

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Смоленский государственный
медицинский университет" Министерства здравоохранения
Российской Федерации**

Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией

РЕФЕРАТ

**по теме: Клиника и эпидемиологическая характеристика туляремии на
современном этапе**

Работу выполнила:

студентка группы 517 лечебного факультета

Сауткина Татьяна Алексеевна

Проверил:

доцент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией

Анпилогов Александр Иванович

СМОЛЕНСК-2023

Оглавление	
Введение	3
Этиология	4
Патогенез	13
Клиническая картина.....	15
Диагностика	21
Лечение	24
Профилактика	26
Прогноз.....	28
Список литературы.....	29

Введение

Туляремия (лат. tularemia; чумоподобная болезнь, кроличья лихорадка, малая чума, мышьяная болезнь, лихорадка от оленьей мухи, эпидемический лимфаденит) – острая зоонозная бактериальная природно-очаговая инфекционная болезнь, вызванная Francisella tularensis, с разнообразными механизмами передачи возбудителя. Характеризуется лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, регионарным лимфаденитом.

Впервые диагноз туляремии установили в 1911г. в Калифорнии, когда Ч. Мак-Кой и Ч. Чепин у сусликов с чумоподобным заболеванием выделили микроб и назвали его *Bacterium tularense* (по месту эпизоотии в районе озера Туляре). Вскоре выяснилось, что люди восприимчивы к данной инфекции, получившей по предложению И. Френсиса (1921) название «туляремия». В СССР культура туляремийного возбудителя впервые была выделена в 1926 г. от водяных полевок, а в 1927 г. — у сельскохозяйственных и промысловых животных. Туляремия включена в перечень «Национальных заболеваний,

подлежащих регистрации» в связи с опасностью использования возбудителя в качестве биологического оружия, с широким распространением в природе и возможностью выделения и накопления в большом количестве в лабораторных условиях. По расчетам ВОЗ распыление 50 кг аэрозоля вирулентных штаммов *F. Tularensis* над 5 миллионным городом способно вызвать заболевание у 250 тыс. человек, в том числе у 20 тыс. с летальным исходом.

Этиология

Francisella tularensis принадлежит роду *Francisella* семейства *Brucellaceae*. Она является факультативно анаэробной, грамотрицательной, неподвижной палочкой размером 0,2-0,7 мкм, зачастую принимающей в форму коккобактерии или кокка. Эти микроорганизмы растут на желточных или агаровых средах с добавлением кроличьей крови или других питательных веществ. Они способны к образованию капсулы в организме теплокровных животных и человека. Из лабораторных животных к заражению чувствительны белые мыши и морские свинки.

Следует отметить, что у бактерий обнаружены O- и Vi-Аг. Факторы патогенности возбудителя полностью не изучены, но к ним относят поверхностные белки, способность бактерий к образованию капсулы, к внутриклеточному размножению в макрофагах, гепатоцитах и эндотелиоцитах при незавершенном фагоцитозе, слабоактивный ЛПС-комплекс. В пределах вида выделяют четыре подвида:

- *tularensis* (*nearctica*) – неарктический (американский),
- *holarctica* (*palaeartica*) – голарктический,
- *mediasiatica* – среднеазиатский,
- *novicida*.

Подвид *novicida* считается не вирулентным для человека, однако он, по немногочисленным литературным данным, вызывает заболевание у людей со сниженным иммунным статусом. Голарктический подвид включает три биологических варианта (биовара):

- японский биовар,
- эритромициночувствительный биовар,
- эритромицинорезистентный биовар.

Наибольшей вирулентностью для человека обладает *F. tularensis* подвида *tularensis* – *nearctica*, при котором смертность достигает 60 %. Он распространен в Северной Америке, включая Аляску и Канаду. На территории России распространен голарктический подвид *F. Tularensis* subsp. *holarctica* с двумя последними биоварами. Недавно на территории России обнаружен среднеазиатский подвид – *mediasiatica*. Циркуляция этих подвигов наблюдается среди грызунов и зайцеобразных, в основном передается клещами, а также через водную среду.

F. tularensis малоустойчива к высоким температурам (при 60 °С гибнет через 5—10 мин, при 100 °С — в течение 1—2 мин), но при температуре 0—4 °С в воде и почве сохраняется от 4 до 9 мес., в зерне и фураже при 0 °С выживает до 6 мес., при 8—12 °С — до 2 мес.; при 20—30 °С — до 3 нед.; в шкурках павших от туляремии грызунов при 8 °С

сохраняет жизнеспособность до 10-го месяца, при 30 °С — до 1 нед. Микроб малоустойчив к высушиванию, ультрафиолетовым лучам, дезинфицирующим средствам: растворы лизола, хлорамина, хлорная известь убивают его за 3—5 мин. Возбудитель туляремии проявляет значительную чувствительность только к трем основным классам антибиотиков (тетрациклинам, аминогликозидам и фторхинолонам).

Эпидемиология

Основными особенностями эпидемиологии заболевания являются:

- приуроченность заболеваний людей к энзоотичной по туляремии местности;
- множественность путей заражения человека;
- практически стопроцентная восприимчивость организма человека к возбудителю инфекции независимо от пола и возраста,
- отсутствие передачи возбудителя от человека к человеку (заболевание не контагиозно).

Отсутствие контагиозности исключает формирование внутрибольничной патологии и не требует карантина.

Источником возбудителя инфекции служат около 150 видов животных, включая 105 видов млекопитающих, 25 видов птиц, несколько видов рыб, лягушек, других гидробионтов. На территории России основной резервуар и источник инфекции – грызуны (мышевидные, кролики, зайцы, водяные крысы, ондатры, хомяки и др.). Среди домашних животных резервуаром инфекции могут быть овцы, свиньи, крупный рогатый скот, лошади, но заражение людей чаще всего происходит в природных очагах. Переносчиками инфекции, поддерживающими существование возбудителя в природных очагах, являются кровососущие насекомые (иксодовые и гамазовые клещи, комары, слепни).

По предложению Н.Г. Олсуфьева очаги туляремии типизируют на ландшафтной основе с учетом комплекса биоценологических, эпизоотологических и эпидемиологических особенностей. В настоящее время на территории Российской Федерации выделены следующие типы природных очагов туляремии:

- степной,
- луго-полевой,
- лесной,
- пойменно-болотный,
- предгорно (горно) - ручьевой,
- тундровый,
- тугайный,
- синантропный (антропургический, урбанистический).

Типы природных очагов	Основные виды мелких млекопитающих (доминирующие)	Переносчики возбудителя туляремии
Степной	виды-двойники обыкновенной полевки,	иксодовые пастбищные клещи,

	зайцы русаки, хомяки, домовые мыши	основной индикатор – клещ <i>Dermacentor marginatus</i>
Луго-полевой	виды-двойники обыкновенной полевки, землеройки-бурозубки, зайцы и др.	луговой клещ <i>Dermacentor reticulatus</i>
Лесной	рыжие полевки, лесные и желтогорлые мыши, зайцы	клещи <i>Ixodes trianguliceps</i>
Пойменно-болотный	водяные полевки, ондатры и др. околотовные животные	паразиты водяных полевков, норовые клещи <i>I. arpronophorus</i>
Предгорно (горно)-ручьевой	водяные полевки и др. околотовные млекопитающие	иксодовые клещи
Тундровый	сибирский и копытный лемминги	гамазовые клещи норового комплекса
Тугайный	зайцы-песчанники, песчанки, а также домовые мыши, серые хомячки и пластинчатозубые крысы	клещи
Синантропный	серые крысы и домовые мыши	

Следует отметить, что клещи являются не только переносчиками, но и длительными хранителями инфекции в межэпизоотические периоды, так как возбудитель сохраняется в них пожизненно. Помимо прочего следует отметить, что большую роль при передаче инфекции людям в пойменно-болотных очагах играют слепни и комары, обуславливая трансмиссивные вспышки.

Механизмы заражения человека туляремией подразделяют на:

- трансмиссивный (инокулятивный)- в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими (комарами, слепнями, клещами) с образованием на месте укуса первичного аффекта;
- контактный - через кожные покровы и слизистые оболочки человека при соприкосновении с больными или павшими грызунами и зайцами;

- алиментарный - через употребление в пищу продуктов питания (хлеба, печенья, сухарей и т. д.); через сельскохозяйственную продукцию (зерно, свеклу, морковь и т. д.); через воду, инфицированную больными грызунами – колодезную, из горных ручьев, рек и других открытых водоемов;
- аспирационный - при вдыхании воздушно-пылевого аэрозоля, образующегося при переработке зерна, перекладке сена, соломы, инфицированных больными грызунами, а также в результате вдыхания капельно-жидкого аэрозоля, образующегося в процессе мойки и резки свеклы и других кормов, контаминированных выделениями больных туляремией грызунов.

В соответствии с разнообразием механизмов заражения людей, а также с условиями, при которых произошло заражение, различают следующие основные эпидемиологические типы заболеваемости людей туляремией.

Трансмиссивный тип. Источниками инфекции являются водяные полевки, реже – зайцы. Механизм заражения людей – трансмиссивный, через укус двукрылых (комаров, слепней) или контактный, при раздавливании инфицированного насекомого на коже или попадании его в глаз. Преобладают язвенно-бубонная и бубонная формы заболевания. Заболевания происходят чаще в пойменно-болотных природных очагах во время сенокоса, охоты, рыбалки и другой работы вблизи водоемов. Заболевания начинают регистрировать в конце июня, наибольший подъем – в августе и последние случаи – в сентябре. Кроме того, источниками инфекции могут служить восточно-европейская и обыкновенная полевки, хомяки, зайцы и другие млекопитающие. Заражение людей происходит через иксодовых клещей. Заболевания регистрируют весной и осенью в степных, луго-полевых и реже – в лесных природных очагах туляремии.

Промысловый тип. Заражение людей происходит при промысле водяных полевок, хомяков, зайцев, ондатр, кротов. Механизм заражения – контактный, через скарифицированные кожные покровы, но могут иметь место алиментарный и аспираторный механизмы заражения. Преобладает бубонная форма заболевания, реже встречается язвенно-бубонная, ангинозно-бубонная, глазно-бубонная и другие.

Охотничье-пищевой тип. Заражение людей происходит во время охоты на зайцев, ондатр и других млекопитающих, при снятии шкурок, разделке тушек и употреблении в пищу недостаточно обработанного термически или малосолевого мяса, а также при втирании инфицированными руками возбудителя в слизистую оболочку глаза. Преобладают контактный и алиментарный механизмы заражения. На весну приходится более 1/3 годовых заражений от зайцев. Второй подъем заболеваний регистрируют осенью, в начале сезона охоты. В годы интенсивных эпизоотий на мышевидных грызунах отмечается третий,

зимний подъем заболеваемости. При этом возможны заражения охотников, ночующих в стогах сена и соломы, которых много мышевидных грызунов. Клинические формы самые разнообразные. Преобладает бубонная, язвенно-бубонная и абдоминальная. В 25 % случаев заболевают как сами охотники, так и члены их семей. Промысловый и охотничье-пищевой тип заболеваемости часто наблюдается в очагах пойменно-болотного, луго-полевого, степного и лесного типов.

Водный тип. Заражение людей происходит через контаминированную возбудителем воду ручьев и других открытых водоисточников. Основным источником инфицирования воды являются водяные полевки, ондатры. Механизм заражения преимущественно алиментарный, реже – контактный (купание в зараженном источнике, умывание, переход вброд, полоскание белья, полив огорода и т. п.). Преобладают ангинозно-бубонная и бубонная клинические формы заболевания. Заболевания часто возникают в летний период в предгорно-(горно) – ручьевых очагах, а также в очагах пойменно-болотного типа. Также заражение людей может происходить через инфицированную воду колодцев и местных водопроводов. В этом случае источниками заражения воды являются домовые мыши и обыкновенные полевки, случайно попадающие в водоисточники. Заражаются лица, имеющие общий источник водопользования. Механизм заражения алиментарный (питье воды), реже контактный (умывание). Преобладают ангинозно-бубонная и абдоминальная формы болезни. Заболевания большей частью происходят в холодное время года в луго-полевых, степных и синантропных очагах туляремии.

Сельскохозяйственный тип. Заражение людей чаще всего происходит воздушно-пылевым аэрозолем от инфицированных больными грызунами соломы, сена, зерна и других субстратов при их использовании в хозяйственных целях. Источниками инфицирования субстратов являются обыкновенные полевки, домовые мыши и некоторые другие мелкие грызуны, заселяющие в осенне-зимнее время стога сена, ометы соломы, овоще- и зернохранилища. Заражение людей происходит обычно при разборке, переработке сена, соломы, раздаче кормов, переборке овощей и т. п. Преобладает аспирационный механизм заражения и легочная форма болезни, реже абдоминальная и ангинозно-бубонная форма. Заболевания отмечаются, начиная с октября, особенно часты в декабре-январе оканчиваются в марте. Характерны для лугополевых, степных, реже –пойменно-болотных природных очагов туляремии.

Бытовой тип. Заражение происходит через инфицированные субстраты и возникает непосредственно в быту (дома, на усадьбе). Больные грызуны либо сами мигрируют в населенный пункт, либо их завозят с соломой, зерном, корнеплодами. Преобладает аспирационный механизм заражения. Заражения происходят во время подметания пола,

переборки и сушки сельскохозяйственных продуктов, раздачи корма домашним животным или при употреблении в пищу инфицированных продуктов и т. п. Регистрируются чаще легочная, реже – ангинозно-бубонная и абдоминальная формы болезни. Заболевания наиболее часто регистрируются с ноября по апрель двумя волнами. Первая – в ноябре – январе; вторая – в марте – апреле.

Продуктовый тип. Факторами передачи инфекции служат продукты, инфицированные на складе, в магазине, столовой и т. п. Механизм заражения преимущественно алиментарный. Клинические формы болезни чаще абдоминальная, реже – ангинозно-бубонная.

Производственный тип подразделяется на три варианта.

1. Заражения возникают при использовании инфицированных сельскохозяйственных продуктов на перерабатывающих предприятиях

(сахарные, пивоваренные, крахмало-паточные, спиртовые, пеньковые заводы, элеваторы и т. п.). Основной механизм заражения – аспирационный. Заражения чаще происходят в цехах первичной обработки продукции. При завозе инфицированного сырья заражения могут возникать и на неэнзоотичных территориях. Заболевания чаще имеют место с ноября по февраль, реже – в ранне-весенний период.

2. Заражение людей происходит при забое животных и разделке мяса от инфицированных клещей, находящихся на овцах и крупном рогатом скоте. Механизм заражения – контактный, форма заболевания – бубонная. Заболевания могут возникать вне территории природного очага.

3. Заражение в лабораторных условиях (например, ингаляция инфицированного аэрозоля, работа с культурами или другими инфицированными материалами, случайная подкожная экспозиция).

Передачи от человека к человеку еще не было зарегистрировано.

Восприимчивость человека к возбудителю-100%. При заражении людей контактным или воздушно-пылевым путями для развития заболевания достаточно, чтобы в организм проникли десятки микробных клеток. Пероральное заражение приводит к заболеванию при проникновении гораздо более высокой дозы– 10^8 микробных клеток. Перенесенное заболевание оставляет после себя напряженный и продолжительный иммунитет.

Туляремия распространена во многих странах мира, преимущественно северного полушария – в Европе, Азии и Северной Америке, хотя в 2011 г. был впервые зарегистрирован случай инфицирования человека штаммом *F. Tularensis subsp. holarctica* на острове Тасмания в Австралии. В Европе лидируют по заболеваемости туляремией Финляндия (показатель заболеваемости на 100 тыс. населения от 0,28 до 17,90), Швеция

(0,20–7,80), Чехия (0,34–2,20), Венгрия (0,15–1,40), Норвегия (0,00–3,66), Словакия (0,09–2,50) и Турция.

В Российской Федерации с 2000 по 2022 год зарегистрирован 3641 случай туляремии в 67 субъектах. С 2000 г. 58,8 % от всех заболевших туляремией зарегистрировано в Центральном и Уральском федеральных округах. За последние 25 лет можно отметить 3 наиболее крупных вспышки туляремии:

- «Молочная вспышка» в 1995 году – 379 случаев заболеваемости туляремией было зарегистрировано, в основном, в городе Москве, а также в Смоленской и Ярославской областях.
- Эпидемическая вспышка 2005 года – 881 заболевших: 237 - Москва, 166 – Московская область, 135 - Рязанская область, 130 - Нижегородская область, 40 – Владимирская область, 35 - Воронежская область.
- Трансмиссивная эпидемическая вспышка 2013 года в Ханты-Мансийском автономном округе (1005 заболевших).

В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 120 случаев инфицирования человека возбудителем туляремии. Эпизоотические проявления инфекции различной степени интенсивности выявлены в 58 субъектах РФ. На этом фоне спорадические случаи заболевания людей туляремией зарегистрированы в 18 регионах страны. Вспышка туляремии произошла в Ставропольском крае, заболевание легкой и средней степени тяжести обнаружили у 76 человек. Продолжается повышенная заболеваемость туляремией на территории Республики Карелия с тяжелыми случаями болезни при отсутствии иммунопрофилактики этой инфекции в регионе.

На территории Российской Федерации в 2022 г. вакцинировано и ревакцинировано против туляремии 930999 человек. На основании анализа данных, полученных в 2022 г., наиболее вероятны в 2023 г. Эпидемические осложнения в виде спорадических случаев заболевания среди невакцинированного населения на территориях: Центрального федерального округа – во Владимирской, Рязанской и Смоленской областях; Северо-Западного федерального округа – в Архангельской области и Республике Карелия; Южного федерального округа – в Волгоградской и Ростовской областях; на территории Северо-Кавказского федерального округа будет оставаться сложной ситуация в Ставропольском крае; в Приволжском федеральном округе – на территориях Саратовской области, а также в Кировской области и Республике Мордовия; Уральского федерального округа – в Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах; Сибирского федерального округа – на территориях отдельных районов Омской, Кемеровской, Томской, Новосибирской, Иркутской областей, Алтайского, Красноярского краев; в Дальневосточном федеральном

округе эпизоотическая активность природных очагов туляремии наиболее интенсивная на территории Приморского края.

В отношении Смоленской области стоит отметить, что эпизоотии туляремии обнаружены в Духовщинском, Ермичском, Кардымовском, Смоленском, Шумячском и Ярцевском районах. Также были получены положительные результаты от погадок хищных птиц, гнезд и помета грызунов из Руднянского и Смоленского районов.

Патогенез

Бактерии проникают в организм человека через кожу (даже не поврежденную), слизистые оболочки глаз, дыхательных путей и ЖКТ. В инкубационном периоде при контакте возбудителя с клетками системы мононуклеарных фагоцитов макроорганизма происходит сенсibilизация клеток, адаптация и начальное размножение бактерий, образование ими капсулы, начинаются процессы незавершенного фагоцитоза.

В начальном периоде болезни в области входных ворот, локализация которых во многом определяет клиническую форму заболевания, иногда развивается первичный аффект - участок гранулематозного воспаления в виде последовательно сменяющих друг друга пятен, папул, везикул, пустул и язв. В условиях незавершенного фагоцитоза бактерии заносятся макрофагами по лимфатическим путям в регионарные лимфоузлы, где происходит их размножение и накопление, при частичной гибели бактерий высвобождается ЛПС-комплекс, усиливающий развитие местного воспалительного процесса.

При поступлении в кровь ЛПС-комплекса и токсических медиаторов воспаления (ФНО-а, ИЛ-1 и др.) развивается токсинемия, нарастает сенсibilизация клеток СМФ. Бактериемия при заболевании возникает не всегда. В разгаре заболевания развитие воспалительного процесса в регионарных лимфоузлах приводит к формированию первичного бубона (воспаленного лимфатического узла). Дальнейшая лимфогенная и, значительно реже, гематогенная внутримacroфагальная диссеминация возбудителя обуславливает возможность формирования вторичных бубонов, токсико-аллергических реакций, развития вторично-генерализованной формы инфекции с поражением различных органов и систем (прежде всего легких, печени и селезенки).

Первично-генерализованная форма туляремии в виде тяжелого сепсиса развивается крайне редко, при этом выраженная бактериемия и полиорганная гематогенная диссеминация возбудителей происходят на фоне резкого ослабления лимфатического барьера и отсутствия иммунной перестройки организма.

В лимфатических узлах и пораженных внутренних органах образуются специфические гранулемы с центральными участками некроза, скоплением гранулоцитов, эпителиальных и лимфоидных элементов.

В периоде реконвалесценции усиливаются реакции гуморального и клеточного иммунитета, завершенного фагоцитоза, элиминации возбудителей. В органах и тканях развиваются репаративные процессы. Некротизированные участки в первичных бубонах нередко нагнаиваются, и бубоны самопроизвольно вскрываются с последующим длительным заживлением язвы. Вторичные бубоны, как правило, не нагнаиваются. В случае замещения некротизированных участков в лимфатических узлах соединительной тканью

нагноение не происходит, бубоны рассасываются или склерозируются. Формируется стойкий постинфекционный иммунитет, но в некоторых случаях он может быть нестерильным, при этом наблюдают затяжное рецидивирующее течение заболевания.

Клиническая картина

МКБ-10 включает следующие клинические варианты туляремии:

- язвенно-бубонная/ульцерогландулярная туляремия;
- глазно-бубонная/окулогландулярная туляремия;
- легочная туляремия;
- абдоминальная/желудочно-кишечная туляремия;
- генерализованная туляремия;
- другие формы туляремии (в том числе ангинозно-бубонная).

По тяжести инфекционного процесса различают легкие, средней тяжести и тяжелые клинические формы туляремии.

По длительности течения различают острую (до 3 месяцев), затяжную (до 6 месяцев) и рецидивирующую формы туляремии.

Во время эпидемических вспышек выявляют инапарантную (бессимптомную, латентную) туляремию.

Туляремия протекает циклически. Выделяют следующие периоды заболевания: инкубационный, начальный, период разгара и выздоровления.

Инкубационный период длится от 1 до 30 дней, чаще всего он равен 3-7 сут.

Начальный период болезни длится 2-3 дня и проявляется признаками, общими для всех клинических форм туляремии:

- острым началом с повышением температуры тела до 38-40 °С;
- лихорадкой постоянного характера;
- развитием других симптомов интоксикации:
 - озноба;
 - головной боли;
 - мышечных болей;
 - потливости (особенно ночной);
 - общей слабости, анорексии.

При осмотре больных отмечают гиперемию и пастозность лица, а также слизистой оболочки рта и носоглотки, инъекцию склер, гиперемию конъюнктивы.

Могут быть сухой кашель, скудные сухие хрипы в легких. Пульс нередко урежен (относительная брадикардия), АД снижено.

Период разгара болезни. Нарастает интоксикация, сохраняется ремиттирующая (наиболее часто), интермиттирующая, постоянная или волнообразная лихорадка (в виде 2-3 волн при затяжном течении заболевания). Чаще всего лихорадка продолжается 2-3 нед,

иногда ее длительность варьирует от 1 нед до 2-3 мес. В ряде случаев появляется экзантема различного характера:

- эритематозная;
- макулопапулезная;
- розеолезная;
- везикулезная;
- петехиальная.

Через несколько дней от начала заболевания развивается гепатолиенальный синдром. Развитие различных клинических форм заболевания связано с механизмом заражения и входными воротами инфекции, определяющими локализацию местного процесса.

Ульцерогландулярная форма туляремии встречается чаще всего (50—70 % случаев всех форм болезни), возникает обычно при проникновении инфекции через кожу и проявляется воспалением регионарных лимфатических узлов, где накапливается возбудитель. Бубоны бывают одиночными и множественными. Наиболее часто поражаются подмышечные, паховые и бедренные лимфатические узлы.

На 2—3й день болезни в области лимфатического узла, где развивается бубон, появляется отчетливая болезненность. В последующие дни узел заметно увеличивается, достигая размеров от 2—3 до 8—10 см. Болезненность бубона уменьшается. Окружающая его подкожная клетчатка незначительно вовлекается в воспалительный процесс. Бубоны отчетливо контурируются. Над бубоном кожа не спаяна с ним и длительное время сохраняет нормальную окраску.

У половины больных бубоны медленно (1—4 мес.) рассасываются и лимфатические узлы приобретают нормальный вид. В других случаях через 3—4 нед. бубоны нагнаиваются, размягчаются, кожа над ними становится отечной, затем прорывается и густой, молочно-белый гной без запаха через свищ выходит наружу. Туляремийные бактерии обнаруживаются в нем на протяжении 3 нед. Заживление туляремийного свища протекает медленно с образованием рубцов. Иногда наступает склерозирование бубонов.

На месте внедрения возбудителя часто развивается первичный аффект. При этом с 1-го по 7-й день последовательно появляются пятно, папула, везикула, пустула, кратерообразная малоблезненная язва с приподнятыми краями. Язва покрывается темной корочкой со светлым шелушащимся ободком — «кокардой». Иногда имеется местный лимфангит.

Окулогландулярная форма встречается в 1—2 % случаев, развивается при попадании возбудителя на слизистую оболочку глаз. Для нее характерны резко выраженный конъюнктивит с гиперплазией фолликулов и эрозивно-язвенные изменения на слизистых

оболочках пораженного глаза, сопровождающиеся выделением густого желтоватого гноя. При этом роговица редко вовлекается в патологический процесс. Общее состояние больных обычно тяжелое, течение заболевания длительное.

Желудочно-кишечная форма туляремии обусловлена воспалительным процессом в мезентериальных лимфатических узлах. Одновременно с симптомами интоксикации возникают схваткообразные и постоянные боли в животе, тошнота, повторная рвота, анорексия. При объективном обследовании выявляют болезненность в области пупка и нередко симптомы раздражения брюшины. У худощавых пациентов иногда пальпируются увеличенные мезентериальные лимфатические узлы. Увеличены печень и селезенка.

Легочная форма туляремии развивается вследствие воздушно-пылевого пути передачи. В этом случае заболевание может протекать в двух вариантах: бронхитическом и пневмоническом.

Бронхитический вариант, при котором поражаются лимфатические узлы грудной клетки (бронхиальные, паратрахеальные, медиастинальные), сопровождается умеренно выраженными признаками интоксикации, загрудинными болями, сухим бронхиальным кашлем. В легких выслушиваются сухие хрипы. Заболевание длится 10—12 дней и заканчивается выздоровлением.

Пневмонический вариант легочной формы туляремии характеризуется острым началом, выраженным синдромом интоксикации и затяжным течением (от 2 мес. и более). Больные жалуются на сухой, реже продуктивный кашель, боли в груди. При аускультации выслушивают сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. При рентгенологическом исследовании легких обнаруживаются увеличенные прикорневые, паратрахеальные и медиастинальные лимфатические узлы. Инфильтративные изменения в ткани легких носят очаговый, реже лобарный или диссеминированный характер. Туляремийная пневмония отличается склонностью к рецидивам и осложнениям в виде бронхоэктазий, абсцессов, плевритов, гангрены легких, каверны (некротизация в пораженных участках легкого).

Генерализованная форма туляремии наблюдается преимущественно у ослабленных лиц. Развитие ее происходит без местных изменений. Заболевание характеризуется упорной головной болью, общей слабостью, мышечными болями, повышением температуры тела до 39—40 °С. Характерен неправильно ремиттирующий тип температурной кривой продолжительностью до 3 нед. и более. У больных нередко имеются спутанное сознание, бред, низкое артериальное давление, глухость сердечных тонов, лабильность пульса. Уже в первые дни развивается гепатоспленомегалия. В периферической крови наблюдается умеренно выраженный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, СОЭ увеличена до 40—50 мм/ч. В разгар заболевания у многих больных

появляется розеолезная сыпь, которая располагается симметрично на верхних и нижних конечностях, лице, шее, груди (в виде «перчаток», «гетр», «воротника», «маски»). Постепенно сыпь приобретает багрово-медный оттенок, исчезая через 8—12 дней. Именно при этой форме чаще всего развиваются осложнения, такие как вторичная пневмония, ИТШ, менингит, менингоэнцефалит, инфекционный психоз, миокардиодистрофию, полиартрит, рецидивы болезни.

Также выделяют ангинозно-бубонную форму туляремии, встречающуюся редко (около 1 % случаев). Она возникает при проникновении возбудителей с инфицированными пищевыми продуктами и водой. Наряду с симптомами общего характера выявляются умеренные боли в горле, затруднение глотания, гиперемия зева. Миндалины увеличены, отечны, серовато-белого цвета, с некротическими налетами, спаяны с подлежащей клетчаткой. Эти налеты с трудом снимаются и напоминают таковые при дифтерии, но не распространяются за пределы миндалин. Глубокие некротические поражения значительно разрушают миндалины и приводят к их рубцеванию. Как правило, поражается одна миндалина. У больных появляются шейные, околоушные, подмышечные бубоны, которые спустя длительное время могут нагнаиваться.

Дифференциальная диагностика

При проведении дифференциальной диагностики в начальном периоде заболевания необходимо исключить грипп, брюшной и сыпной тиф, пневмонию, а в последующем — чуму, сибирскую язву, язвенно-некротическую ангину, дифтерию, неспецифический лимфаденит, туберкулёз, сепсис, малярию, бруцеллёз, паротит, доброкачественный лимфоретикулёз, инфекционный мононуклеоз.

Для чумы характерна более выраженная интоксикация. Чумному бубону свойственны резкая болезненность, плотность, нечеткость контуров, периаденит, гиперемия кожи, повышение местной температуры. Чумной бубон рассасывается редко, а нагнаивается и вскрывается раньше, чем при туляремии (соответственно через 1 и 3 нед). Преимущественная локализация бубона при чуме — область паховых и бедренных лимфатических узлов (при туляремии они поражаются реже). Язва при туляремии менее болезненна, чем при чуме, или вообще безболезненна. При чуме чаще возникают грозные осложнения и неблагоприятный исход.

Туляремиальная пневмония от чумной отличается отсутствием кровавой мокроты (за редким исключением). Больные при туляремии не контагиозны. Следует учитывать, что ареалы распространения чумы и туляремии не совпадают.

Неспецифические лимфадениты (стафилококковые и стрептококковые) чаще сопровождаются лимфангитом и периаденитом. Для них характерны резкая болезненность и гиперемия кожи, раннее нагноение (по сравнению с туляремией). Их возникновению обычно предшествует первичный гнойный очаг в виде панариция, фурункула, карбункула, инфицированной раны, потёртости и др. Лихорадка и симптомы интоксикации чаще отсутствуют или возникают позже лимфаденита. В гемограмме, в отличие от туляремии, регистрируют нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ.

Ангинозно-бубонную форму туляремии дифференцируют от обычной ангины. Для туляремии характерен односторонний тонзиллит; налёты на миндалинах напоминают таковые при дифтерии: после их отторжения обнаруживают язву. Регионарные (подчелюстные) лимфатические узлы увеличены значительно, но они практически безболезненны при пальпации. Боль в горле менее интенсивная, чем при ангинах, и возникает позже (спустя 2-3 сут). В отличие от дифтерии ангина при туляремии характеризуется более острым началом, обычно односторонней локализацией и редко распространяющимися за пределы миндалин налётами. Решающее значение имеют результаты лабораторных исследований

При туберкулёзных лимфаденитах болезнь начинается постепенно, с субфебрильной температуры. Лимфатические узлы плотные, безболезненные, меньших размеров, чем при туляремии.

Язвы на коже при туляремии отличаются от сибирязвенных болезненностью, меньшей величиной, отсутствием чёрного струпа и отёчности окружающих тканей.

Туляремийная пневмония отличается от крупозной менее бурным началом, более умеренным токсикозом и вялым течением.

Для доброкачественного лимфоретикулёза (фелиноза). также как и для туляремии, характерно наличие первичного аффекта в области ворот инфекции и бубона (чаще в области подмышечных и локтевых лимфатических узлов). Наиболее важно указание на контакт с кошкой (90-95% больных) в виде царапины или укуса. Течение болезни доброкачественное, интоксикация не выражена.

Диагностика

Лабораторные методы: Диагностику инфекционных заболеваний можно разделить на неспецифические лабораторные методики исследований (общие анализы крови, мочи и др., которые показывают признаки воспаления и интоксикации) и на специфические методики исследований на туляремию.

В общем анализе крови в начальном периоде обнаруживают нормоцитоз или небольшой лейкоцитоз, увеличение СОЭ. Периоду разгара болезни свойственна лейкопения с лимфо- или моноцитозом. Нейтрофильный лейкоцитоз отмечают только при нагноении бубонов.

Специфические методики исследований. Важно отметить, что в крови больного может находиться высококонтагиозный возбудитель, поэтому работу с кровью и выделениями больного проводят в соответствующих средствах индивидуальной защиты с последующим обеззараживанием объектов, соприкасавшихся с материалами от больного.

Серологическая диагностика:

РА - (РА) обычно положительна, начиная с 10–14 дня заболевания, диагностический титр в этот период составляет от 1:50 до 1:100, и для подтверждения диагноза необходимо проследить за его нарастанием, который к 4–6 неделе болезни достигает 1:400 – 1:800, реже – 1:1600 и выше. После достижения максимального титра происходит его медленное снижение. Уровень 1:10 – 1:50 может удерживаться в течение многих лет.

РНГА (с туляремийным эритроцитарным диагностикумом) является чувствительным методом серологической диагностики и используется как для ранней, так и для ретроспективной диагностики, а также для определения иммунологического состояния привитых против туляремии людей. У больных антитела обычно обнаруживают в конце 1-й или на 2-й неделе заболевания. Через 1–1,5 месяца титры достигают максимальных показателей – 1:10 000 – 1:20 000 и выше, далее снижаются до 1:100 – 1:200 и затем сохраняются длительное время (до нескольких лет). Специфичность положительного результата, полученного методом РНГА, может быть проверена с помощью трехкомпонентной реакции – реакции торможения непрямой гемагглютинации (РТНГА).

Иммуноферментный анализ на твердом носителе используют для диагностики туляремии у больных и переболевших, а также для определения иммунитета у вакцинированных против туляремии людей. У больных специфические антитела обнаруживают на 6–10 день болезни. Метод ИФА обеспечивает более раннюю диагностику по сравнению с методами РА и РНГА. Диагностическим титром в ИФА считают разведение сыворотки 1:400 и выше.

Возможно применение непрямого иммунофлюоресцентного метода (как и прямого-обнаружение возбудителя в мазках-отпечатках).

Бактериологические и биологические методы:

Данные методы диагностики туляремии имеют дополнительное значение и не всегда эффективны, что определяется особенностями течения инфекции у человека с малой обсемененностью органов и тканей возбудителем. Следует учитывать, что не в любом материале, взятом от больного, содержатся живые туляремийные бактерии. В отделяемом кожной язвы и в пунктате из пораженного лимфатического узла возбудитель туляремии может быть обнаружен в течение 3 недель от начала заболевания, редко позднее. Известны случаи выделения возбудителя из мокроты, материала, взятого из зева (с миндалин) или конъюнктивы глаза.

Выделение и идентификация возбудителя туляремии могут быть произведены только в специально оборудованных режимных лабораториях. Забор и доставку патологического материала в лабораторию производят с соблюдением предосторожностей и правил работы с особо опасными инфекциями П группы патогенности.

Аллергологические методы:

В диагностике туляремии может быть использована кожная аллергическая проба, отличающаяся строгой специфичностью. Её относят к ранним диагностическим методам, так как она становится положительной уже с 3-5-го дня болезни. Тулярин вводят внутрикожно или накожно (в строгом соответствии с применяемой инструкцией) в среднюю треть ладонной поверхности предплечья, Результат учитывают через 24, 48 и 72 ч.

Пробу считают положительной при диаметре инфильтрата и гиперемии не менее 0,5 см. Одну лишь гиперемию, исчезающую через 24 ч, расценивают как отрицательный результат.

Проба с тулярином не позволяет отличать свежие случаи заболевания от анамнестических и прививочных реакций. Когда имеются противопоказания к применению кожной пробы (повышенная сенсibilизация), прибегают к методу аллергодиагностики *in vitro* — реакции лейкоцитолитиза.

ПЦР, с помощью которой можно обнаружить специфическую ДНК в различных биологических субстратах, положительна в начальном лихорадочном периоде заболевания, поэтому её считают ценным методом ранней диагностики туляремии.

Инструментальная диагностика:

Проводят рентгенологическое исследование и/или компьютерную томографию грудной клетки при наличии у больного легочной формы туляремии, компьютерную томографию брюшной полости – при наличии у больного абдоминальной формы

туляремии, УЗИ лимфоузлов – при развитии лимфаденитов различной локализации, ЭКГ – при развитии явлений выраженной интоксикации и миокардита.

Лечение

Больных с подозрением на туляремию госпитализируют по клиническим показаниям. Окна в палатах должны быть закрыты сеткой, чтобы не допустить трансмиссивного пути распространения инфекции.

В остром периоде больным необходимы постельный режим и полноценное питание, обогащённое витаминами. Большое значение имеет уход. Медицинский персонал должен следить за соблюдением санитарно-гигиенических правил и проведением текущей дезинфекции с использованием 5% раствора фенола, раствора сулемы (1:1000) и других дезинфицирующих средств.

Основные этиотропные препараты — аминогликозиды и тетрациклины.

Стрептомицин назначают по 0,5 г два раза в сутки внутримышечно, а при лёгочной или генерализованной форме — по 1 г два раза в сутки. Гентамицин применяют парентерально по 3-5 мг/кг в сутки в 1-2 приёма; амикацин — по 10-15 мг/кг в сутки в 2-3 приёма.

При своевременно начатом лечении бубонной и язвенно-бубонной форм туляремии средней тяжести возможен приём внутрь доксициклина в суточной дозе 0,2 г или тетрациклина по 0,5 г четыре раза в день. Тетрациклины не назначают беременным, детям младше восьми лет, людям с нарушениями функции почек, печени, выраженной лимфопенией.

Второй ряд антибиотиков включает цефалоспорины III поколения, рифампицин, хлорамфеникол, фторхинолоны, применяемые в возрастных дозах. В настоящее время при лечении туляремии ципрофлоксацин рассматривают в качестве препарата, альтернативного аминогликозидам.

Длительность курса антибиотикотерапии составляет 10-14 дней (до 5-7-го дня нормальной температуры). В случае рецидива назначают антибиотик, который не применяли во время первой волны болезни, одновременно удлиняя курс антибактериальной терапии.

Проводят дезинтоксикационное лечение, показаны антигистаминные и противовоспалительные препараты (салицилаты), витамины, сердечно-сосудистые средства. Для местного лечения бубонов и кожных язв применяют наложение повязок с тетрациклиновой, стрептомициновой, левомицетиновой мазями, компрессы, физиотерапевтические процедуры (УФО, УВЧ, лазерное облучение, диатермия). При нагноении бубона проводят его вскрытие и дренирование.

Больных выписывают из стационара после клинического выздоровления. Длительно не рассасывающиеся и склерозированные бубоны не являются противопоказанием для

выписки. Диспансерное наблюдение за переболевшим осуществляют в течение 6-12 мес при остаточных признаках.

Профилактика

Специфическая:

Основу специфической профилактики туляремии составляет вакцинация населения высокоэффективной сухой живой противотуляремийной вакциной. Вакцина была разработана советскими исследователями Б. Я. Эльбертом и Н. А. Гайским и внедрена в практику здравоохранения в 1945–1946 гг. Иммунизацию против туляремии проводят населению, проживающему на энзоотичных по туляремии территориях, а также контингенту, подвергающемуся риску заражения этой инфекцией. Вакцинацию проводят однократно накожным методом на наружной поверхности средней трети плеча. Проверяют результат на 5–7й день после прививки, а в случае отсутствия реакции в эти сроки — на 12–15й день. Вакцина обеспечивает развитие иммунитета через 20–30 суток после прививки и его сохранение до 5–7 и более лет.

Плановую вакцинацию проводят лицам, проживающим или работающим на территории с наличием активных природных очагов лугополевого, степного, пойменно-болотного, предгорно-ручьевого типов, за исключением детей до 7 лет и лиц, имеющих противопоказания к прививкам.

В луго-полевых очагах не прививают детей в возрасте до 14 лет, а также лиц, не занимающихся сельскохозяйственными работами и не имеющих скота в личном пользовании, на котором могут находиться клещи, инфицированные возбудителем туляремии.

В природных очагах лесного, тундрового типов, а также в пойменно-болотных очагах, где отсутствует водяная полевка, а основным источником заражения является ондатра, вакцинацию проводят только лицам определенных профессий и членам их семей: охотникам, рыболовам, пастухам, полеводам, мелиораторам, оленеводам, а также людям, отправленным на временную работу – геологам, строителям и т. п.

На территориях с малоактивными природными очагами и в городах, прилегающих к природно-очаговым территориям, прививают людей, относящихся только к группам риска (например, персонал отделов особо опасных инфекций).

В настоящее время разрабатываются противотуляремийные вакцины нового поколения. Главными предъявляемыми к ним требованиями являются снижение реактогенности и интенсивности поствакцинальных реакций, сохранение протективных свойств.

К перспективным противотуляремийным вакцинам нового поколения относятся:

— живые вакцины – аттенуированные мутанты *F. tularensis*, полученные путем сайт-направленного мутагенеза;

— молекулярные (субъединичные) вакцины:

- генно-инженерные субъединичные вакцины на основе рекомбинантного аденовирусного вектора и рекомбинантных протективных антигенов *F. tularensis*;
- протективный антигенный комплекс, водорастворимый антиген внешних мембран *F. Tularensis*.

Постконтактная профилактика:

Проведение постконтактной профилактики возможно в случае аварийной ситуации при работе с культурой возбудителя, а также при применении биологического оружия.

Для взрослых - доксициклин: 100 мг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней или
ципрофлоксацин: 500 мг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней.

Для детей - доксициклин: <45 кг: 2,2 мг/кг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней или
ципрофлоксацин: 15 мг/кг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней (максимальная суточная доза, 1 г).

Неспецифическая профилактика:

Профилактика заболевания туляремией людей на территории природных очагов включает: предупредительные и истребительные дератизационные и дезинсекционные мероприятия, проведение которых зависит от эпидемической и эпизоотической обстановки; защиту водоисточников, пищевых продуктов и сельскохозяйственного сырья от грызунов; своевременное проведение агротехнических и общесанитарных мероприятий на полях и в населенных пунктах; использование индивидуальных средств защиты органов дыхания при выполнении сельскохозяйственных работ, связанных с пылеобразованием; защиту от укусов кровососущих насекомых; соблюдение санитарно-гигиенических и технологических требований при охоте и разделке тушек диких животных (зайцы, ондатра, грызуны); санитарно-просветительную работу.

Прогноз

Смертность при туляремии, при отсутствии лечения, составляет 5 – 15%; если проведено лечение смертность 1 – 3%. Число летальных случаев в 2 – 3 раза выше у пациентов с генерализованной формой туляремии, чем при других формах.

Также факторы, связанные с большим летальным исходом это повышенный уровень креатинкиназы, почечная недостаточность и другие серьезные сопутствующие заболевания, а также поздняя диагностика. Смертность также зависит от вовлеченного в заболевание подвида; *F tularensis* биовар *tularensis* значительно более опасен, чем другие, чаще является причиной летальных исходов.

Список литературы.

1. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник / В. И. Покровский, Н. И. Брико, Б. К. Данилкин. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. — 1008 с.: ил.
2. Инфекционные болезни: учебник для студентов медицинских вузов Е. П. Шувалова, Е. С. Белозеров, Т. В. Беляева, Е. И. Змушко. — 7-е изд., испр. и доп. — Санкт-Петербург: СпецЛит, 2015. — 727 с.
3. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 1104 с.
4. Кудрявцева, Т. Ю. Туляремия в мире / Т. Ю. Кудрявцева, А. Н. Мокриевич // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 2. – С. 249-264.
5. Кудрявцева Т.Ю., Попов В.П., Мокриевич А.Н., Куликалова Е.С., Холин А.В., Мазепа А.В., Борзенко М.А., Пичурина Н.Л., Павлович Н.В., Носков А.К., Транквилевский Д.В., Храмов М.В., Дятлов И.А. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis subsp. holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. Проблемы особо опасных инфекций. 2023;(1):37-47.
6. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туляремии у взрослых. — М., 2014. — 125 с.
7. Туляремия: Учебное пособие / к.б.н. Т. Н. Демидова, к.б.н. Н. А. Алешо, к.б.н. Т. В. Михайлова, к.б.н. А. С. Семихин, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2020. – 102 с.