PJBS*, 15(20), 954–963. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2012.954.963>.
1718. Verma, V., Goyal, M., Kala, D., Gupta, S., Kumar, D., & Kaushal, A. (2020). Recent advances in the diagnosis of leptospirosis. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 25(9), 1655–1681. <https://doi.org/10.2741/4872>.
1719. Vidal, V., Scragg, I. G., Cutler, S. J., Rockett, K. A., Fekade, D., Warrell, D. A., Wright, D. J., & Kwiatkowski, D. (1998). Variable major lipoprotein is a principal TNF-inducing factor of louse-borne relapsing fever. *Nature medicine*, 4(12), 1416–1420. <https://doi.org/10.1038/4007>.

1720. Vieira, A.S., Pinto, P.S., & Lilenbaum, W. (2018). A systematic review of leptospirosis on wild animals in Latin America. *Tropical animal health and production*, 50(2), 229–238. <https://doi.org/10.1007/s11250-017-1429-y>.
1721. Villarruel-López, A., Márquez-González, M., Garay-Martínez, L. E., Zepeda, H., Castillo, A., Mota de la Garza, L., Murano, E. A., & Torres-Vitela, R. (2003). Isolation of *Arcobacter* spp. from retail meats and cytotoxic effects of isolates against vero cells. *Journal of food protection*, 66(8), 1374–1378. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-66.8.1374>.
1722. Vincent, A.T., Schiettekatte, O., Goarant, C., Neela, V. K., Bernet, E., Thibeaux, R., Ismail, N., Mohd Khalid, M. K. N., Amran, F., Masuzawa, T., Nakao, R., Amara Korba, A., Bourhy, P., Veyrier, F. J., & Picardeau, M. (2019). Revisiting the taxonomy and evolution of pathogenicity of the genus *Leptospira* through the prism of genomics. *PLoS neglected tropical diseases*, 13(5), e0007270. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007270>.
1723. Vinson, J. W., & Fuller, H. S. (1961). Studies on trench fever. I. Propagation of Rickettsia-like microorganisms from a patient's blood. *Pathologia et microbiologia*, 24(Suppl), 152–166.
1724. Voth, D. E., & Heinzen, R. A. (2009). Coxiella type IV secretion and cellular microbiology. *Current opinion in microbiology*, 12(1), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2008.11.005>.
1725. Vynohrad, N.O., Vasylyshyn, Z.P., Kozak, L.P. (2018) Hospitalnyi nahliad za leptospirozom: standarty, metodolohiia i rezultaty. *Aktualnaa Infektologia*, ISSN 2312–4138 (point). ISSN 2312–4148 (online) 6 (5): 250–251.
1726. Wack, E. E., Ampel, N. M., Sunenshine, R. H., & Galgiani, J. N. (2015). The Return of Delayed-Type Hypersensitivity Skin Testing for Coccidioidomycosis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(5), 787–791. <https://doi.org/10.1093/cid/civ388>.
1727. Waddell, L. A., Rajić, A., Stärk, K. D., & McEwen, S. A. (2015). The zoonotic potential of *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis: a systematic review and meta-analyses of the evidence. *Epidemiology and infection*, 143(15), 3135–3157. <https://doi.org/10.1017/S095026881500076X>.
1728. Waddell, L., Rajić, A., Stärk, K., & McEwen, S. A. (2016). *Mycobacterium avium* ssp. paratuberculosis detection in animals, food, water and other sources or vehicles of human exposure: A scoping review of the existing evidence. *Preventive veterinary medicine*, 132, 32–48. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.08.003>
1729. Wagenaar J.A., Newell D.G., Kalupahana R.S., Mughini-Gras L. In: Pages 159–177 in *Zoonoses – Infections Affecting Humans and Animals: Focus*

on Public Health Aspects. Sing A., editor. Springer; Dordrecht, Netherlands: 2015. *Campylobacter: animal reservoirs, human infections, and options for control*.

1730. Wagle, B. R., Upadhyay, A., Upadhyaya, I., Shrestha, S., Arsi, K., Liyanage, R., Venkitanarayanan, K., Donoghue, D. J., & Donoghue, A. M. (2019). *Trans*-Cinnamaldehyde, Eugenol and Carvacrol Reduce *Campylobacter jejuni* Biofilms and Modulate Expression of Select Genes and Proteins. *Frontiers in microbiology*, 10, 1837. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01837>.

1731. Wagner, D. M., Klunk, J., Harbeck, M., Devault, A., Wagglechner, N., Sahl, J. W., Enk, J., Birdsell, D. N., Kuch, M., Lumibao, C., Poinar, D., Pearson, T., Fourment, M., Golding, B., Riehm, J. M., Earn, D. J., Dewitte, S., Rouillard, J. M., Grupe, G., Wiechmann, I., Poinar, H. (2014). *Yersinia pestis* and the plague of Justinian 541-543 AD: a genomic analysis. *The Lancet. Infectious diseases*, 14(4), 319–326. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70323-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70323-2).

1732. Waidner, L. A., & Potdukhe, T. V. (2023). Tools to Enumerate and Predict Distribution Patterns of Environmental *Vibrio vulnificus* and *Vibrio parahaemolyticus*. *Microorganisms*, 11(10), 2502. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102502>.

1733. Walder, G., Meusburger, H., Hotzel, H., Oehme, A., Neunteufel, W., Dierich, M. P., & Würzner, R. (2003). *Chlamydia* abortus pelvic inflammatory disease. *Emerging infectious diseases*, 9(12), 1642–1644. <https://doi.org/10.3201/eid0912.020566>.

1734. Wales, A. D., Vidal, A. B., Davies, R. H., & Rodgers, J. D. (2019). Field Interventions Against Colonization of Broilers by *Campylobacter*. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 18(1), 167–188. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12397>.

1735. Walker D. H. (1989). Rocky Mountain spotted fever: a disease in need of microbiological concern. *Clinical microbiology reviews*, 2(3), 227–240. <https://doi.org/10.1128/CMR.2.3.227>.

1736. Walker, J. K., & Morgan, J. H. (1993). Ovine ophthalmitis associated with *Listeria monocytogenes*. *The Veterinary record*, 132(25), 636. <https://doi.org/10.1136/vr.132.25.636>

1737. Walker, R. L., Hirsh, D. C., & Zee, Y.C. (1999). *Listeria*. In: *Veterinary Microbiology*. Blackwell Science, 225–228.

1738. Walsh, M.G., de Smalen, A.W., & Mor, S.M. (2018). Climatic influence on anthrax suitability in warming northern latitudes. *Scientific reports*, 8(1): 9269. doi: 10.1038/s41598-018-27604-w.

1739. Walsh, T. J., Anaissie, E. J., Denning, D. W., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., van Burik, J. A., Wingard, J. R., Patterson, T. F., & Infectious Diseases Society of America (2008). Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 46(3), 327–360. <https://doi.org/10.1086/525258>.
1740. Wang S., Dunn N. (2024). Leptospirosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
1741. Wang, G., Zarodkiewicz, P., & Valvano, M. A. (2020). Current Advances in *Burkholderia* Vaccines Development. *Cells*, 9(12), 2671. <https://doi.org/10.3390/cells9122671>.
1742. Wang, H., Ayala, J. C., Benitez, J. A., & Silva, A. J. (2012). Interaction of the histone-like nucleoid structuring protein and the general stress response regulator RpoS at *Vibrio cholerae* promoters that regulate motility and hemagglutinin/protease expression. *Journal of bacteriology*, 194(5), 1205–1215. <https://doi.org/10.1128/JB.05900-11>.
1743. Wang, K., Liu, X., Liu, H., Li, P., Lin, Y., Yin, D., Yang, L., Li, J., Li, S., Jia, L., Bai, C., Jiang, Y., Li, P., & Song, H. (2021). Metagenomic diagnosis of severe psittacosis using multiple sequencing platforms. *BMC genomics*, 22(1), 406. <https://doi.org/10.1186/s12864-021-07725-9>.
1744. Wang, L. F., & Eaton, B. T. (2007). Bats, civets and the emergence of SARS. *Current topics in microbiology and immunology*, 315, 325–344. https://doi.org/10.1007/978-3-540-70962-6_13.
1745. Wang, Q., Chang, B. J., & Riley, T. V. (2010). Erysipelothrix rhusiopathiae. *Veterinary microbiology*, 140(3–4), 405–417. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.08.012>.
1746. Wang, R., Zhong, Y., Gu, X., Yuan, J., Saeed, A. F., & Wang, S. (2015). The pathogenesis, detection, and prevention of *Vibrio parahaemolyticus*. *Frontiers in microbiology*, 6, 144. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00144>.
1747. Wang, X., Jiang, H., Wu, P., Uyeki, T. M., Feng, L., Lai, S., Wang, L., Huo, X., Xu, K., Chen, E., Wang, X., He, J., Kang, M., Zhang, R., Zhang, J., Wu, J., Hu, S., Zhang, H., Liu, X., Fu, W., ... Yu, H. (2017). Epidemiology of avian influenza A H7N9 virus in human beings across five epidemics in mainland China, 2013-17: an epidemiological study of laboratory-confirmed case series. *The Lancet. Infectious diseases*, 17(8), 822–832. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30323-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30323-7).

1748. Wang, X. H., & Jiang, H. (2020). Global prevalence of human brucellosis. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi*, 41(10), 1717–1722. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20191022-00751>.
1749. Wang, X., Qiu, H., Jin, D., Cui, Z., Kan, B., Xiao, Y., Xu, Y., Xia, S., Wang, H., Yang, J., Wang, X., Hu, W., Xu, J., & Jing, H. (2008). O:8 serotype *Yersinia enterocolitica* strains in China. *International journal of food microbiology*, 125(3), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2008.04.016>.
1750. Wangrangsimaikul, T., Elliott, I., Nedsuwan, S., Kumlert, R., Hinjoy, S., Chaisiri, K., Day, N. P. J., & Morand, S. (2020). The estimated burden of scrub typhus in Thailand from national surveillance data (2003–2018). *PLoS neglected tropical diseases*, 14(4), e0008233. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008233>.
1751. Warfel, J. M., Beren, J., & Merkel, T. J. (2012). Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *The Journal of infectious diseases*, 206(6), 902–906. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis443>.
1752. Warrell D. A. (2019). Louse-borne relapsing fever (*Borrelia recurrentis* infection). *Epidemiology and infection*, 147, e106. <https://doi.org/10.1017/S0950268819000116>.
1753. Warrell, D. A., Pope, H. M., Parry, E. H., Perine, P. L., & Bryceson, A. D. (1970). Cardiorespiratory disturbances associated with infective fever in man: studies of Ethiopian louse-borne relapsing fever. *Clinical science*, 39(1), 123–145. <https://doi.org/10.1042/cs0390123>.
1754. Waters, W. Ray, Maggioli, M. F., McGill, J. L., Lyashchenko, K. P., & Palmer, M. V. (2014). Relevance of bovine tuberculosis research to the understanding of human disease: historical perspectives, approaches, and immunologic mechanisms. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 159(3–4): 113–132. doi.10.1016/j.vetimm.2014.02.009.
1755. Wawszczak, M., Banaszczak, B., & Rastawicki, W. (2022). Tularaemia – a diagnostic challenge. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*, 29(1), 12–21. <https://doi.org/10.26444/aaem/139242>.
1756. Weaver, S. C., & Reisen, W. K. (2010). Present and future arboviral threats. *Antiviral research*, 85(2), 328–345. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.10.008>.
1757. Webb, G.F. (2003). A silent bomb: the risk of anthrax as a weapon of mass destruction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(8): 4355–4356. doi: 10.1073/pnas.0830963100.

1758. Wedincamp, J., Jr, & Foil, L. D. (2002). Vertical transmission of *Rickettsia felis* in the cat flea (*Ctenocephalides felis* Bouché). *Journal of vector ecology : journal of the Society for Vector Ecology*, 27(1), 96–101.
1759. Wei, C. Y., Wang, J. K., Shih, H. C., Wang, H. C., & Kuo, C. C. (2020). Invasive plants facilitated by socioeconomic change harbor vectors of scrub typhus and spotted fever. *PLoS neglected tropical diseases*, 14(1), e0007519. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007519>.
1760. Wei, L. W., Zhu, P. Q., Chen, X. Q., & Yu, J. (2022). Mucormycosis in Mainland China: A Systematic Review of Case Reports. *Mycopathologia*, 187(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00607-4>.
1761. Wei, L., Yang, C., Shao, W., Sun, T., Wang, J., Zhou, Z., Chen, C., Zhu, A., & Pan, Z. (2020). Prevalence and Drug Resistance of *Salmonella* in Dogs and Cats in Xuzhou, China. *Journal of veterinary research*, 64(2), 263–268. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2020-0032>.
1762. Weill, F. X., Domman, D., Njamkepo, E., Tarr, C., Rauzier, J., Fawal, N., Keddy, K. H., Salje, H., Moore, S., Mukhopadhyay, A. K., Bercion, R., Luquero, F. J., Ngandjio, A., Dosso, M., Monakhova, E., Garin, B., Bouchier, C., Pazzani, C., Mutreja, A., Grunow, R., ... Thomson, N. R. (2017). Genomic history of the seventh pandemic of cholera in Africa. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6364), 785–789. <https://doi.org/10.1126/science.aad5901>.
1763. Welsh, H. H., Lennette, E. H., Abinanti, F. R., Winn, J. F., & Kaplan, W. (1959). Q fever studies. XXI. The recovery of *Coxiella burnetii* from the soil and surface water of premises harboring infected sheep. *American journal of hygiene*, 70(1), 14–20.
1764. Wernery, U., Seifert, H. S., Billah, A. M., & Ali, M. (1991). Predisposing factors in enterotoxemias of camels (*Camelus dromedarius*) caused by *Clostridium perfringens* type A. *Revue d'elevage et de medecine veterinaire des pays tropicaux*, 44(2), 147–152.
1765. Wertheim, H. F., Melles, D. C., Vos, M. C., van Leeuwen, W., van Belkum, A., Verbrugh, H. A., & Nouwen, J. L. (2005). The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet. Infectious diseases*, 5(12), 751–762. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70295-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70295-4).
1766. Wesley, I. V., Ryser, E.T., & Marth, E.H. (2007). Listeriosis in animals. In: *Listeria, Listeriosis, and Food Safety*, 3rd Edition. CRC Press, 55–84.
1767. Weyant, R.S., Moss, C.W., Weaver, R.E., Hollis, D.G., Jordan, J.J., Cook, E.C., Daneshvar, M.I. (1996) Identification of unusual pathogenic gram-negative aerobic and facultatively anaerobic bacteria. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins.

1768. Wheat, L. J., Freifeld, A. G., Kleiman, M. B., Baddley, J. W., McKinsey, D. S., Loyd, J. E., Kauffman, C. A., & Infectious Diseases Society of America (2007). Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 45(7), 807–825. <https://doi.org/10.1086/521259>.
1769. Wherry, W. B., & Lamb, B. H. (2004). Infection of man with *Bacterium tularensis*. *The Journal of infectious diseases*, 189(7), 1321–1329. <https://doi.org/10.1093/infdis/189.7.1321>.
1770. Whipp, M. J., Davis, J. M., Lum, G., de Boer, J., Zhou, Y., Bearden, S. W., Petersen, J. M., Chu, M. C., & Hogg, G. (2003). Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *Journal of medical microbiology*, 52(Pt 9), 839–842. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.05245-0>.
1771. Whitmore, A., & Krishnaswami, C. S. (1912). A Hitherto Undescribed Infective Disease in Rangoon. *The Indian medical gazette*, 47(7), 262–267.
1772. WHO Botulism. [(accessed on 23 January 2024)]. Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
1773. WHO guidelines on tularaemia; epidemic and pandemic alert and response (2007) <https://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>.
1774. WHO. Efficacy trials of Plague vaccines: endpoints, trial design, site selection. W.H.O. Workshop. 2018. <https://www.who.int/publications/m/item/efficacy-trials-of-plague-vaccines--endpoints--trial-design--site-selection-who-workshop>
1775. WHO. Leptospirosis. 2023. Available online: <https://www.paho.org/en/topics/leptospirosis>. (accessed on 23 January 2024).
1776. WHO-ILS. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. ISBN: 924154589 5. NLM Classification: WC 420. 2003. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42667>. (accessed on 23 January 2024).
1777. Wijnands, L. M., Dufrenne, J. B., Zwietering, M. H., & van Leusden, F. M. (2006). Spores from mesophilic *Bacillus cereus* strains germinate better and grow faster in simulated gastro-intestinal conditions than spores from psychrotrophic strains. *International journal of food microbiology*, 112(2), 120–128. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2006.06.015>.
1778. Wildman, M. J., Smith, E. G., Groves, J., Beattie, J. M., Caul, E. O., & Ayres, J. G. (2002). Chronic fatigue following infection by *Coxiella burnetii* (Q fever): ten-year follow-up of the 1989 UK outbreak cohort. *QJM : monthly*

- journal of the Association of Physicians*, 95(8), 527–538.
<https://doi.org/10.1093/qjmed/95.8.527>.
1779. Wilkes, M. S., Conrad, P. A., & Winer, J. N. (2019). One Health-One Education: Medical and Veterinary Inter-Professional Training. *Journal of veterinary medical education*, 46(1), 14–20.
<https://doi.org/10.3138/jvme.1116-171r>.
1780. Wilkie, I. W., Harper, M., Boyce, J. D., & Adler, B. (2012). *Pasteurella multocida*: diseases and pathogenesis. *Current topics in microbiology and immunology*, 361, 1–22. https://doi.org/10.1007/82_2012_216.
1781. Wilkins, M. J., Meyerson, J., Bartlett, P. C., Spieldenner, S. L., Berry, D. E., Mosher, L. B., Kaneene, J. B., Robinson-Dunn, B., Stobierski, M. G., & Boulton, M. L. (2008). Human *Mycobacterium bovis* infection and bovine tuberculosis outbreak, Michigan, 1994–2007. *Emerging infectious diseases*, 14(4), 657–660. <https://doi.org/10.3201/eid1404.070408>.
1782. Williams R. E. (1963). Healthy carriage of *Staphylococcus aureus*: its prevalence and importance. *Bacteriological reviews*, 27(1), 56–71.
<https://doi.org/10.1128/br.27.1.56-71.1963>.
1783. Williams, M. R., & Pullan, J. M. (1953). Necrotising enteritis following gastric surgery. *Lancet (London, England)*, 265(6794), 1013–1018.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(53\)91308-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(53)91308-7).
1784. Williams, P. C. M., & Berkley, J. A. (2018). Guidelines for the management of paediatric cholera infection: a systematic review of the evidence. *Paediatrics and international child health*, 38(sup1), S16–S31.
<https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409452>.
1785. Williamson L. H. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 17(2), 359–vii.
[https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30033-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30033-5).
1786. Williamson, D. A., Baines, S. L., Carter, G. P., da Silva, A. G., Ren, X., Sherwood, J., Dufour, M., Schultz, M. B., French, N. P., Seemann, T., Stinear, T. P., & Howden, B. P. (2016). Genomic Insights into a Sustained National Outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis*. *Genome biology and evolution*, 8(12), 3806–3814. <https://doi.org/10.1093/gbe/evw285>.
1787. Willke, A., Meric, M., Grunow, R., Sayan, M., Finke, E. J., Splettstößer, W., Seibold, E., Erdoğan, S., Ergonul, O., Yumuk, Z., & Gedikoglu, S. (2009). An outbreak of oropharyngeal tularemia linked to natural spring water. *Journal of medical microbiology*, 58(Pt 1), 112–116.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.002279-0>.

1788. Wilson, B. A., & Ho, M. (2013). *Pasteurella multocida*: from zoonosis to cellular microbiology. *Clinical microbiology reviews*, 26(3), 631–655. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-13>.
1789. Wilson, L. E., Couper, S., Prempeh, H., Young, D., Pollock, K. G., Stewart, W. C., Browning, L. M., & Donaghy, M. (2010). Investigation of a Q fever outbreak in a Scottish co-located slaughterhouse and cutting plant. *Zoonoses and public health*, 57(7–8), 493–498. <https://doi.org/10.1111/j.1863-2378.2009.01251.x>.
1790. Windsor, P. A. (2015). Paratuberculosis in sheep and goats. *Veterinary microbiology*, 181(1–2), 161–169. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2015.07.019>
1791. Winn, W., Allen, S., Janda, W., Koneman, E.W., Schreckenberger, P.C., Procop, G.W., Woods, G.L. (2006) Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 6th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins.
1792. Witkowski, L., Rzewuska, M., Takai, S., Chrobak-Chmiel, D., Kizerwetter-Świda, M., Feret, M., Gawryś, M., Witkowski, M., & Kita, J. (2017). Molecular characterization of *Rhodococcus equi* isolates from horses in Poland: pVapA characteristics and plasmid new variant, 85-kb type V. *BMC veterinary research*, 13(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12917-017-0954-2>.
1793. Wittig, M. B., Wohlsein, P., Hagen, R. M., Al Dahouk, S., Tomaso, H., Scholz, H. C., Nikolaou, K., Wernery, R., Wernery, U., Kinne, J., Elschner, M., & Neubauer, H. (2006). Ein Übersichtsreferat zur Rotzerkrankung [Glanders-- a comprehensive review]. *DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift*, 113(9), 323–330.
1794. WOAHA (2018) CHAPTER 3.4.6. BOVINE TUBERCULOSIS See Chapter 3.1.13. Mammalian tuberculosis (infection with *Mycobacterium tuberculosis* complex). https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.04.06_BOVINE_TB.pdf.
1795. Wolff, A. J., & O'Donnell, A. E. (2001). Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*, 120(6), 1888–1893. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1888>.
1796. Wolff, B. J., Gaines, A., Conley, A. B., Norris, E., Rishishwar, L., Chande, A. T., Yang, E., Diaz, M. H., & Winchell, J. M. (2023). Multiplex Real-time PCR Assay for the Detection of all *Chlamydia* Species and Simultaneous Differentiation of *C. psittaci* and *C. pneumoniae* in Human Clinical Specimens. *Annals of laboratory medicine*, 43(4), 375–380. <https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.4.375>.

1797. Wong, E., Vaaje-Kolstad, G., Ghosh, A., Hurtado-Guerrero, R., Konarev, P. V., Ibrahim, A. F., Svergun, D. I., Eijssink, V. G., Chatterjee, N. S., & van Aalten, D. M. (2012). The *Vibrio cholerae* colonization factor GbpA possesses a modular structure that governs binding to different host surfaces. *PLoS pathogens*, 8(1), e1002373. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002373>.
1798. Wong, T. P., & Groman, N. (1984). Production of diphtheria toxin by selected isolates of *Corynebacterium ulcerans* and *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Infection and immunity*, 43(3), 1114–1116. <https://doi.org/10.1128/iai.43.3.1114-1116.1984>.
1799. Woolfrey, B. F., & Moody, J. A. (1991). Human infections associated with *Bordetella bronchiseptica*. *Clinical microbiology reviews*, 4(3), 243–255. <https://doi.org/10.1128/CMR.4.3.243>.
1800. World Health Organization (2023). Botulism: Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/botulism>
1801. World Health Organization (2023). Mucormycosis fact sheet. [https://www.who.int/india/home/emergencies/coronavirus-disease-\(covid-19\)/mucormycosis](https://www.who.int/india/home/emergencies/coronavirus-disease-(covid-19)/mucormycosis) (accessed 23 January 2024).
1802. World Health Organization . Wkly Epidemiol Rec. (2022) 97:Cholera, 2021: 453–64. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/362858>
- a. World Health Organization. Anthrax in Humans and Animals, 4th edition <http://www.who.int/csr/resources/publications/AnthraxGuidelines2008/en/>
1803. World Organization for Animal Health (2021). Chapter 3.10.5. *Listeria monocytogenes*. Terrestrial Animal Health Code, 12th Edition, 17.
1804. Wormser, G. P., Dattwyler, R. J., Shapiro, E. D., Halperin, J. J., Steere, A. C., Klempner, M. S., Krause, P. J., Bakken, J. S., Strle, F., Stanek, G., Bockenstedt, L., Fish, D., Dumler, J. S., & Nadelman, R. B. (2006). The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 43(9), 1089–1134. <https://doi.org/10.1086/508667>.
1805. Wright G. P. (1955). The neurotoxins of *Clostridium botulinum* and *Clostridium tetani*. *Pharmacological reviews*, 7(4), 413–465.
1806. Wright, D. J., & Maria, B. (2011). Ich bin ein Berliner*. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 17(4), 484–486. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03475.x>.

1807. Wu, M. C., Lo, Y. T., Wu, H. C., Wang, H. Y., & Chu, C. Y. (2021). Cross-protection of recombinant *Pasteurella multocida* toxin proteins against atrophic rhinitis in mice. *Research in veterinary science*, 137, 138–143. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.05.002>.
1808. Wuthiekanun, V., Sirisukkarn, N., Daengsupa, P., Sakaraserane, P., Sangkakam, A., Chierakul, W., Smythe, L. D., Symonds, M. L., Dohnt, M. F., Slack, A. T., Day, N. P., & Peacock, S. J. (2007). Clinical diagnosis and geographic distribution of leptospirosis, Thailand. *Emerging infectious diseases*, 13(1), 124–126. <https://doi.org/10.3201/eid1301.060718>.
1809. Wyrick P. B. (2010). Chlamydia trachomatis persistence in vitro: an overview. *The Journal of infectious diseases*, 201 Suppl 2(Suppl 2), S88–S95. <https://doi.org/10.1086/652394>.
1810. Wysok, B., Wojtacka, J., & Kivistö, R. (2020). Pathogenicity of *Campylobacter* strains of poultry and human origin from Poland. *International journal of food microbiology*, 334, 108830. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108830>.
1811. Xavier Emmanuel, F., Seagar, A. L., Doig, C., Rayner, A., Claxton, P., & Laurenson, I. (2007). Human and animal infections with *Mycobacterium microti*, Scotland. *Emerging infectious diseases*, 13(12), 1924–1927. <https://doi.org/10.3201/eid1312.061536>.
1812. Xhaard, A., Lanternier, F., Porcher, R., Dannaoui, E., Bergeron, A., Clement, L., Lacroix, C., Herbrecht, R., Legrand, F., Mohty, M., Michallet, M., Cordonnier, C., Malak, S., Guyotat, D., Couderc, L. J., Socié, G., Milpied, N., Lortholary, O., & Ribaud, P. (2012). Mucormycosis after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a French Multicentre Cohort Study (2003–2008). *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(10), E396–E400. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03908.x>.
1813. Xu, G., Walker, D. H., Jupiter, D., Melby, P. C., & Arcari, C. M. (2017). A review of the global epidemiology of scrub typhus. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(11), e0006062. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006062>.
1814. Xu, H., Zhu, N., Chen, Y., Yue, H., Zhuo, M., Wangkahart, E., Liang, Q., & Wang, R. (2024). Pathogenicity of *Streptococcus iniae* causing mass mortalities of yellow catfish (*Tachysurus fulvidraco*) and its induced host immune response. *Frontiers in microbiology*, 15, 1374688. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1374688>.
1815. Xu, N., Gai, W., Zhang, Y., Wang, W., Wang, G., Dasch, G. A., & Ereemeeva, M. E. (2021). Confirmation of *Rickettsia conorii* Subspecies indica

- Infection by Next-Generation Sequencing, Shandong, China. *Emerging infectious diseases*, 27(10), 2691–2694. <https://doi.org/10.3201/eid2710.204764>.
1816. Xu, R. H., He, J. F., Evans, M. R., Peng, G. W., Field, H. E., Yu, D. W., Lee, C. K., Luo, H. M., Lin, W. S., Lin, P., Li, L. H., Liang, W. J., Lin, J. Y., & Schnur, A. (2004). Epidemiologic clues to SARS origin in China. *Emerging infectious diseases*, 10(6), 1030–1037. <https://doi.org/10.3201/eid1006.030852>.
1817. Xu, Y., Tao, S., Hinkle, N., Harrison, M., & Chen, J. (2018). Salmonella, including antibiotic-resistant Salmonella, from flies captured from cattle farms in Georgia, U.S.A. *The Science of the total environment*, 616–617, 90–96. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.324>.
1818. Yamamoto, A., Hifumi, T., Ato, M., Iwaki, M., Senoh, M., Hatanaka, A., Nureki, S., Noguchi, Y., Hirose, T., Yoshimura, Y., Urakawa, T., Hori, S., Nakada, H., Terada, T., Ishifuji, T., Matsuyama, H., Kinebuchi, T., Fukushima, A., Wake, K., Otsuji, K., ... Takahashi, M. (2023). Clinical Characteristics of *Corynebacterium ulcerans* Infection, Japan. *Emerging infectious diseases*, 29(8), 1505–1515. <https://doi.org/10.3201/eid2908.220058>.
1819. Yamashita, S., Lukacik, P., Barnard, T. J., Noinaj, N., Felek, S., Tsang, T. M., Krukons, E. S., Hinnebusch, B. J., & Buchanan, S. K. (2011). Structural insights into Ail-mediated adhesion in *Yersinia pestis*. *Structure (London, England: 1993)*, 19(11), 1672–1682. <https://doi.org/10.1016/j.str.2011.08.010>.
1820. Yamshchikov, A. V., Schuetz, A., & Lyon, G. M. (2010). *Rhodococcus equi* infection. *The Lancet. Infectious diseases*, 10(5), 350–359. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70068-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70068-2).
1821. Yamtitina, M.N., & Makarov, V.V. (2018). Globalnaya epizootologiya sibirskoy yazvyi. Vospriimchivye zhivotnyie [Global epizootology of anthrax. Susceptible animals]. *Veterinariya segodnya* [Veterinary medicine today], 4: 49–52 (in Russian). doi:10.29326/2304-196X-2018-4-27-49-52.
1822. Yang R. (2017). Plague: Recognition, Treatment, and Prevention. *Journal of clinical microbiology*, 56(1), e01519-17. <https://doi.org/10.1128/JCM.01519-17>.
1823. Yang, M., Liu, Z., Hughes, C., Stern, A. M., Wang, H., Zhong, Z., Kan, B., Fenical, W., & Zhu, J. (2013). Bile salt-induced intermolecular disulfide bond formation activates *Vibrio cholerae* virulence. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(6), 2348–2353. <https://doi.org/10.1073/pnas.1218039110>.
1824. Yang, N., Zhang, L., & Feng, S. (2023). Clinical Features and Treatment Progress of Invasive Mucormycosis in Patients with Hematological

- Malignancies. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, 9(5), 592. <https://doi.org/10.3390/jof9050592>.
1825. Yang, R., & Butler, T. (2016). Discovery of the Plague Pathogen: Lessons Learned. *Advances in experimental medicine and biology*, 918, 27–33. https://doi.org/10.1007/978-94-024-0890-4_2.
1826. Yang, R., Atkinson, S., Chen, Z., Cui, Y., Du, Z., Han, Y., Sebbane, F., Slavin, P., Song, Y., Yan, Y., Wu, Y., Xu, L., Zhang, C., Zhang, Y., Hinnebusch, B. J., Stenseth, N. C., & Motin, V. L. (2023). *Yersinia pestis* and Plague: some knowns and unknowns. *Zoonoses (Burlington, Mass.)*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.15212/zoonoses-2022-0040>.
1827. Yassin, A. F., Hupfer, H., Siering, C., & Schumann, P. (2011). Comparative chemotaxonomic and phylogenetic studies on the genus *Arcanobacterium* Collins et al. 1982 emend. Lehnert et al. 2006: proposal for *Trueperella* gen. nov. and emended description of the genus *Arcanobacterium*. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 61(Pt 6), 1265–1274. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.020032-0>.
1828. Ye, H., Nowak, C., Liu, Y., Li, Y., Zhang, T., Bleris, L., & Qin, Z. (2022). Plasmonic LAMP: Improving the Detection Specificity and Sensitivity for SARS-CoV-2 by Plasmonic Sensing of Isothermally Amplified Nucleic Acids. *Small (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 18(12), e2107832. <https://doi.org/10.1002/sml.202107832>.
1829. Yee J. K. C. (2017). Are the view of *Helicobacter pylori* colonized in the oral cavity an illusion?. *Experimental & molecular medicine*, 49(11), e397. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.225>.
1830. Yiannakis, E. P., & Boswell, T. C. (2016). Systematic review of outbreaks of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: evidence that *P. jirovecii* is a transmissible organism and the implications for healthcare infection control. *The Journal of hospital infection*, 93(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.018>.
1831. You, Y., Zhang, P., Wu, G., Tan, Y., Zhao, Y., Cao, S., Song, Y., Yang, R., & Du, Z. (2021). Highly Specific and Sensitive Detection of *Yersinia pestis* by Portable Cas12a-UPTLFA Platform. *Frontiers in microbiology*, 12, 700016. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.700016>.
1832. Yue, R. P. H., & Lee, H. F. (2021). The delayed effect of cooling reinforced the NAO-plague connection in pre-industrial Europe. *The Science of the total environment*, 762, 143122. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143122>.
1833. Yue, Y., Zheng, J., Sheng, M., Liu, X., Hao, Q., Zhang, S., Xu, S., Liu, Z., Hou, X., Jing, H., Liu, Y., Zhou, X., & Li, Z. (2023). Public health

implications of *Yersinia enterocolitica* investigation: an ecological modeling and molecular epidemiology study. *Infectious diseases of poverty*, 12(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40249-023-01063-6>.

1834. Yuen, K. Y., Seto, W. H., Choi, C. H., Ng, W., Ho, S. W., & Chau, P. Y. (1990). Streptococcus zooepidemicus (Lancefield group C) septicaemia in Hong Kong. *The Journal of infection*, 21(3), 241–250. [https://doi.org/10.1016/0163-4453\(90\)93885-v](https://doi.org/10.1016/0163-4453(90)93885-v).

1835. Yuki, N., Susuki, K., Koga, M., Nishimoto, Y., Odaka, M., Hirata, K., Taguchi, K., Miyatake, T., Furukawa, K., Kobata, T., & Yamada, M. (2004). Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(31), 11404–11409. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402391101>.

1836. Zabolotny D.K. (1915) Pulmonary Plague in 1910–1911. *Accounts of the Russian Scientific Expedition.*, Petrograd, Russ.

1837. Zaitseva, E.A., Somov, G.P. (2006) Microbiological characteristics of *Listeria monocytogenes*, isolated from various sources in the Primorsky Territory. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.*, 2.: 3–6.

1838. Zając, M., Wasyl, D., Różycki, M., Zając, E., Fafiński, Z., Iwaniak, W., Krajewska-Wędzina, M., Hoszowski, A., Goławska, O., Fafińska, P., Szulowski, K. (2016) Free-living snakes as a source and possible vector of *Salmonella* spp. and parasites. *Eur. J. Wildl. Res.*, 62(2): 161–166. DOI:[10.1007/s10344-016-0988-y](https://doi.org/10.1007/s10344-016-0988-y).

1839. Zakharova, O. I., Korennoy, F. I., Toropova, N. N., Burova, O. A., & Blokhin, A. A. (2020). Environmental Risk of Leptospirosis in Animals: The Case of The Republic of Sakha (Yakutia), Russian Federation. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 9(6), 504. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060504>.

1840. Żakowska, D., Bartoszcze, M., Niemcewicz, M., Bielawska-Drózd, A., Knap, J., Cieślik, P., Chomiczewski, K., & Kocik, J. (2015). Bacillus anthracis infections--new possibilities of treatment. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM*, 22(2), 202–207. <https://doi.org/10.5604/12321966.1152065>.

1841. Zamora, J., Kruze, J., & Riedemann, S. (1975). Leptospirosis de los animales domésticos en el sur de Chile. Estudio serológico [Leptospirosis in domestic animals in the south of Chile. Serological study]. *Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe B. Journal of veterinary medicine. Series B*, 22(7), 544–555. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1199531>.

1842. Zanardi, G., Boniotti, M. B., Gaffuri, A., Casto, B., Zanoni, M., & Pacciarini, M. L. (2013). Tuberculosis transmission by *Mycobacterium bovis* in a

- mixed cattle and goat herd. *Research in Veterinary Science*, 95(2): 430–433. doi.10.1016/j.rvsc.2013.04.019.
1843. Zangenah, S., Abbasi, N., Andersson, A. F., & Bergman, P. (2016). Whole genome sequencing identifies a novel species of the genus *Capnocytophaga* isolated from dog and cat bite wounds in humans. *Scientific reports*, 6, 22919. <https://doi.org/10.1038/srep22919>.
1844. Zanoni, R. G., Florio, D., Fioravanti, M. L., Rossi, M., & Prearo, M. (2008). Occurrence of *Mycobacterium* spp. in ornamental fish in Italy. *Journal of fish diseases*, 31(6), 433–441. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2761.2008.00924.x>.
1845. Zanotti, P., Chirico, C., Gulletta, M., Ardighieri, L., Casari, S., Roldan, E. Q., Izzo, I., Pinsi, G., Lorenzin, G., Facchetti, F., Castelli, F., & Focà, E. (2018). Disseminated Histoplasmosis as AIDS-presentation. Case Report and Comprehensive Review of Current Literature. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 10(1), e2018040. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.040>.
1846. Zaoutis, T. E., Roilides, E., Chiou, C. C., Buchanan, W. L., Knudsen, T. A., Sarkisova, T. A., Schaufele, R. L., Sein, M., Sein, T., Prasad, P. A., Chu, J. H., & Walsh, T. J. (2007). Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *The Pediatric infectious disease journal*, 26(8), 723–727. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318062115c>.
1847. Zautner, A. E., Tersteegen, A., Schiffner, C. J., Dilas, M., Marquardt, P., Riediger, M., Delker, A. M., Mäde, D., & Kaasch, A. J. (2022). Human *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection via bath water – case report and genome announcement. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 12, 981477. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.981477>.
1848. Zavala, S., & Baddley, J. W. (2020). Cryptococcosis. *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 41(1), 69–79. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400280>.
1849. Zeaiter, Z., Fournier, P. E., Greub, G., & Raoult, D. (2003). Diagnosis of Bartonella endocarditis by a real-time nested PCR assay using serum. *Journal of clinical microbiology*, 41(3), 919–925. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.3.919-925.2003>.
1850. Zeissler, J., & Rassfeld-Sternberg, L. (1949). Enteritis necroticans due to *Clostridium welchii* type F. *British medical journal*, 1(4597), 267–269. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.4597.267>.
1851. Zhang, N., Huang, D., Wu, W., Liu, J., Liang, F., Zhou, B., & Guan, P. (2018). Animal brucellosis control or eradication programs worldwide: A systematic review of experiences and lessons learned. *Preventive veterinary medicine*, 160, 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2018.10.002>.

1852. Zhang, S., Masuyer, G., Zhang, J., Shen, Y., Lundin, D., Henriksson, L., Miyashita, S. I., Martínez-Carranza, M., Dong, M., & Stenmark, P. (2017). Identification and characterization of a novel botulinum neurotoxin. *Nature communications*, 8, 14130. <https://doi.org/10.1038/ncomms14130>.

1853. Zhang, T., Abel, S., Abel Zur Wiesch, P., Sasabe, J., Davis, B. M., Higgins, D. E., & Waldor, M. K. (2017). Deciphering the landscape of host barriers to *Listeria monocytogenes* infection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(24), 6334–6339. <https://doi.org/10.1073/pnas.1702077114>.

1854. Zhang, T., Zhang, W., Ai, D., Zhang, R., Lu, Q., Luo, Q., & Shao, H. (2018). Prevalence and characterization of *Clostridium perfringens* in broiler chickens and retail chicken meat in central China. *Anaerobe*, 54, 100–103. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.08.007>.

1855. Zhang, W., Meng, X., & Wang, J. (2013). Sensitive and rapid detection of *Trueperella pyogenes* using loop-mediated isothermal amplification method. *Journal of microbiological methods*, 93(2), 124–126. <https://doi.org/10.1016/j.mimet.2013.03.002>.

1856. Zhang, Y., Luo, T., Yang, C., Yue, X., Guo, R., Wang, X., Buren, M., Song, Y., Yang, R., Cao, H., Cui, Y., & Dai, X. (2018). Phenotypic and Molecular Genetic Characteristics of *Yersinia pestis* at an Emerging Natural Plague Focus, Junggar Basin, China. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 98(1), 231–237. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0195>.

1857. Zhao, K., Li, W., Kang, C., Du, L., Huang, T., Zhang, X., Wu, M., & Yue, B. (2014). Phylogenomics and evolutionary dynamics of the family Actinomycetaceae. *Genome biology and evolution*, 6(10), 2625–2633. <https://doi.org/10.1093/gbe/evu211>.

1858. Zhao, W., Caro, F., Robins, W., & Mekalanos, J. J. (2018). Antagonism toward the intestinal microbiota and its effect on *Vibrio cholerae* virulence. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6372), 210–213. <https://doi.org/10.1126/science.aap8775>.

1859. Zhao, Y., Li, Y., Zhang, P., Yan, Z., Zhou, Y., Du, Y., Qu, C., Song, Y., Zhou, D., Qu, S., & Yang, R. (2021). Cell-based fluorescent microsphere incorporated with carbon dots as a sensitive immunosensor for the rapid detection of *Escherichia coli* O157 in milk. *Biosensors & bioelectronics*, 179, 113057. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113057>.

1860. Zhao, Y., Wang, T., Liu, Z., Ke, Y., Li, R., Chen, H., You, Y., Wu, G., Cao, S., Du, Z., Bai, F., & Yang, R. (2023). Single-cell transcriptomics of immune cells in lymph nodes reveals their composition and alterations in

- functional dynamics during the early stages of bubonic plague. *Science China. Life sciences*, 66(1), 110–126. <https://doi.org/10.1007/s11427-021-2119-5>.
1861. Zheng, Q., Luquero, F. J., Ciglenecki, I., Wamala, J. F., Abubakar, A., Welo, P., Hussen, M., Wossen, M., Yennan, S., Keita, A., Lessler, J., Azman, A. S., & Lee, E. C. (2022). Cholera outbreaks in sub-Saharan Africa during 2010–2019: a descriptive analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 122, 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.039>.
1862. Zhou, D., Han, Y., & Yang, R. (2006). Molecular and physiological insights into plague transmission, virulence and etiology. *Microbes and infection*, 8(1), 273–284. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.06.006>.
1863. Zhou, D., Tong, Z., Song, Y., Han, Y., Pei, D., Pang, X., Zhai, J., Li, M., Cui, B., Qi, Z., Jin, L., Dai, R., Du, Z., Wang, J., Guo, Z., Wang, J., Huang, P., & Yang, R. (2004). Genetics of metabolic variations between *Yersinia pestis* biovars and the proposal of a new biovar, microtus. *Journal of bacteriology*, 186(15), 5147–5152. <https://doi.org/10.1128/JB.186.15.5147-5152.2004>.
1864. Zhu, J., & Mekalanos, J. J. (2003). Quorum sensing-dependent biofilms enhance colonization in *Vibrio cholerae*. *Developmental cell*, 5(4), 647–656. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(03\)00295-8](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00295-8).
1865. Zhu, J., Miller, M. B., Vance, R. E., Dziejman, M., Bassler, B. L., & Mekalanos, J. J. (2002). Quorum-sensing regulators control virulence gene expression in *Vibrio cholerae*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(5), 3129–3134. <https://doi.org/10.1073/pnas.052694299>.
1866. Zhu, Y., Fournier, P. E., Ereemeeva, M., & Raoult, D. (2005). Proposal to create subspecies of *Rickettsia conorii* based on multi-locus sequence typing and an emended description of *Rickettsia conorii*. *BMC microbiology*, 5, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-5-11>.
1867. Zhurilo, O.A., Barbova, A.I., Sladkova, L.M. (2020) Mycobacterium avium as pathogen of human mycobacteriosis. *Ukr. Pulmonol. J.* 1: 50–58. doi: 10.31215/2306-4927-2020-107-1-50-58.
1868. Zimmermann, F., Köhler, S. M., Nowak, K., Dupke, S., Barduhn, A., Dux, A., Lang, A., De Nys, H. M., Gogarten, J. F., Grunow, R., Couacy-Hymann, E., Wittig, R. M., Klee, S. R., & Leendertz, F. H. (2017). Low antibody prevalence against *Bacillus cereus* biovar anthracis in Taï National Park, Côte d'Ivoire, indicates high rate of lethal infections in wildlife. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(9), e0005960. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005960>.
1869. Zingl, F. G., Kohl, P., Cakar, F., Leitner, D. R., Mitterer, F., Bonnington, K. E., Rechberger, G. N., Kuehn, M. J., Guan, Z., Reidl, J., & Schild,

S. (2020). Outer Membrane Vesiculation Facilitates Surface Exchange and In Vivo Adaptation of *Vibrio cholerae*. *Cell host & microbe*, 27(2), 225–237.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.12.002>.

1870. Zingl, F. G., Thapa, H. B., Scharf, M., Kohl, P., Müller, A. M., & Schild, S. (2021). Outer Membrane Vesicles of *Vibrio cholerae* Protect and Deliver Active Cholera Toxin to Host Cells via Porin-Dependent Uptake. *mBio*, 12(3), e0053421. <https://doi.org/10.1128/mBio.00534-21>.

1871. Zinsstag, J., Schelling, E., Roth, F., & Kazwala, R. (2006). Economics of Bovine Tuberculosis. In “*Mycobacterium bovis* Infection in Animals and Humans”, pp. 68–83. Thoen, C. O., Steele, J. H., & Gilsdorf, M. J. (Eds.), 2nd Edition. Oxford, UK: *Blackwell Publishing Ltd*. doi.org/10.1002/9780470344538.ch9.

1872. Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., & Tanner, M. (2011). From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. *Preventive veterinary medicine*, 101(3–4), 148–156. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>.

1873. Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., Whittaker, M., & Tanner, M. (Eds.). (2015). *One Health: the theory and practice of integrated health approaches*. Wallingford: CABI. doi.org/10.1079/9781780643410.0000.

1874. Zoonotic Campylobacteriosis: Campylobacter Enteritis, Vibrionic Enteritis, Vibriosis
<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/campylobacteriosis.pdf>

1875. Zoonotic Chlamydiae Maintained in Mammals / Chlamydiosis (2017). <https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/chlamydiosis.pdf>

1876. Zoonotic Streptococcosis. (2020)
<https://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/streptococcosis.pdf>

ЗМІСТ

Вступ	3
Бактеріальні зоонози	25
Бартонельози.....	25
Бореліози.....	40
Бруцельоз	60
Вібріози.....	98
Гарячка після укусів щурів	112
Ерліхіоз. Анаплазмоз	117
Ешерихіози	135
Еризипелоїд	144
Ієрсиніози	151
Кампілобактероз	159
Клостридіози.....	172
Ку-гарячка.....	214
Лептоспіроз	230
Лістеріоз	245
Мікобактеріози.....	270
Меліюїдоз.....	317
Пастерельоз	331
Рідкісні та потенційні збудники бактеріальних зоонозів.....	335
Рикетсіози.....	354
Сап.....	381
Сальмонельоз.....	390
Сибірка	419
Стафілококові інфекції.....	440
Стрептококові інфекції	446
Туляремія	463
Хламідіози.....	481
Чума.....	504
Грибкові зоонози	518
Аспергільоз.....	520
Бластомікоз.....	526
Гістоплазмоз.....	529
Дерматофітози	534
Кокцидіомікоз.....	573
Криптококоз.....	585
Мукормікоз.....	600
Пневмоцистоз	605
Споротрихоз	609
Література.....	615

Наукове видання

Бактеріальні та грибові зоонози

Корнієнко Леонід Євгенович
Маковська Ірина Федорівна
Герілович Антон Павлович
Пискун Антон Володимирович
Піщанський Олександр Вікторович
Уховський Віталій Вікторович
Алексеева Галина Борисівна
Росада Михайло Олесійович
Даниленко Олексій Миколайович
Видайко Наталія Борисівна
Царенко Тарас Михайлович
Ненич Наталія Павлівна
Фотіна Тетяна Іванівна
Зон Григорій Анатолійович
Карпуленко Максим Сергійович
Радзиховський Микола Леонідович

Редактор: Арутюнов Г.А.
Комп'ютерна верстка: Рак Ю.М.
Дизайн обкладинки: Гібей І.

Здано до складання 15.10.2025 р. Підписано до друку 10.11.2025 р.
Формат 60x84¹/₈. Ум. друк. арк. 94,24. Зам. № 6300. Тираж 150 прим.

ТЗОВ «Галицька видавнича спілка»
Вул. Туган-Барановського, 24, м. Львів, 79005 тел. (032) 276-37-99
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 7408 від 27.07.2021 р.

Друк: ПП «РА «АРТ-Медіа»
вул. Вітовського, 29/5, м. Львів, тел. (067) 674-06-07