

О. М. Ізюмська, Т. І. Коваль, О. Г. Марченко, Л. М. Сизова, В. А. Полторапавлов,
Н. О. Прийменко, В. А. Боднар, Т. М. Котелевська, Н. П. Лимаренко, О. І. Здор

ГАРЯЧКА НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ: АЛГОРИТМ ДІАГНОСТИКИ І ТАКТИКА ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТА

Полтавський державний медичний університет

Висвітлено сучасне визначення, класифікацію, основні причини гарячки невідомого походження (ГНП). Наведений алгоритм діагностичного пошуку, який складається з ретельного клініко-анамнестичного обстеження, рутинних лабораторних та інструментальних досліджень, що є основою первинної оцінки пацієнта з тривалою неуточненою гарячкою, а також призначення новітніх методів діагностики: лабораторних спеціальних для виключення інфекційних та аутоімунних захворювань, неінвазивних та інвазивних інструментальних методів для діагностики онко-гематологічної та іншої патології. Розглянуті підходи до призначення емпіричної терапії пацієнтам з ГНП. Успішне вирішення проблеми диференційної діагностики цього стану залежить від конструктивної взаємодії багатьох спеціалістів (сімейних лікарів, інфекціоністів, ревматологів, гематологів, онкологів, хірургів), їх обізнаності із захворюваннями, які перебігають з тривалою неуточненою гарячкою, та розуміння тактики ведення пацієнтів.

Ключові слова: гарячка невідомого походження, алгоритм, тактика.

У сучасній медицині гарячка невідомого походження залишається одним з найскладніших патологічних станів для діагностики. Вона може бути спричинена понад 200 різними інфекційними, запальними, неопластичними та іншими захворюваннями [1, 2]. За літературними даними, серед причин ГНП найбільшу частку складають інфекційні та неспецифічно-запальні хвороби [3, 4]. Останнім часом з'явилася думка, що в нинішню епоху, порівняно з початком і серединою 20 століття, в структурі ГНП зменшується частка інфекційних причин зі зростанням аутоімунних або автозапальних станів. Однак ретельна оцінка досліджень показує складнішу картину, в якій причини ГНП змінюються залежно від країни, специфіки лікарні, популяції, віку пацієнтів, рівня обстеження та багатьох інших чинників [5-10]. Навіть у сучасну епоху, за даними різних авторів, частка нероз-

шифрованих гарячок коливається від 5-26 % і до 51 % [11, 12].

Широкий та різноманітний спектр захворювань, що перебігають з тривалою гарячкою, зумовлює труднощі диференційної діагностики. В клінічній практиці лікарям різних спеціальностей доводиться стикатися із ситуацією, коли тривала гарячка є основною, або ж, навіть, єдиною ознакою хвороби, яку не вдається розшифрувати після детального обстеження пацієнта. Це призводить не лише до затримки лікування на невизначений термін, але й породжує ряд інших проблем, зокрема тривале перебування в стаціонарі, призначення великого обсягу дороговартісного обстеження, недовіру хворого до лікаря тощо [3]. Діагностика ГНП вимагає ретельного збору анамнезу, проведення не лише детального первинного фізикального обстеження, але й регулярних повторних оглядів для реєстрації динаміки хвороби, а також призначення стандартних лабораторних досліджень і новітніх методів діагностики [13]. Нині з удосконаленням старих і появою нових методів діагностики намітився певний прогрес у розшифровці причин багатьох випадків гарячок. Але обізнаність лікаря в проблемі ГНП та правильне клінічне мислення залишаються важливим компонентом діагностичного пошуку.

Гарячка невідомого походження: визначення, класифікація, основні причини

Гарячка невідомого походження (англ. *Fever of unknown origin, pyrexia of unknown origin*) вперше описана Petersdorf і Beeson в 1961 р. як патологічний стан, основним проявом якого є підвищення температури тіла до 38,3 °C і вище (багаторазові підйоми) протягом 3 тиж і більше, з нез'ясованою протягом 1 тиж обстеження причиною [14].

Останнім часом нозологічна структура причин ГНП зазнала змін. Розвиток медичних технологій, удосконалення інструментальних і лабораторних діагностичних методик, а також поява великої кількості хворих з імунодефіцитами стали підґрунтям того, що у 1991 р.

науковці D. T. Durack і A. C. Street запропонували класифікацію, яка виділяє 4 групи ГНП: класичну, нозокоміальну, нейтропенічну та ВІЛ-асоційовану [15].

Класична ГНП відповідає визначенню Petersdorf і Beeson (1961), за винятком того, що вимога обстеження в лікарні протягом 1 тиж змінена на 3 дні, або 3 візити в поліклініку без з'ясування причини гарячки. В оновленій редакції визначення наступне: ГНП діагностується, коли причина гарячки залишається невстановленою після 3 амбулаторних візитів, або не менш, ніж 3-денному обстеженні в стаціонарі, або після спланованого та інвазивного амбулаторного обстеження протягом одного тижня [15]. Деякі автори вважають, що за наявності інших критеріїв ГНП для встановлення такого діагнозу достатня тривалість гарячки протягом 2 тиж, але це питання наразі ще є як предметом дискусії, так і експертної думки [16]. Такий тип ГНП властивий інфекціям, пухлинам, системним захворюванням.

Нозокоміальна ГНП діагностується за умови, якщо пацієнт, який знаходиться в стаціонарі й отримує інтенсивну терапію, має гарячку 38,3 °С, або вище при повторних вимірюваннях; був госпіталізований за 24 год і більше до підвищення температури тіла та не мав гарячки при ушпиталенні й не був в інкубаційному періоді; а три дні обстеження і спостереження не дали можливості ідентифікувати причину гарячки. Основні клінічні стани, що супроводжуються нозокоміальною гарячкою, розділяють на 2 групи – неінфекційні, зумовлені гострими захворюваннями внутрішніх органів чи пов'язані з медичними втручаннями (інфікування внутрішньосудинних катетерів, післяопераційні ускладнення, медикаментозна гарячка), та інфекційні (замасковані нозокоміальні інфекції, інфекція *Clostridium difficile* тощо).

Нейтропенічна ГНП діагностується при температурі тіла 38,3 °С або вище при повторних вимірюваннях у хворого з нейтропенією менш ніж 500 нейтрофілів/мм³. Як і при нозокоміальній ГНП, негативні результати 3 днів обстеження і спостереження, в тому числі після щонайменше 2-денної інкубації мікробних культур, є необхідною умовою для встановлення діагнозу. Цей тип ГНП притаманний хворим з інфекціями, пов'язаними із судинними катетерами (в тому числі при септичному тромбофлебіті), періанальними (парапроктит), локальними бактерійними чи грибковими інфекціями (аспергілез, генералізований кандидоз) тощо.

ВІЛ-асоційована ГНП визначається як гарячка 38,3 °С або вище при повторних вимірюваннях протягом більше ніж 3 днів в лікарні або при тривалості більше 4 тиж для амбулаторного хворого з підтвердженою ВІЛ-інфекцією. Як і при інших категоріях ГНП, враховуються негативні результати відповідних лабораторних досліджень. Вірогідними причинами ГНП у цієї категорії

хворих можуть бути інфекції, спричинені *Micobacterium avium*, *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus*, а також токсоплазмоз, криптококоз, неходжкінські лімфоми та ін.

Пропозиція D. T. Durack та A. C. Street (1991) розрізнити класичну ГНП і три інші типи (нозокоміальну, нейтропенічну і ВІЛ-асоційовану) логічна з огляду на ряд причин. Спектр фонових захворювань в останніх трьох групах відрізняється від такого при класичній ГНП, яка характеризується більшою кількістю випадків, пов'язаних з інфекціями, неопластичною трансформацією та колагенозами. Підходи до лікування при них також відрізняються. Нині групи ГНП залишаються незмінними після перегляду 1991 р., але продовжує змінюватися спектр захворювань і клінічний підхід до діагностики та лікування [1, 5, 17]. Надалі мова йтиме переважно про класичний варіант ГНП.

Таким чином, діагноз ГНП є цілком правомірним у разі відповідності наведеним критеріям. Його обґрунтоване використання у кожному конкретному випадку несе конструктивну інформацію медичним працівникам про незавершеність обстеження і спонукає лікаря до продовження діагностичного пошуку.

Аналіз вітчизняних літературних джерел свідчить про те, що найчастіше в основі ГНП лежать захворювання, які умовно можна поділити на декілька груп.

Причини ГНП (М. О. Крижанська, О. М. Зінчук, Р. Ю. Грицько, 2012):

1. Інфекційні хвороби – 20-30 %:
 - бактерійні (туберкульоз, черевний тиф, сальмонельоз, бруцельоз, рикетсіози, лістеріоз та ін.);
 - вірусні (герпетична інфекція, ВІЛ-інфекція, вірусні гепатити та ін.);
 - мікотичні (актиномікоз, кандидоз та ін.);
 - паразитарні (малярія, токсоплазмоз, токсокароз, трематодози).
2. Неспецифічні інфекційно-запальні хвороби – 15-25 %:
 - генералізовані (інфекційний ендокардит, сепсис);
 - локалізовані (абсцеси черевної порожнини і тазу, мозку, легень, періапикальний абсцес, холангіт, пієлонефрит, холецистит та ін.).
3. Новоутворення – 15-25 %:
 - лімфопроліферативні хвороби (лімфогранулематоз, лімфосаркома);
 - гемобластози;
 - рак нирок, шлунка, легень, товстої кишки, печінки та ін.
4. Хвороби сполучної тканини – 10-20 % (ревматизм, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак (СЧВ), вузликосий артеріїт, дерматоміозит, гігантоклітинний артеріїт, васкуліти).
5. Різні хвороби – 15-20 %:

- спадкові хвороби – періодична гарячка (хвороба Реймана), періодична нейтропенія;
 - хвороби ендокринної системи (дисфункції гіпоталамуса, щитоподібної залози);
 - хвороби крові (анемії, гемоліз);
 - судинні тромбози (тромбофлебіти вен кінцівок, тазу, легеневої артерії);
 - гарячка, спричинена некротичними та дистрофічними змінами в тканинах (інфаркти, інсульти, цироз печінки, стеатогепатит);
 - гарячка, спричинена вживанням наркотичних засобів;
 - гранульоматозні захворювання (гранульоматозний гепатит, саркоїдоз);
 - психічні розлади (астено-невротичний синдром).
6. Медикаментозна гарячка – 3-5 %.
7. Штучна гарячка.

Тактика та алгоритм обстеження хворих з ГНП

Спектр захворювань, які лежать в основі ГНП, достатньо широкий, тож уніфікованої схеми діагностики при таких станах немає. Діагностичний пошук досить складний і передбачає виявлення усіх можливих клініко-лабораторних ознак, які супроводжують гарячку і в подальшому дозволять провести цілеспрямоване обстеження хворого з використанням найбільш інформативних у конкретній ситуації методів [3, 4].

Для полегшення диференційно-діагностичного пошуку доцільно запропонувати наступну тактику обстеження хворого з ГНП.

На початковому етапі діагностичного пошуку встановлюють наявність гарячки, визначають її характеристики (висота, тип температурної кривої, тривалість і особливості гарячки, строки появи та характер органних уражень, вплив медикаментів на перебіг гарячки тощо), проводять ретельне об'єктивне обстеження [18].

Звертають увагу на наступні анамнестичні дані та результати об'єктивного обстеження, які можуть мати вирішальне діагностичне значення.

Анамнез:

- контакт з інфекційними хворими чи хворими з гарячкою вдома, на роботі, в школі;
- контакт з хворими тваринами, отруйними виробничими речовинами, алергенами;
- проживання в ендемічних регіонах, подорожі, відвідування у країни, несприятливі стосовно тих чи інших інфекційних захворювань;
- харчові уподобання (сире чи не достатньо просмажене м'ясо, риба, непастеризоване молоко і сири);
- зв'язок гарячки з прийомом лікарських засобів, хірургічними операціями, лікуванням зубів, наявність у хворого ендопротезів й інших імплантованих пристроїв;

- сексуальні звички, в тому числі і дотримання правил безпечного сексу;
- вживання алкоголю і наркотиків;
- травми, укуси тварин, кліщів тощо;
- переливання крові, щеплення;
- алергічні реакції й непереносність лікарських засобів;
- сімейний анамнез (автоімунні та онкологічні хвороби, туберкульоз у членів родини тощо).

Фізикальне обстеження. Слід зауважити, що первинний огляд хворого необхідно проводити дуже уважно, але не менш важливі регулярні та ретельні повторні огляди для реєстрації динаміки хвороби. Визначають зміни основних фізіологічних показників (частота і характер пульсу, дихання, артеріальний тиск) та їх відповідність рівню інтоксикаційного синдрому. При об'єктивному обстеженні хворого виявляють ознаки ураження шкіри, слизових оболонок, очей, лімфатичних вузлів (ЛВ), органів грудної порожнини (ОГП), серця, шлунково-кишкового тракту (ШКТ), опорно-рухового апарату тощо:

- при огляді шкіри звертають увагу на наявність висипки, яка може бути проявом інфекційного захворювання, васкуліту, інфекційного ендокардиту, СЧВ, хвороби Стілла у дорослих чи мати медикаментозний генез;
- генералізоване збільшення ЛВ характерне для інфекцій, спричинених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), цитомегаловірусом (CMV), вірусом Епштейна-Барр (EBV), токсоплазмою, також буває при сифілісі, лімфогранулематозі, лімфомах;
- огляд ротоглотки дозволить виявити тонзиліт, фарингіт, волосату лейкоплакію язика; болючість при перкусії додаткових пазух носа вказує на синусит;
- при офтальмоскопії можна виявити ознаки ретиніту (CMV-інфекція, токсоплазмоз), плями Рота (інфекційний ендокардит), ураження кон'юнктиви (системні інфекції, особливо вірусні й хламідійні);
- фізикальне обстеження серця і легень є вирішальним у діагностиці ендокардиту, перикардиту, пневмонії та плевриту; новий серцевий шум може вказувати на міксому передсердь, а болючість грудни може свідчити про мієлопроліферативний розлад;
- при пальпації живота можна виявити збільшення печінки і селезінки, об'ємні утворення, захисне напруження м'язів при апендикулярному інфільтраті, холециститі, перитоніті;
- дослідження прямої кишки, органів малого тазу у жінок та яєчок у чоловіків дозволяє діагностувати запальну і пухлинну патологію (рак прямої кишки, простати, парапроктит, простатит тощо);
- при неврологічному обстеженні можна виявити ознаки менінгіту, вогнищеві неврологічні порушення;

- ураження опорно-рухового апарату характерне для хвороби Лайма, бруцельозу, остеомієліту, СЧВ та інших системних захворювань.

За результатами первинного огляду хворого та даними вже проведеного лабораторного обстеження (більшість пацієнтів на момент звернення мають результати рутинних лабораторних досліджень) лікарю потрібно виділити додаткові клінічні ознаки, наприклад, гарячка+лімфаденопатія, гарячка+шкірна висипка, гарячка+жовтяниця, гарячка+втрата маси тіла, гарячка+сечовий синдром та інші, що дозволить далі здійснити цілеспрямований діагностичний пошук.

Якщо у хворого з ГНП після первинного огляду запідозрено конкретне захворювання і попередній діагноз сформульований, то призначаються загально-клінічні та специфічні дослідження згідно з попереднім діагнозом. Так, виявлення у хворого з ГНП волосатої лейкоплакії язика з найбільшою вірогідністю свідчатиме про наявність у нього ВІЛ-інфекції і спонукає лікаря до призначення передусім дослідження крові на антитіла до ВІЛ. Підозра на тифо-паратифозні захворювання потребує бактеріологічного дослідження крові, сечі, калу та проведення специфічних серологічних досліджень. Для підтвердження СЧВ необхідно визначити в крові антинуклеарний фактор (ANA) та антитіла до ДНК.

Якщо за результатами обстеження походження гарячки залишається не уточненим, хворому призначають **обов'язкові лабораторні та інструментальні дослідження, які включають:**

- загальний аналіз крові (ЗАК) з визначенням кількості еритроцитів, ретикулоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ);
- загальний аналіз сечі (ЗАС);
- розгорнутий біохімічний аналіз крові: протеїнограма, білірубін, аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартат-амінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гама-глутамілтранспептидаза (ГГТП), креатинін, сечовина, залишковий азот, холестерин, тригліцериди, С-реактивний білок (СРБ), прокальцитонін (PCT), титри антистрептолізину-О (АСЛ-О), вовчакові клітини, ревматоїдний фактор (РФ), глюкоза крові;
- серологічні реакції на сифіліс, ВІЛ-інфекцію;
- бактеріологічні посіви крові, сечі, слизу з ротоглотки, інших секретів (за показаннями);
- копрограма, дослідження калу на яйця гельмінтів і найпростіші;
- рентгенографія органів грудної порожнини (R-графія ОГП);
- ультразвукове дослідження (УЗД) серця, органів черевної порожнини (ОЧП) та малого тазу, щитоподібної залози (ЩЗ).

Виявлені зміни в ЗАК, ЗАС, біохімічному аналізі крові зазвичай є неспецифічними (лейкоцитоз, прискорення ШОЕ, протеїнурія, гіперферментемія, підвищення рівня прокальцитоніну тощо) і не мають вирішального діагностичного значення. Але в ряді випадків, зокрема дослідження мазка крові, дозволяє виявити внутрішньоклітинних паразитів (малярійний плазмодій) чи специфічні структурні зміни лімфоцитів (атипові мононуклеари) і таким чином відразу верифікувати діагноз. Виявлені інші зміни, наприклад, біохімічних показників функції печінки, нирок допоможуть вибрати правильний напрямок подальшого діагностичного пошуку.

Бактеріологічне дослідження крові є основою обстеження при ГНП. У разі тривалості гарячки понад 5 днів без уточнення причини посів крові проводять не менше ніж 3 рази протягом 1-ї доби перебування в стаціонарі. Крім отримання культур звичайних бактерій, слід також використовувати спеціальні методи для виділення культур грибів і кислотостійких бактерій. Підозра на інфекцію, що спричинена атипovими чи повільно зростаючими мікроорганізмами, потребує посівів 3-6 зразків крові на спеціальні середовища з особливими умовами інкубації. Обов'язково роблять посів сечі. Крім звичайного посіву, можна досліджувати сечу на гриби, мікобактерії і CMV. Мікробіологічне дослідження інших секретів організму (кал, виділення з піхви, ліквор), слизу з ротоглотки, мокротиння тощо здійснюють у міру необхідності за клінічною ситуацією.

Обов'язково роблять R-графію ОГП для виявлення ознак інфекцій, пухлин, ревматологічних захворювань (збільшення бронхолегеневих ЛВ, вогнищеві тіні, плевральний випіт, обмежене затемнення тощо).

Якщо результати обов'язкових досліджень не дозволяють верифікувати діагноз ГНП, призначають **додаткові лабораторні та інструментальні дослідження**. Подальший обсяг і послідовність обстеження залежать від підозрюваної у конкретного пацієнта групи хвороб, які найчастіше супроводжуються ГНП. Це можуть бути як специфічні інфекційні, так і неспецифічні інфекційно-запальні захворювання, онкопатологія та системні хвороби сполучної тканини.

Загальновизнано, що в більшості випадків ГНП є наслідком не діагностованого інфекційного захворювання. Тому, враховуючи також ще й епідеміологічний аспект проблеми, лікар перш за все повинен **виключити специфічні інфекції**, для яких властиві гострий початок, підвищення температури тіла до фебрильних і піретичних цифр, нерідко озноб, часте поєднання гарячки з проявами катарального, менінгеального, діарейного синдромів, жовтяницею, екзантеми та ін. Слід зауважити, що ізольована гарячка більш характерна для онкопатології та системних захворювань.

З інфекційних захворювань з тривалою гарячкою найчастіше перебігають та можуть викликати труднощі в діагностиці наступні [13, 19, 20]:

- ВІЛ-інфекція (швидкі тести, імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення антитіл до ВІЛ і р24) та опортуністичні інфекції;
- туберкульоз (дослідження харкотиння, інших будь-яких біоматеріалів хворого шляхом мікроскопії, культуральним і молекулярно-генетичним (Хpert МТВ/RIF) методами, R-графія, комп'ютерна томографія (КТ) ОГП);
- герпесвірусні інфекції (виявлення специфічних антитіл IgM та IgG до вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (HSV_{1/2}), оперізуючого герпесу (VZV), CMV, EBV, вірусів герпесу людини 6-8 типів (HHV₆₋₈), авідність антитіл класу IgG, ДНК герпесвірусів у крові та інших біоматеріалах методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР));
- інфекційний мононуклеоз (наявність у лейкоформулі не менше 10 % атипичних мононуклеарів, специфічні антитіла до раннього (EA), капсидного (VCA), ядерного (EBNA) антигенів EBV методом ІФА та ДНК методом ПЛР);
- вірусні гепатити (серологічні тести на гепатити А, В, С, D, Е та дослідження крові на ДНК вірусу гепатиту В (HBV), РНК вірусів С (HCV) і D (HDV) методом ПЛР, якщо виявлені зміни в біохімічних показниках функції печінки, причину яких встановити не вдалося);
- малярія (мікроскопія мазка і «товстої краплі» крові, ІФА – антитіла сумарні до *Plasmodium spp.*);
- токсоплазмоз (специфічні антитіла класу IgA, М та IgG, а також авідність антитіл класу IgG методом ІФА, ПЛР);
- опісторхоз (виявлення в дуоденальному вмісті та в калі яєць опісторхісів, ІФА – специфічні антитіла IgM, IgG у крові);
- хвороба котячих подряпин (ІФА – специфічні антитіла класу IgM, IgG до *Bartonella henselae*);
- псевдотуберкульоз та ерсиніоз (РА, РНГА, ІФА – антитіла класу IgA та IgG до *Yersinia enterocolitica* та *Yersinia spp.*, ПЛР та ДНК-зондування);
- бруцельоз (реакції аглютинації Райта, Хеддлсона, специфічні антитіла класу IgM і IgG методом ІФА);
- лептоспіроз (пряма мікроскопія в темному полі крові, сечі, ліквору, реакція мікроаглютинації і лізису лептоспір (РМАЛ), ІФА);
- гарячка Західного Нілу (ІФА – виявлення специфічних антитіл IgM до вірусу із 5-го дня хвороби у парних сироватках або методом сероконверсії; ПЛР);
- туляремія (РА з туляремійним діагностикомом, ІФА – специфічні антитіла IgM, IgG);

- черевний тиф (кров на гемокультуру, реакція аглютинації (РА) Відаля і реакція непрямой гемаглютинації (РНГА), ІФА);

Тривала гарячка в осіб, які повернулися з тропічних країн та іммігрантів, потребує виключення насамперед малярії та інвазії інших тропічних паразитів (амебіаз, лейшманіоз, трипаносомоз, криптоспоридіоз, філяріоз, тропічна легенева еозинофілія, шистосомоз, парагонізм), черевного тифу, вірусних геморагічних гарячок, а також інфекцій сечових шляхів, туберкульозу, вірусних гепатитів, лептоспірозу. При цьому важливо враховувати тривалість інкубаційного періоду, зокрема при малярії – до 6 тиж, а у випадку *Plasmodium vivax* і *ovale* – навіть кілька місяців або років, при амебії – від 1-2 тиж до 3 міс. і більше, черевному тифі – від 7 до 30 днів тощо [3, 21]. Для уточнення діагнозу пацієнти потребують термінової консультації інфекціоніста та призначення специфічного обстеження згідно з підозрюваною інфекцією.

За відсутності ознак специфічних інфекційних захворювань виключають неспецифічні інфекційно-запальні хвороби, які можуть бути як генералізованими (сепсис, інфекційний ендокардит), так і локальними (синусит, абсцес органів черевної порожнини, холангіт, інфекції сечових шляхів, остеомієліт). Великий обсяг корисної інформації у такому випадку отримують в результаті додаткових неінвазивних інструментальних методів дослідження: R-графія та КТ додаткових пазух носа допомагає в діагностиці синуситів; КТ і магнітно-резонансна томографія (МРТ) ОГП, УЗД, КТ, МРТ ОЧП і малого тазу дозволяють виявити абсцеси різної локалізації, хвороби жовчних шляхів, запальні захворювання матки і придатків; ехокардіографія є високочутливим методом діагностики вегетацій на клапанах серця, неінфекційного тромбоемболічного синдрому, перикардиту. Для підтвердження діагнозу хронічних запальних захворювань кишечника здійснюють відеогастродуоденоскопію, колоноскопію, іригоскопію, за необхідності – іригографію.

При виключенні неспецифічних інфекційно-запальних захворювань наступний етап обстеження передбачає **діагностичний пошук у хворого онкопатології, лімфопроліферативних хвороб і гемабластозів**. Для діагностики пухлинних процесів застосовують інструментальні методи (УЗД, КТ, МРТ, фібrogастродуоденоскопію – ФГДС), а також визначення специфічних пухлинних маркерів. Слід зауважити, що далеко не завжди перевищення нормальних рівнів онкомаркерів вказує на наявність злоякісного новоутворення. Чіткою ознакою пухлинного процесу вважається збільшення концентрації онкомаркера більш ніж у п'ять разів. Менш значні

підвищення зазвичай не мають діагностичної цінності та вказують на непухлинне походження патології.

При підозрі на лімфопроліферативні хвороби у план обстеження включають КТ ОГП, ОЧП, медіастиноскопію або лапароскопію з прицільною біопсією ЛВ, біопсією периферичних ЛВ.

Гемобластози, особливо у випадку панцитопенії, підтверджують результатами трепанобіопсії клубової кістки. Їх своєчасна діагностика нерідко ускладнена через відсутність бластних клітин у крові та кістковому мозку.

Осіб середнього і, особливо, статечного віку обстежують за так званою онкологічною програмою. Діагностика, залежно від ймовірної локалізації процесу, включає рентгенологічне дослідження ОГП, ШКТ, селективну ангіографію, УЗД, КТ ОЧП, ендоскопічні дослідження, лапароскопію з прицільною біопсією печінки і ЛВ, стерильну пункцію, трепанобіопсію, консультації уролога, гінеколога та інших спеціалістів [4].

Нещодавні європейські дослідження вже на ранніх етапах діагностики ГНП пропонують комбіновану позитронно-емісійну томографію з фтордезоксиглюкозою та комп'ютерну томографію (FDG-ПЕТ/КТ) за наявності ресурсних можливостей [22, 23]. Ці методи є високочутливими (чутливість 85-86 %) та неінвазивними для діагностики локалізації інфекційних, запальних або неопластичних процесів, і, незважаючи на неспецифічність, дозволяють у подальшому визначитися з остаточними тестами, такими як біопсія, аспірація.

Серед причин ГНП одне з провідних місць за частотою займають **системні хвороби сполучної тканини**. Зазначена група захворювань представлена, головним чином, такою патологією, як СЧВ, ревматизм, хвороба Стілла, різні форми системних васкулітів (вузликовий поліартеріїт, скроневий артеріїт та ін.). Для їх виключення призначають дослідження крові на гострофазові білки, ANA, інтерлейкіни-1, -6 (IL-1, -6), циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), одно- і двоспиральну ДНК, ревматоїдний фактор (РФ), LE-клітини, криоглобуліни, імунограму, консультації спеціалістів, профіль яких визначається особливостями виявлених змін (ревматолог, імунолог та ін.).

Не варто забувати також про **велику групу різних за етіологією хвороб**, які реєструються рідко, проявляються головним чином тривалою гарячкою без чіткої органної симптоматики, що ускладнює розшифровку природи ГНП. Це спадкові періодичні хвороби, захворювання ендокринної системи, перш за все тиреоїдити, судинні тромбози, гранулематозні захворювання тощо. У цих випадках комплекс обстеження залежить від клінічної ситуації (УЗД і визначення гормонів ЩЗ, допле-

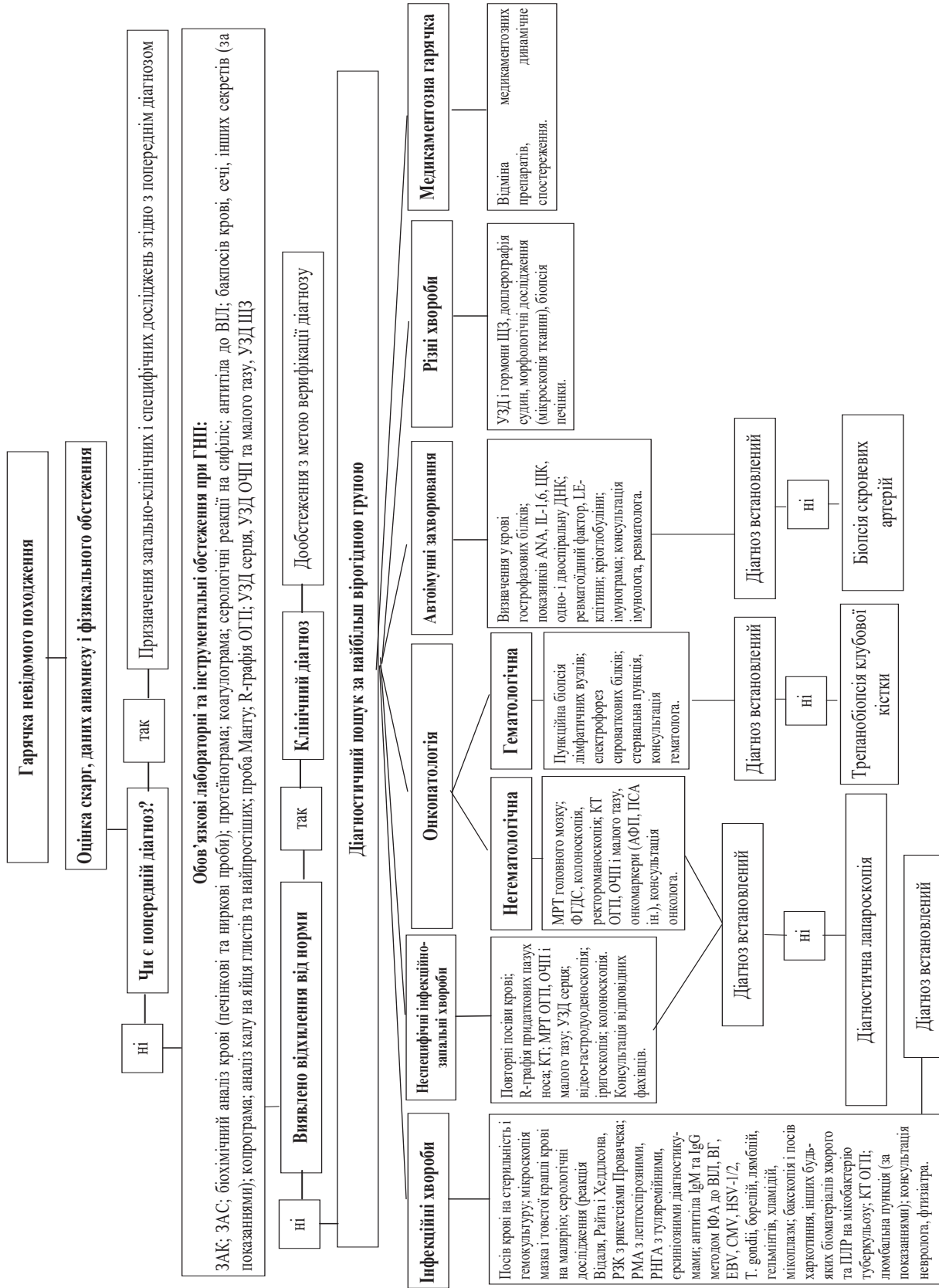
рографія судин, морфологічне дослідження біоптатів тканин та ін.).

Якщо гарячка виникає на тлі прийому пацієнтом лікарських засобів, слід також виключити її медикаментозний генез. Причиною медикаментозної гарячки можуть бути будь-які препарати, найчастіше – антибактерійні, цитостатики, серцево-судинні, протизапальні та інші. Така гарячка не має специфічних ознак, зникає зазвичай після відміни препарату, але не завжди в перші дні [12].

У деяких випадках вже на початковій стадії обстеження найбільш інформативними можуть виявитися інвазивні інструментальні методи, наприклад, біопсія ЛВ при неуточненій ЛАП, трепанобіопсія клубової кістки при панцитопенії. Ці тести доцільні у випадку, коли клінічна картина або результати початкового обстеження потребують гістопатологічної оцінки. Основним критерієм відбору того чи іншого інвазивного методу обстеження є можливість отримання максимальної діагностичної інформації та впливу отриманих результатів на тактику ведення хворого. За допомогою біопсії шкіри можна підтвердити діагноз васкуліту і медикаментозної токсикодермії; біопсії скроневих артерій – діагноз скроневих артеріїту; біопсії ЛВ – діагноз лімфоми, лімфогранулематозу, туберкульозного лімфаденіту тощо. Біопсію внутрішніх органів здійснюють під контролем УЗД або КТ.

Основні труднощі в розшифровці природи ГНП виникають у випадках ізольованої гарячки, коли при первинному рутинному обстеженні та в ході динамічного спостереження не вдається виявити додаткові клініко-лабораторні ознаки, які визначають напрямок подальшого діагностичного пошуку. При цьому обстеження є неселективним, спрямоване на виявлення будь-якої ключової ознаки для наступного цілеспрямованого дослідження. З огляду на безліч причин ГНП диференційно-діагностичний пошук ведеться від найбільш вірогідних причин гарячки до менш вірогідних і, навіть, казусних. За даними катамнезу, гарячка може спонтанно зникати і надалі не повертається. Ймовірно, що у цих випадках йдеться про різні інфекційно-запальні захворювання, що не були діагностовані, не виключено також спонтанне видужання від туберкульозу. Нерідко постановка діагнозу стає можливою лише при тривалому спостереженні за хворим, коли з'являються якісь додаткові ознаки. Тому дуже важливим є динамічне спостереження за пацієнтом з обов'язковим відображенням діагнозу ГНП у медичних документах.

Алгоритм обстеження хворих з ГНП узагальнений на малюнку 1.



Мал. 1. Алгоритм діагностики гарячки невідомого походження.

Лікувальна тактика при гарячці невідомого походження

Наразі єдиного стандартного протоколу лікування ГНП немає. Більшість науковців притримуються думки, що, зважаючи на різноманітність можливих причин цього стану, специфічну терапію слід починати після постановки діагнозу. Проте, в клінічній практиці досить часто доводиться стикатися із ситуацією, коли лікарі емпірично призначають хворому з ГНП антибіотики, протизапальні, зокрема глюкокортикостероїди чи інші препарати. Чи є такий підхід правильним? Відповідь не може бути однозначною. За неможливості підтвердження попередньої діагностичної гіпотези, може обговорюватися питання про призначення пробного лікування як одного з методів «*diagnosis ex juvantibus*» [3, 4]. Це стосується насамперед пробної терапії глюкокортикостероїдами при підозрі на ревматичну поліміалгію, хворобу Стілла, підгострий тиреоїдит; призначення гепарину при підозрі на тромбофлебіт глибоких вен або легеневої емболії; антибіотиків, що накопичуються в кістковій тканині, при підозрі на остеомієліт тощо.

У цілому питання про доцільність й обґрунтованість призначення лікування хворим до уточнення причини тривалої гарячки має розглядатися індивідуально, залежно від конкретної ситуації. Так, при класичній ГНП, за умови негативних результатів первинного обстеження пацієнта, задовільного стану і відсутності обтяжливих факторів, від клінічно необґрунтованої ранньої емпіричної терапії слід утриматися. Антибіотики можуть затримати діагностику деяких прихованих інфекцій і спричинити розвиток несприятливих явищ (токсичність, поява резистентних штамів патогенних мікроорганізмів тощо). Не варто також призначати емпіричну терапію глюкокортикостероїдами, якщо не має обґрунтованої підозри на специфічний ревматологічний процес. Ці препарати здатні усувати гарячку будь-якого походження за рахунок пригнічення імунної відповіді і зниження продукції інтерлейкінів, що може провокувати генералізацію первинного вогнища інфекції та ускладнювати діагностичний пошук. Однак у пацієнтів, стан яких погіршується, можна розглядати емпіричні терапевтичні стратегії призначення антибіотиків, стероїдів чи протитуберкульозних засобів [24]. Іншими винятками до призначення цих препаратів, незважаючи на відсутність остаточних результатів обстеження хворого, є: культурально-негативний ендокардит, дисемінований туберкульоз (або інші гранулематозні інфекції), скроневий артеріїт з підозрою на втрату зору [1].

У пацієнтів з нейтропенічною ГНП інші підходи до призначення емпіричного антимікробного лікування. Зважаючи на високу поширеність серйозних бактерійних, інвазивних грибкових чи інших інфекцій у хворих

саме цієї групи, їм призначається негайна емпірична антимікробна терапія (частіше антибактерійна, іноді противірусна, антипротозойна чи протигрибкова) відразу після взяття біоматеріалу для ідентифікації збудника. Така ж терапія, але не як негайний захід, розглядається при нозокоміальній та ВІЛ-асоційованій ГНП.

Коли гарячка безпосередньо або опосередковано небезпечна для хворого, показано зниження температури тіла симптоматичними засобами. Найчастіше застосовують нестероїдні протизапальні препарати та інші антипіретики. Їх призначення у дорослих обґрунтоване в наступних випадках: при піретичній гарячці (вище 39,1 °C); у хворих із серцево-судинними захворюваннями у тяжкому стані у зв'язку з тахікардією і гіпотензією, спричиненими гарячкою; при психозах, зокрема алкогольних, сенильній деменції; у післяопераційному періоді; при дуже поганому самопочутті [4]. Препарати приймаються перорально, парентеральне введення доцільне лише у невідкладних ситуаціях.

Таким чином, на сьогодні немає єдиного уніфікованого алгоритму діагностики ГНП. Лише правильно зібраний анамнез та ретельний фізикальний огляд хворого в поєднанні з раціонально спланованим лабораторно-інструментальним обстеженням відповідно до конкретної клінічної ситуації допоможе в діагностиці і визначенні подальшої лікувальної тактики. Проводячи діагностичний пошук у пацієнта з ГНП, доцільно керуватися наступними положеннями:

- перш ніж класифікувати гарячку як ГНП, необхідне мінімальне лабораторне обстеження хворого;
- за результатами первинного клініко-лабораторного обстеження потрібно виявити додаткові ознаки, які дозволять цілеспрямовано обстежити пацієнта згідно з попереднім діагнозом із застосуванням найбільш інформативних у конкретній ситуації методів;
- якщо результати обов'язкових досліджень не дозволяють верифікувати діагноз, диференційно-діагностичний пошук розширюють серед груп хвороб, які найчастіше є причиною ГНП (інфекційні, неспецифічні інфекційно-запальні, новоутворення, хвороби сполучної тканини), що передбачає призначення додаткових лабораторних та інструментальних досліджень;
- спочатку здійснюють неінвазивні дослідження, а потім переходять до інвазивних, але послідовне застосування методів з наростаючою складністю, інформативністю й інвазивністю виправдане не завжди;
- якщо у пацієнта не виявлено жодних локальних симптомів, то вже під час раннього діагностичного пошуку рекомендовані неінвазивні дослідження (КТ, МРТ ОГП, ОЧП та малого тазу, ехо-КГ, ПЕТ-

сканування), а в ряді випадків найбільш інформативними у конкретній ситуації виявляються інвазивні методи (біопсія ЛВ при неясній ЛАП, лапароскопія при поєднанні гарячки з асцитом тощо);

- питання призначення лікування хворим з ГНП до уточнення діагнозу має вирішуватися індивідуально з урахуванням варіанту ГНП та конкретної клінічної ситуації.

Література

- Brown, I., & Finnigan, N. A. (2022). Fever of Unknown Origin. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532265/>
- Cunha, B. A., Lortholary, O., & Cunha, C. B. (2015). Fever of unknown origin: A clinical approach. *The American Journal of Medicine*, 128 (10), 1138–e1.
- Perederii, V., & Tkach, S. (2010). Basics of internal medicine. *Nova Kryha* [in Ukrainian].
- Kopcha, V. S., Leheza, K. M., Shpikula, N. H., Ivanchyshyn, M. V., Sukhina, N. V., & Kopcha, Yu. V. (2011). Prolonged subfebrile fever and fever of unknown origin. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, (3). <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/602> [in Ukrainian].
- Haidar, G., & Singh, N. (2022). Fever of Unknown Origin. *New England Journal of Medicine*, 386 (5), 463–477. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2111003>
- Pannu, A. K., Golla, R., Kumari, S., Suri, V., Gupta, P., & Kumar, R. (2021). Aetiology of pyrexia of unknown origin in north India. *Tropical Doctor*, 51 (1), 34–40.
- Yenilmez, E., Kakalicoglu, D., Bozkurt, F., Filiz, M., Akkol Camurcu, A., Damar Midik, E. O., Berk Cam, H., Arkali, E., Bilgic Atli, S., & Sahin, A. (2021). Fever of unknown origin (FUO) on a land on cross-roads between Asia and Europa; a multicentre study from Turkey. *International Journal of Clinical Practice*, 75 (6), e14138.
- Kubota, K., Tanaka, N., Miyata, Y., Ohtsu, H., Nakahara, T., Sakamoto, S., Kudo, T., Nishiyama, Y., Tateishi, U., & Murakami, K. (2021). Comparison of 18 F-FDG PET/CT and 67 Ga-SPECT for the diagnosis of fever of unknown origin: A multicenter prospective study in Japan. *Annals of Nuclear Medicine*, 35, 31–46.
- Spernovasilis, N., Tsioutis, C., Markaki, L., Zafeiri, M., Soundoulounaki, S., & Gikas, A. (2020). Fever of unknown origin caused by infectious diseases in the era of migrant and refugee crisis. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 33, 101425.
- Kim, Y.-S., Kim, K.-R., Kang, J.-M., Kim, J.-M., & Kim, Y.-J. (2017). Etiology and clinical characteristics of fever of unknown origin in children: A 15-year experience in a single center. *Korean Journal of Pediatrics*, 60 (3), 77.
- Fusco, F. M., Pisapia, R., Nardiello, S., Cicala, S. D., Gaeta, G. B., & Brancaccio, G. (2019). Fever of unknown origin (FUO): Which are the factors influencing the final diagnosis? A 2005–2015 systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 19, 1–11.
- Mulders-Manders, C., Simon, A., & Bleeker-Rovers, C. (2015). Fever of unknown origin. *Clinical Medicine (London, England)*, 15 (3), 280–284. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.15-3-280>
- Holubovska, O. A., Andreychyn, M. A., Shkurba, A. V., Bodnia, K. I., Vasylieva, N. A., Herasun, B. A., ... Sukach, M. M. (2022). Infectious diseases: a textbook for students of higher medical education institutions. *Medicine* [in Ukrainian].
- Petersdorf, R. G., & Beeson, P. B. (1961). Fever of unexplained origin: Report on 100 cases. *Medicine*, 40, 1–30. <https://doi.org/10.1097/00005792-196102000-00001>
- Durack, D. T., & Street, A. C. (1991). Fever of unknown origin – Reexamined and redefined. *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, 11, 35–51.
- Wright, W. F., Mulders-Manders, C. M., Auwaerter, P. G., & Bleeker-Rovers, C. P. (2022). Fever of unknown origin (FUO) – a call for new research standards and updated clinical management. *The American Journal of Medicine*, 135(2), 173–178.
- Wright, W. F., & Auwaerter, P. G. (2020). Fever and Fever of Unknown Origin: Review, Recent Advances, and Lingering Dogma. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(5), ofaa132. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa13221>
- Dubynska, H. M., Iziumska, O. M., Koval, T. I., Poltorapavlov, V. A., Bodnar V. A., & Marchenko, O. H. (2016). General principles of examination of patients, algorithms of practical skills and emergency care in critical conditions in the clinic of infectious diseases - a textbook for interns and students of higher education institutions of III-IV accreditation levels: (Part I). *Magnolia 2006* [in Ukrainian].
- Bodnar, V. A., Kotelevska, T. M., & Ponimatchenko, S. L. (2022). Acute kidney damage as a complication of malaria caused by *Pl. malariae* and *Pl. falciparum*: clinical cases. *Wiadomosci Lekarskie*, 75(8 pt 2), 2041–2044 [in Ukrainian].
- Kotelevska, T. M., Pryimenko, N. O., Dubynska, H. M., Koval, T. I., Iziumska, O. M., & Zviagolska, I. M. (2020). West Nile Fever in the central part of Ukraine. *Medychni perspektyvy – Medical perspectives*, 25 (3), 204–210 [in Ukrainian].
- Svintsitskyi, A. S., Haievski, P. (2018). Internal diseases. A textbook based on the principles of evidence-based medicine 2018/19. *Praktychna Medytsyna – Practical Medicine* [in Ukrainian].
- Schönau, V., Vogel, K., Englbrecht, M., Wacker, J., Schmidt, D., Manger, B., Kuwert, T., & Schett, G. (2018). The value of 18F-FDG-PET/CT in identifying the cause of fever of unknown origin (FUO) and inflammation of unknown origin (IUO): Data from a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77(1), 70–77. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211687>
- Kouijzer, I. J. E., Mulders-Manders, C. M., Bleeker-Rovers, C. P., & Oyen, W. J. G. (2018). Fever of Unknown Origin: The Value of FDG-PET/CT. *Seminars in Nuclear Medicine*, 48 (2), 100–107. <https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2017.11.004>
- Bleeker-Rovers, C. P., Vos, F. J., de Kleijn, E. M. H. A., Mudde, A. H., Dofferhoff, T. S. M., Richter, C., Smilde, T. J., Krabbe, P. F. M., Oyen, W. J. G., & van der Meer, J. W. M. (2007). A prospective multicenter study on fever of unknown origin: The yield of a structured diagnostic protocol. *Medicine*, 86 (1), 26–38. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31802fe858>

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN: DIAGNOSTIC ALGORITHM AND PATIENT MANAGEMENT TACTICS

O. M. Iziumska, T. I. Koval, O. H. Marchenko, L. M. Syzova,
V. A. Poltorapavlov, N. I. Pryimenko, V. A. Bodnar, T. M. Kotelevska,
N. P. Lymarenko, O. I. Zdor

Poltava State Medical University

SUMMARY. *The article highlights the current definition, classification, and main causes of febrile illness of unknown origin (FUO). The algorithm of diagnostic search consists of a thorough clinical and anamnestic examination, routine laboratory and instrumental investigations, which are the basis for the initial assessment of a patient with prolonged unspecified fever, as well as the appointment of the latest diagnostic methods: laboratory special tests to exclude infectious and autoimmune diseases, non-invasive and invasive instrumental tests for the diagnosis of oncohematological and other pathologies. Approaches to the prescription of empirical therapy for patients with FUO are considered. Successful solution to the problem of differential diagnosis of this condition depends on the constructive interaction of many specialists (family doctors, infectious disease specialists, rheumatologists, hematologists, oncologists, surgeons), their awareness of diseases that presents with prolonged unspecified fever, and understanding of the tactics of patient management.*

Key words: fever of unknown origin; algorithm; tactics..

Відомості про авторів:

Ізюмська Олена Михайлівна – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: izyumskaya@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9480-8988D>

Коваль Тетяна Ігорівна – професор, д. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, завідувачка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: kovalti@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-8665>

Марченко Олена Геннадіївна – канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: dr.marchenko.o@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2300-1287A>

Сизова Людмила Михайлівна – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: isizof@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-3295E>

Полторапавлов Володимир Анатолійович – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: poltorapawlov@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5049-1790ADF>

Прийменко Наталія Олегівна Анатолійович – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: pno.i@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1143>

Боднар Вадим Анатолійович – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: bodnar.vadym@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-9344E>

Котелевська Тетяна Михайлівна – доцент, канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: taniakot4@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-4876>

Лимаренко Ніна Петрівна – канд. мед. наук, Полтавський державний медичний університет, асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: lymarenkonina@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9858-8740B>

Здор Олег Іванович – Полтавський державний медичний університет, асистент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією; e-mail: zdoroleg12@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7992-8542B>

Information about the authors:

Iziumska O. M. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: izyumskaya@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9480-8988D>

Koval T. I. – MD, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: kovalti@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2685-8665>

Marchenko O. H. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: dr.marchenko.o@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2300-1287A>

Syzova L. M. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: isizof@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8335-3295E>

Poltorapavlov V. A. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: poltorapawlov@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0009-0000-5049-1790ADF>

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Pryimenko N. O. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: pno.i@ukr.net

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8265-1143>

Bodnar V. A. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: bodnar.vadym@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1277-9344E>

Kotelevska T. M. – PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: taniakot4@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7508-4876>

Lymarenko N. P. – PhD, assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: lymarenkonina@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9858-8740B>

Zdor O. I. – assistant of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of Poltava State Medical University; e-mail: zdoroleg12@gmail.com

ORSID ID: <https://orcid.org/0009-0005-7992-8542B>

Конфлікт інтересів: немає.

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 17.04.2023 р.