

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туляремии у взрослых

Настоящие рекомендации разработаны в соответствии с поручением Министерства здравоохранения Российской Федерации экспертной группой в составе:

Мартынов Владимир Александрович	Зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, д.м.н. профессор
Лебедев Василий Васильевич	Зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Кубанский Государственный медицинский университет» Минздрава России, д.м.н. профессор
Попов Александр Федорович	Профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО " Тихоокеанский Государственный Медицинский Университет" Минздрава России, д.м.н. профессор
Здольник Татьяна Давыдовна	Зав. кафедрой эпидемиологии ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, декан медико-профилактического факультета, д.м.н.
Жданович Людмила Геннадьевна	Доцент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии ФДПО ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н. доцент
Орлова Светлана Николаевна	Зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии, военной эпидемиологии и дерматовенерологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, д.м.н. профессор
Козлова Валентина Ивановна	Главный внештатный инфекционист МЗ РО, зав. инфекционным отделением ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко»
Сорока Елена Викторовна	Врач – инфекционист высшей категории, ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко»

Оглавление

1. Введение.....	стр.4
2. Методология.....	стр.9
3. Область применения.....	стр.12
4. Этиология и патогенез.....	стр.13
4.1.Этиология.....	стр.13
4.2.Патогенез.....	стр.17
5. Эпидемиология.....	стр.25
5.1.Общие положения.....	стр.25
5.2.Эпидемиология туляремии в России.....	стр.32
5.3.Эпидемиология туляремии в мире.....	стр.35
6. Клинические формы и дифференциальный диагноз при туляремии.....	стр.42
6.1.Клинические формы туляремии.....	стр.46
6.2.Дифференциальный диагноз.....	стр.55
7. Специфическая лабораторная диагностика.....	стр.65
7.1.Серологические методы.....	стр.65
7.2.Бактериологические методы.....	стр.68
7.3.Аллергологические методы.....	стр.69
7.4.ПЦР диагностика.....	стр.72
8. Применение в качестве биологического оружия.....	стр.73
9. Выявление, регистрация, учет и статистическое наблюдение случаев заболевания больных туляремией.....	стр.76
10.Лечение.....	стр.80
10.1. Этиотропная терапия.....	стр.81
10.2. Симптоматическая и патогенетическая терапия.....	стр.83
10.3. Постконтактная профилактика.....	стр.84
11.Прогноз.....	стр.87
12.Диспансеризация.....	стр.88

13.Профилактика.....	стр.89
13.1. Специфическая профилактика.....	стр.89
13.2. Неспецифическая профилактика.....	стр.92
14.Вопросы, связанные с аутопсией и захоронением.....	стр.96
14.1. Практика аутопсий.....	стр.96
14.2. Захоронение.....	стр.96
15.Приложение.....	стр.97
16.Литература.....	стр.103

1. 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.

Источником инфекции являются главным образом млекопитающие, особенно грызуны, кролики и зайцы, хотя туляремия может также возникать у птиц, рептилий и рыб. Человек заражается различными путями, преимущественно через укусы насекомых и через прямой контакт с зараженными животными, а также ингаляционно.

Francisella tularensis представляет собой аэробную, грам-негативную коккобациллу. Она способна размножаться внутри нескольких различных типов клеток, включая макрофаги, эндотелиальные клетки и гепатоциты. По меньшей мере, описано 4 подвида *F tularensis*, вызывающие заболевания у людей, однако, только *F tularensis* биовар *tularensis* (тип А) и *F tularensis* биовар *holarctica* (тип В) являются распространенными возбудителями заболевания. Эти два подвида серологически идентичны, отличаются в первую очередь географическим распространением, ферментативной активностью и вирулентностью.

F tularensis биовар *tularensis* в большинстве случаев встречается среди североамериканских кроликов и клещей, и вызывает тяжелое заболевание. *F tularensis* биовар *holarctica* регистрируется преимущественно среди грызунов Азии и Европы и приводит к более легкой форме заболевания людей.

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).

В организм человека возбудитель может проникать через микротравмы кожного покрова и неповрежденную слизистую оболочку миндалин, ротоглотки, ЖКТ, дыхательных путей, глаз. Случаев передачи от человека к человеку зарегистрировано не было. Заражение людей чаще всего происходит в результате укуса насекомого ([insect bite](#)), контакта с зараженными животными или продуктами животного происхождения.^[31, 32] Также были описаны случаи инфицирования при приеме пищи или контакте с загрязненной водой, экспозиции зараженного ила, укусах животных ([animal bites](#)),^[33, 34] и экспозиции с водным аэрозолем или пылью от контаминированной почвы или зерна.

Туляремия встречается в основном в северном полушарии (30 - 71⁰ северной широты). Заболевание наиболее часто регистрируется в западном и южном регионе Соединенных Штатов и континентальной Европе и Азии, за исключением Великобритании. Случаи заболевания были зарегистрированы в Соединенных Штатах, странах бывшего Советского Союза, Японии, Канаде, Мексики и Европы.^[31, 36, 38] О случае туляремии в Африке и Южной Америке не сообщалось.

Классификация туляремии по МКБ 10

A21.0. Ульцерогландулярная туляремия.

A21.1. Окулогландулярная туляремия.

A21.2. Легочная туляремия.

A21.3. Желудочно-кишечная туляремия.

A21.8. Другие формы туляремии.

A21.9. Туляремия неуточненная.

Для различных клинических форм туляремии характерно острое начало заболевания с лихорадки, озноба в течение нескольких дней, пульс-температурной диссоциации, головной боли, снижения аппетита, недомогания, усталости, миалгии, кашля, рвоты, абдоминальных болей, фарингита, первичной или вторичной пневмонии. 20% больных с туляремией имеют сыпь (пятнистую, макулопапулярную, которая может прогрессировать в пустулы). Реже встречаются узловатая эритема и мультиформная эритема.

Каждая форма зависит от факторов, связанных с хозяином, микроорганизмом, путем передачи и входными воротами инфекции.

- Ульцерогландулярная форма туляремии проявляется болезненной регионарной лимфаденопатией и язвенным поражением кожи.
- Гландулярная форма туляремии – умеренной болезненной лимфаденопатией без признаков местного поражения кожных покровов.
- При окулогландулярной форме туляремии – односторонний конъюнктивит, изъязвление роговицы, лимфаденопатия, светобоязнь, слезотечение, отек века, потеря зрения (редко).
- Орофаренгеальная форма туляремии проявляется стоматитом, экссудативный фарингитом или тонзиллитом, абдоминальной болью, тошнотой, рвотой, шейной лимфаденопатией, диареей, желудочно-кишечным кровотечением.
- Для пневмонической формы туляремии характерен сухой кашель, одышка и боль в груди плеврального типа.
- При тифоидной форме туляремии - лихорадка, озноб, миалгии, недомогание и потеря веса.

При диагностике туляремии учитывают клинические, эпидемиологические и лабораторные данные.

Диагноз обычно основывается на результатах серологического исследования. Используется как выявление антител (используют тест латекс - агглютина-

ции или иммуноферментный анализ (ИФА)), так и выявление ДНК методом полимеразно - цепной реакции (ПЦР).^[2, 3, 4]

Вероятность диагноза туляремии возрастает при титре антител в реакции агглютинации свыше 1:160. 4-х кратное нарастание титра антител при повторном исследовании подтверждает диагноз.

Непрямой метод флуоресцирующих антител (нМФА, иммунофлуоресценция) является быстрым и специфическим методом выявления антигена *F tularensis* из гнойного отделяемого.

F tularensis может быть культивирована из мокроты, плевральной жидкости, раневого отделяемого, крови, биоптатах лимфатических узлов и смывах желудка, однако эффективность подобной диагностики крайне низка и представляет опасность для персонала лаборатории.

Туляремия, в случаях ранней диагностики, обычно эффективно лечится антибиотиками. Лечение при туляремии направлено в первую очередь на эрадикацию *F tularensis* антибиотиками. Успех лечения в значительной степени зависит от специфичности терапии и сроков ее начала. В настоящее время имеется ряд антибиотиков, весьма эффективных для лечения туляремии, в частности, препаратов группы аминогликозидов (стрептомицин является препаратом выбора). Исследования все больше и больше поддерживают использование фторхинолонов для лечения туляремии, но клинический опыт и данные *in vitro* относительно их эффективности ограничены.^[5] Для лечения туляремии могут применяться тетрациклины и хлорамфениколы; однако, при этом чаще, чем при использовании аминогликозидов, возникают рецидивы, из-за бактериостатического действия препаратов ([Evans 1985](#)).

Симптоматическая и поддерживающая терапия применяется у больных с туляремией по клиническим показаниям.

Основу профилактики туляремии составляют вакцинация угрожаемых контингентов населения высокоэффективной живой противотуляремийной вак-

циной, а также профилактические мероприятия, квалифицируемые как средства и методы неспецифической профилактики:

- устранение условий заражения людей (общесанитарные и гигиенические мероприятия, включая информационно-разъяснительную работу);

- снижение лоймопотенциала природных очагов (мероприятия по дератизации и дезинсекции).

Настоящие рекомендации являются результатом согласованного мнения группы авторов, которое выработано на основании собственного опыта, а также тщательного анализа современных данных отечественной и зарубежной литературы. Основная цель клинических рекомендаций — улучшение диагностики туляремии и качества лечения больных, с учетом наличия современных методов диагностики и терапии этого заболевания.

Разработанные рекомендации предназначены для инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики, анестезиологов-реаниматологов, клинических фармакологов, преподавателей медицинских ВУЗов и колледжей.

2. Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств. Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств.

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE. Глубина поиска составляла 10 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств.

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (схема прилагается).

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки уровня доказательств.

Уровни доказательств	Описание
1++	Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок.
1+	Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок.
1-	Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок.
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2+	Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
2-	Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи.
3	Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев).
4	Мнение экспертов.

Методы, использованные для анализа доказательств.

- Обзоры опубликованных мета-анализов;
- Систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучается для того, чтобы убедиться в ее валидности. Результат изучения влияет на уровень доказательств, присваиваемый публикации, что в свою очередь влияет на силу, вытекающих из нее рекомендаций.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций. Консенсус экспертов.

Индикаторы доброкачественной практики (Good Practice Points — GPPs).

Рекомендуемая доброкачественная практика базируется на клиническом опыте членов рабочей группы по разработке рекомендаций.

Рабочая группа. Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Основные рекомендации. Сила рекомендации (A-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) и индикаторы доброкачественной практики - Good Practice Points (GPPs) приводятся при изложении текста рекомендаций.

Таблица 2. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций.

Сила	Описание
A	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов. Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 1++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов.
B	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 1++ или 1+.
C	Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2++.
D	Доказательства уровня 3 или 4. Экстраполированные доказательства из исследований, оцененных как 2+.

3. Область применения

Клинические рекомендации предназначены для применения в медицинских организациях Российской Федерации.

Основная цель клинических рекомендаций — улучшение диагностики туляремии и качества лечения больных на всех уровнях оказания медицинской помощи, с учетом наличия современных методов диагностики и терапии этого заболевания.

Наряду с вопросами этиологии, эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики туляремии, в рекомендациях представлен порядок госпитализации и алгоритм оказания помощи больным туляремией. Приложение к рекомендациям содержит стандарт медицинской помощи больным с туляремией легкой, среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Разработанные рекомендации предназначены для инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики, анестезиологов-реаниматологов, клинических фармакологов, преподавателей медицинских ВУЗов и колледжей.

4. Этиология и патогенез

4.1. Этиология

Туляремию вызывает *Francisella tularensis* (прежнее название *Pasteurella tularensis*), род *Francisella*, семейство *Brucellaceae*. ([ASM 2013](#), Cross 2000, Penn 2010, Sneath 1986, Wong 1999).

Это мелкая, слабо окрашиваемая грам-негативная плеоморфная (преимущественно кокковидная) палочка (0.2 - 0.5 мкм x 0.7 - 1.0 мкм), с трудом обнаруживаемая при световой микроскопии в крови, образцах ткани или других образцах со значительным фоновым материалом; неподвижная, не образующая спор и капсул. Облигатно аэробная.

Возбудитель требователен к условиям культивирования, для роста нуждается в цистеине (либо цистине или других источниках сульфгидрильных групп) (хотя были идентифицированы атипичные штаммы, которые не требовали этого [[Bernard 1994](#)]), растет на кровяной среде, но не растет (или растет плохо) на большинстве других стандартных агаровых средах. Видимый рост на соответствующих средах занимает 2 - 5 дней.

Микроорганизм обладает слабо каталазопозитивной (хотя могут быть негативные); оксидазонегативной активностью. Содержит соматический (O) и оболочечный (Vi) антигены, с которыми связаны вирулентность и иммуногенные свойства возбудителя. Основным фактором патогенности – эндотоксин. Имеет характерный клеточный профиль жирных кислот, тонкую капсулу, богатую липидами.

Другие характеристики *F tularensis*:

- Дикий тип штамма *F tularensis* как правило чувствителен к аминогликозидам (стрептомицин, гентамицин, канамицин), тетрациклину, хлорамфениколу и фторхинолонам.
- *F tularensis* как правило резистентна к бета-лактамным антибиотикам, отчасти из-за бета-лактамазной активности.
- Поглощение амебами *F tularensis* в естественных условиях может повлиять на бактериальную экологию:

- Повышая резистентность в окружающей среде
- Увеличивая вирулентность ([Berdal 1996](#))

Устойчивость в окружающей среде

- Микроорганизмы могут длительное время персистировать во влажной среде, такой как вода, влажная почва (ил, тина), разлагающиеся трупы животных.
- Оба типа возбудителя А и В могут выживать примерно 30 дней в слабо соленой воде ([Berrada 2011](#)).

Подвиды

Существует три подвида *F tularensis*. Эти подвиды дифференцируются на основе биохимического и молекулярного анализа. И современная классификация выглядит следующим образом ([Ellis 2002](#), Kugeler 2006, [Morner 1993](#), [Whipp 2003](#)):

- *F tularensis* подвид *tularensis* (тип А) ([Farlow 2005](#), [Johansson 2004](#), [Petersen 2006](#), [Svensson 2005](#)):
 - Высоко контагиозная, обычно более вирулентная и более генетически разнообразная, чем подвид *holarctica*
 - Обнаружена преимущественно в Северной Америке
 - Имеет цитруллинуреидазную активность
 - Продуцирует кислоту, путем ферментации глицерина
 - Были установлены две отдельные генетических группы, географическое распространение которых в заболеваемости людей коррелирует с распространением членистоногих переносчиков и кроликов ([Farlow 2005](#), [Kugeler 2009](#)):
- **Группа 1** (также известна, как субпопуляция 1, А.1, А1, тип А - восточный) встречается преимущественно в центре Соединенных Штатов, что связано с распространением *Amblyomma americanum* (Lone Star tick, Клещ одинокая звезда) и *Dermacentor variabilis* (A dog tick, Американский собачий клещ), и имеет высокую летальность.
- Генотипы А1а и А1b были определены сравнительно недавно

- Заражение A1b связано с более высокой смертностью, чем A1a или A2
- Группа A1b более вирулентна, чем другие группы *F tularensis*, что подтверждено инфицирующей дозой, уровнем выживаемости, макроскопической анатомией мышей ([Molins 2010](#)).
- **Группа 2** (так же известна как субпопуляция 2, A.II, A2, тип A - западный) встречается главным образом на западе Соединенных Штатов, что связано с распространением *Dermacentor andersoni* (Rocky Mountain wood tick) и *Chrysops discalis* (оленья муха), и сопровождается низким уровнем летальности.
 - Генотипы A2a и A2b идентифицированы сравнительно недавно.
 - Никакой разницы в смертности не наблюдалось между инфекциями, вызванными группами A2a и A2b. Штаммы обеих основных групп были полностью секвенированы ([Beckstrom-Sternberg 2007](#), [Larsson 2005](#)).
- ***F tularensis* подвид *holarctica* (тип В):**
 - Как правило, считается менее вирулентным, чем подвид *tularensis*
 - Не проявляет цитруллинуреидазной активности, и не образует кислоту при ферментации глицерина
 - Обнаружен на всем Северном полушарии и являются причиной 30% случаев встречающихся в Северной Америке.
 - В Европе, России и Японии случаи туляремии почти всегда вызваны типом В.
 - Были установлены три биовара:
 - Биовар I: эритромицин чувствительный; прежде всего, выявлен в Северной Америке, Франции, Испании, Италии, Швейцарии, Сибири, Дальнем Востоке и Казахстане
 - Биовар II: эритромицин резистентный; обнаружен, прежде всего, в Евразии
 - Биовар *japonica*: обнаружен в Японии

- Биовар I содержит филогенетическую группу B.FTNF002-00, и биовар II содержит группу B.13 и несколько географически определенных подгрупп ([Gyuranecz 2012](#)).
- *F tularensis* **подвид *mediasiatica***: найден в среднеазиатских республиках бывшего Советского Союза (вирулентность аналогична подвиду *holarctica*, инфекция встречается крайне редко); образует кислоту из глицерина и таким образом может быть спутана с подвидом *tularensis* ([Sandstrom 1992](#)).
 - При наличии нескольких методов, пригодных для сравнения геномов различных подвидов *F tularensis*, текущий метод, который основан на фенотипических признаках, является устаревшим ([Johansson 2010](#)).

Другие виды *Francisella*

- Другие виды *Francisella* могут быть спутаны с *F tularensis* в клинических образцах или образцах из окружающей среды.
 - *F novicida*: По ряду сообщений было зарегистрировано восемь случаев; три из них были представлены ульцерогландулярной или glandулярной формами, и пять имели бактериемию и/или пневмонию. В двух случаях – пациенты умерли, и результат одного неизвестен. Трое пациентов изначально имели иммуносупрессию. ([Birdsell 2009](#), [Breett 2012](#), [Clarridge 1996](#), [Hollis 1989](#), [Leelaporn 2008](#), [Whipp 2003](#)).
 - *F tularensis* и *F novicida* традиционно считались разными видами. Некоторые считают *F novicida* как подвид *F tularensis*; однако, эти данные не учитывали последние достижения в сравнительном генотипировании ([Busse 2010](#), [Huber 2010](#), [Johansson 2010](#)).
- *F philomiragia* является другим таксономически единственным, определенным видом в роде, чем другие *F tularensis*, была определена относительно недавно, и ранее относилась к другой таксономической группе (иерсинии). *F philomiragia* галофильные, редко вызывают заболевания

человека, и трудно определяются традиционными (обычными) методами ([Ellis 2002](#), [Friis-Moller 2004](#), [Whipp 2003](#)).

- Распространенность *Francisella*-подобных бактерий в окружающей среде не определена ([Barns 2005](#)).
- Новый вид *Francisella*, названный как *Francisella hispaniensis*, был выделен от пациента в Испании в 2003 году ([Huber 2010](#)).
- Исследователями в некоторых регионах также был выявлен новый вид *Francisella* в иксодовых клещах. Это открытие подчеркивает необходимость тщательного анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) как основе идентификации возбудителей ([Sreter-Lancz 2008](#)).

4.2. Патогенез

Факторы патогенеза, связанные с вирулентностью *F tularensis* недостаточно изучены, и нуждаются в дальнейшем изучении; ключевые пункты патогенеза описаны ниже ([Ellis 2002](#), [Sjostedt 2003](#), [Titball 2003](#)):

- *F tularensis* является факультативным внутриклеточным патогеном, который размножается преимущественно в макрофагах. Микроорганизм первоначально проникает в макрофаги посредством фагоцитоза, с образованием фагосомы, затем разрушает мембрану фагосомы и выходит в цитоплазму ([Clemens 2004](#)).
- Вирулентность *F tularensis* частично определяется способностью микроорганизмов размножаться в макрофагах. Бактерии высвобождаются из макрофагов, с последующей гибелью клетки путем апоптоза. Исследования на подопытных мышях показывают высокий уровень *F tularensis* в плазме крови инфицированных мышей. На основе этого открытия, авторы предположили, что *F tularensis* в крови инфицированных животных поглощается и размножается внутри лейкоцитов с последующим выходом в плазму, где повторяется цикл инфекции ([Forestal 2007](#)).

- Капсула представляется необходимой для защиты от лизиса факторами сыворотки крови, но не является обязательной для защиты от фагоцитоза.
- Липополисахарид (LPS) не проявляет свойства классического эндотоксина и показывает низкую токсичность *in vivo* и *in vitro*, хотя может стимулировать макрофаги.
- Наличие пилей 4 типа является фактором вирулентности, и может быть особенно важным для инфицирования *F tularensis*. Прямое удаление генов, кодирующих пили 4 типа, вызывает значительное снижение вирулентности ([Forsslund 2006](#)).
- Исследователи показали, что *F tularensis* может проникать в эритроциты во время инфекции. Эта особенность может способствовать рецидивированию туляремии после кратковременной антибиотикотерапии, так как эритроциты имеют относительно длительный период жизни (~120 дней) ([Horzempa 2011](#)). Финансирование работ по дальнейшему изучению патогенеза *F tularensis* прекращается, оставив много вопросов без ответов ([Conlan 2011](#): *Francisella tularensis: a red-blooded pathogen*).

Иммунный ответ

Инфицирование *F tularensis* вызывает острый воспалительный ответ первоначально с участием местных макрофагов, нейтрофилов и фибрина. В местах некротических тканей затем мигрируют Т-лимфоциты, эпителиоидные клетки и гигантские клетки.^[16] При расширении площади некроза возможен тромбоз смежных артерий и вен. Развиваются гранулемы, которые могут подвергаться казеозному некрозу и ошибочно принимаются за туберкулез, некротические фокусы могут сливаться, формируя абсцесс. Эти изменения возникают в инфицированном участке и могут наблюдаться на аутопсии в лимфатических узлах, печени, селезенке, костном мозге и легких.^[17] *F tularensis* сохраняет жизнеспособность в течение длительного периода. Воз-

будители туляремии могут оставаться жизнеспособными в инфицированных тканях.

В течение второй или третьей недели *Francisella*-инфекции развивается гуморальный иммунный ответ против карбогидратных антигенов бактерий. В это время определяются агглютинирующие антитела - иммуноглобулины М (IgM), IgG, и IgA.^[10, 18] Также продуцируются опсонизирующие IgG и IgM - антитела, которые действуют совместно с комплементом (С3).

У мышей наблюдается В-клеточный дефицит с нарушением клиренса бактерий после первичного инфицирования вакцинальным штаммом *Francisella* со сниженной вирулентностью.^[19] Кроме того, был продемонстрирован альфа/бета Т – клеточный зависимый иммунный ответ с участием как CD4+, так и CD8+ Т – клеток, направленный против белковых антигенов и необходимый для эффективной эрадикации *Francisella*.^[9, 10]

Кроме того, было установлено, что у людей, которым антиген туляремии введен естественным путем или вакцинацией, выявляется сильный и продолжительный иммунный ответ Т-клеток (Тм клеток). Некоторые из Тм клеток имеют литический потенциал, и они демонстрируют способность проникать через слизистую оболочку кишечника и бесслизистые участки легких.^[20]

Кроме того, было обнаружено, что отсутствие CD14 в дендритных клетках легких человека или наличие в них только минимального количества CD14, способствует уклонению *F tularensis* от иммунного ответа хозяина.^[22]

Гамма интерферон (IFN-gamma) и фактор некроза опухолей – альфа (TNF-alpha) активируют макрофаги, разрушая *Francisella*, благодаря продукции реактивных форм азота, таких как оксид азота (NO);^[23] в то же время нейтрофилы и мононуклеарные клетки демонстрируют способность аккумулироваться в инфицированных очагах печени и лизировать гепатоциты, содержащие *Francisella*, освобождая микроорганизмы от их относительно защищенной, изолированной среды.^[24]

В уникальной среде легких кислород-зависимый нейтрофильный киллинг диких вирулентных штаммов возбудителя, по-видимому, эффективен лишь частично.^[27] Вскоре после ингаляции, *Francisella* обнаруживается внутри клеток, которые, как правило, выступают в качестве цитокин – продуцирующих, первыми реагирующих на инфекцию, включающих макрофаги дыхательных путей и альвеолярные эпителиальные клетки. Эксперименты на мышцах показали отсутствие продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина 12p40 (IL -12p40), фактора некроза опухоли (TNF) , интерлейкина -6 (IL-6) и интерлейкина -1 альфа (IL-1 alpha) . Точные медиаторы, ответственные за иммуносупрессию остаются неясными; однако, могут иметь существенное значение иммуномодулирующие факторы, такие как фактор трансформации роста – бета (TGF-beta) и простагландин E2 (PGE2). Приблизительно спустя 48 – 72 часов после инфицирования активируется ряд цитокинов и хемокинов, таких как интерферон – гамма(IFN-gamma) и фактор некроза опухолей(TNF) и определяются уровни провоспалительных медиаторов, таких как RANTES (регуляторы активации, нормальной Т – клеточной экспрессии и секреции), IL-6, и IL-1 beta . К сожалению, легкие могут содержать более чем 10^8 колоний – формирующих единиц (CFU) *F tularensis*, и эта регуляция может быть слишком поздней, чтобы предотвратить смерть.^[9, 28] Этот поздний «цитокиновый шторм» аналогичен тому, который развивается в других случаях тяжелого бактериального сепсиса, и может быть губительным для организма, вызывая нарушение проницаемости капилляров, повреждение тканей и развитие смертельной органной недостаточности.^[29, 30]

Инкубационный период туляремии зависит от количества заражающего материала, варьирует от 1 до 21 дня (в среднем 2 – 6 дней). Туляремия у ряда лиц может протекать бессимптомно или в форме острого сепсиса с быстрым летальным исходом. Определены шесть клинических форм туляремии. Каждая форма зависит от факторов, связанных с хозяином, микроорганизмом, путем передачи и входными воротами инфекции.

Гландулярная и ульцерогландулярная туляремия

И при glandularной и при ulceroglandularной туляремии, микроорганизм проникает в кожу через укусы инфицированных членистоногих, прямым контактом с инфицированным материалом (контаминированными тушками), или перкутанном ранением острым предметом (таким как костный фрагмент, от зараженного животного).

- Микроорганизмы могут проникать через незаметные микроповреждения кожи.
- Инфицирующая доза для человека при перкутанном или ингаляционном заражении составляет от 10 до 50 микробных тел (Cross 2000, Penn 2010).
- При ульцерогландулярной форме микроорганизмы размножаются местно и вызывают образование папулы на месте заражения в течение 3 - 5 дней после внедрения возбудителя (Cross 2000, Penn 2010).
 - Папула является результатом локальной воспалительной реакции, при участии фибрина, нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов.
 - Начальный фокус воспаления некротизируется, очищается в течение нескольких дней, с последующим формированием болезненной язвы на месте папулы.
 - Язвы, как правило, от 2 до 4 см в диаметре и имеют неправильную форму и приподнятые края.
 - Темная корка (которая может напоминать характерный струп при сибирской язве) может встречаться в области язвы.
 - Микроорганизмы распространяются от места внедрения в региональные лимфатические узлы, где они вызывают некротический лимфаденит, окруженный нейтрофильным и гранулематозным воспалительным инфильтратом ([CDC 2004](#)). В лимфатических узлах могут развиваться гранулемы как результат прогрессирующего воспаления; в конечном счете, вызывая формирование абсцесса. Чаще наблюдаются фоллику-

лярная гиперплазия и воспалительная клеточная инфильтрация с участием преимущественно гранулоцитов. ([Sutinen 1986](#)).

- Пораженные лимфатические узлы могут размягчаться, вскрываться, иногда с формированием дренирующих кожных свищей.
- Возможна гематогенная диссеминация микроорганизмов, с поражением многих органов и возможным развитием сепсиса.
- При glandулярной туляремии происходит вовлечение региональных лимфатических узлов, без образования язвы в месте заражения.

Легочная туляремия

Микроорганизмы проникают в легкие или ингаляцией инфицированного аэрозоля, или гематогенно. Инфицирующая доза при респираторном пути составляет от 10 до 50 микробных тел ([Franz 1997](#), [Saslow 1961](#)).

В начале в легких микроорганизм, в течение нескольких минут, проникает в легочные макрофаги и начинает размножаться. Способность к быстрой репликации *F tularensis* является важным фактором вирулентности, ассоциированным с легочной инфекцией ([Malik 2006](#)). В местах бактериальной репликации наблюдается интенсивное скопление клеток воспаления, преимущественно нейтрофилов и макрофагов. Возможно, в воспалительном ответе нейтрофильная реакция играет скорее деструктивную роль, чем защитную.

Особенности легочной формы туляремии (Lillie 1937, [Stuart 1945](#), [Syrjala 1986](#)):

- Язвенный бронхит и бронхиолит
- Геморрагический отек с неспецифической воспалительной реакцией лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов (в ранние сроки болезни)
- Отдельные узелки с острым гнойным некрозом паренхимы легких
- Альвеолярный экссудат, включающий в себя мононуклеарные клетки, фибрин и эритроциты
- Узловое, сегментарное или долевое уплотнение
- Казеозное или кавернозное поражение (в поздние сроки болезни)

- Формирование гранулемы (в поздние сроки болезни)
- Плевральная экссудация фибринозная, фибрино -клеточная или фибрино - казеозная
- Внутригрудная лимфоаденопатия

Окулогландулярная туляремия

- Микроорганизмы проникают через конъюнктиву
- Происходит поверхностный некроз с изъязвлением конъюнктивы, часто сопровождающееся лимфоцитарной инфильтрацией. Также наблюдаются папулы (Lillie 1937).
- Гранулематозные узлы могут развиваться через некоторое время (Lillie 1937).
- Микроорганизмы распространяются от конъюнктивы до околоушных, подчелюстных или шейных лимфатических узлов, где они вызывают очаговый некроз и поражения, аналогичные указанным при ульцерогландулярной туляремии.
- Инфекция чаще всего является односторонней

Орофаренгиальная туляремия

- Микроорганизмы проникают через слизистые оболочки ротоглотки после приема пищи или ингаляции возбудителя.
- Обычно встречается экссудативный фарингит или тонзиллит, и могут развиваться язвы.
- Бациллы распространяются в шейные лимфатические узлы, где может развиваться некроз или нагноение.

Тифоидная туляремия

- Тифоидная туляремия включает в себя системное заболевание без четкой анатомической локализации инфекции.
- Микроорганизмы проникают в кровотоки через повреждения кожи или через слизистые оболочки, и могут поражать легкие и ретикулоэндотелиальные органы (т.е. лимфатические узлы, печень, селезенку, костный мозг).

- Некротический очаг может встречаться в любом пораженном органе, с возможным развитием казеозных гранулем.
- Возможен сепсис, с развитием шока, полиорганной недостаточности, РДС – синдрома и ДВС – синдрома.

5. Эпидемиология

5.1. Общие положения

Туляремия – классическая природно-очаговая болезнь, облигатный зооноз. Характерной особенностью эпидемиологии туляремии является множественность механизмов заражения и путей передачи возбудителя инфекции, почти 100% восприимчивость к ней людей, без различий пола и возраста, отсутствие передачи инфекции от человека к человеку.

Резервуар

Мелкие и среднего размера млекопитающие являются основным естественным резервуаром для *F tularensis*. Примеры включают (Dennis 1998, Gelman 1961, Hopla 1974):

- Зайцеобразные (кролики, зайцы), (преимущественно Северная Америка, Европа, Япония)
- Водные грызуны (бобры, ондатры, водные крысы)
- Полевки
- Водные и древесные крысы
- Белки
- Лемминги (бывший Советский Союз, Швеция, Норвегия)
- Луговые и полевые мыши (преимущественно бывший Советский Союз)

Люди, другие виды млекопитающих (например, кошки, собаки, крупный рогатый скот, приматы, кроме человека) и некоторые виды птиц, рыб и земноводных являются случайными хозяевами.

- Серологическое исследование 91 кошки в Коннектикуте и Нью-Йорке установило, что 12% из них имели антитела к *F tularensis* ([Magnarelli 2007](#)).
- В 2002 году в Соединенных Штатах была зарегистрирована вспышка туляремии при коммерческом распространение степных собачек ([CDC 2002](#): [Outbreak of tularemia among commercially distributed prairie dogs, 2002](#); [Petersen 2004](#)). Серологическое исследование потенциально не-

защищенных лиц показало, что у одного человека (дрессировщика животных) был положительный титр к *F tularensis* 1:128 при первичном обследовании, который через 4 и 6 месяцев снизился до 1:32. Заражение предположительно произошло при работе со степными собачками ([Avashia 2004](#)).

- Вспышки также регистрировались среди приматов, обитающих на открытом воздухе. В Германии 18 из 35 макак (*Macaca fascicularis*) перенесли туляремию в течение 2х летнего периода; 6 животных погибло ([Matz-Rensing 2007](#)).
- Предполагается, что в поддержании резервуара для *F tularensis* случайный хозяин может играть более важную роль, чем считалось ранее ([Franke 2010](#)).
- Иногда вспышки туляремии среди зайцев связаны с высоким показателем смертности пострадавшего населения ([Decors 2011](#)).

В информации из исследования, проведенного в Martha's Vineyard говорится о том, что *F tularensis* может сохраняться в окружающей среде, и человек может заразиться туляремией при работе, которая приводит к аэролизации микроорганизмами (стрижка газона, борьба с сорняками и использование вентилятора) ([Feldman 2001](#), [Feldman](#)). Исследование сывороток крови на туляремию от разных млекопитающих Martha's Vineyard установило, что у 49% исследованных скунсов и 52% енотов имелся положительный результат, в то время как белоногие мыши, американские кролики, олени, крысы и собаки чаще имели отрицательный результат ([Berrada 2006](#)).

F tularensis сохраняет жизнеспособность внутри *Acanthamoeba* (относительно вездесущего простейшего), которая, предположительно, может служить резервуаром для *F tularensis*. Выживание внутри *Acanthamoeba* может обеспечить механизм сохранения в окружающей среде *F tularensis* ([Abd 2003](#), [El-Etr 2009](#)).

Переносчики

Первичными переносчиками являются клещи (Соединенные Штаты, бывший Советский Союз и Япония), москиты (бывший Советский Союз, Скандинавия и Балтийский регион), и укусы мух (Соединенные Штаты [особенно Юта, Невада и Калифорния] и бывший Советский Союз). Примеры конкретных видов включают в себя:

- Клещи: *A americanum* (lone star tick), *D andersoni* (Rocky Mountain wood tick), *D variabilis* (American dog tick), *Ixodes scapularis*, *I pacificus*, *I ricinus*, и *I dentatus*
- Москиты: *Aedes cinereus* и *A excrucians*
- Укусы мух: *C discalis* (deer fly), *C aestuans*, *C relictus*, и *Chrysozona pluvialis*

В одном исследовании в Missouri исследователи обнаружили, что плотность популяции клещей коррелирует с увеличением случаев туляремии на уровне страны ([Brown 2011](#)). Клещи так же могут играть важную роль в экологии *F tularensis* в окружающей среде ([Gyuranecz 2011](#)).

F tularensis может передаваться человеку с помощью различных механизмов:

1. Трансмиссивный (инокулятивный) механизм заражения человека осуществляется в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими (комарами, слепнями, клещами);
2. контактный - происходит через поврежденные кожные и слизистые покровы при соприкосновении с больными или павшими грызунами и зайцами;
3. алиментарный - при употреблении инфицированных больными грызунами продуктов питания (хлеб, печенье, сухари и т.д.), сельскохозяйственной продукции (зерно, свекла и т.д.) и воды (колодезной, горных ручьев и других открытых водоемов);
4. аспирационный - при вдыхании воздушно-пылевого аэрозоля, образующегося при переработке зерна и перекладке сена, соломы, инфицированных больными грызунами, а также в ре-

зультате вдыхания капельно-жидкого аэрозоля, образующегося в процессе мойки и резки свеклы и других кормов, контаминированных выделениями больных туляремией грызунов.

Заражение людей происходит в природных (или во вторичных синантропных) очагах этой инфекции. На риск заражения оказывают влияние особенности того или иного типа природного очага, а также формы хозяйственной деятельности, в процессе которой осуществляется взаимодействие человека с природными очагами.

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

1) Трансмиссивный тип.

а. 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. Типичным примером явилась крупная трансмиссивная вспышка туляремии, имевшая место в 1993 году в Ростовской области и охватившая свыше 200 человек.

б. Источниками инфекции служат восточно-европейская и обыкновенная полевки, хомяки, зайцы и другие млекопитающие. Заражение людей происходит через иксодовых клещей. Формы заболевания такие же, как при варианте "а" Заболевания регистрируют весной и осенью в степных, луго-полевых и реже – в лесных природных очагах туляремии.

2). Промысловый тип.

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

3). 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, в 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, лугополевого, степного и лесного типов.

4) Водный тип.

а. Заражение людей происходит через контаминированную возбудителем воду ручьев и других открытых водоемов. Основным источником инфицирования воды являются водяные полевки, ондатры, полевки-экономки. 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 час-

то возникают в летний период в предгорно-(горно) - ручьевых очагах, а также в очагах пойменно-болотного типа.

б. Заражение людей происходит через инфицированную воду колодцев и местных водопроводов. 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. Примером водной эпидемической вспышки являются заболевания туляремией в 1995 году в Смоленской области, охватившие более 100 человек, использовавших один водоисточник (водопровод в поселке городского типа).

5) 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 и оканчиваются в марте. Характерны для луго-полевых, степных, реже - пойменно-болотных природных очагов туляремии.

б) Бытовой тип.

Заражение происходит через инфицированные субстраты и возникает непосредственно в быту (дома, на усадьбе). Больные грызуны либо сами миг-

рируют 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.

7) 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.

8) Производственный тип.

а. 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 неэнзоотических территориях. Заболевания чаще имеют место с ноября по февраль, реже - в ранне-весенний период.

б) 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.

в) Заражение в лабораторных условиях (например, ингаляция инфицированного аэрозоля, работа с культурами или другими инфицированными материалами, случайная подкожная экспозиция) (Overholt 1961, [Pike 1976](#))
Передачи от человека к человеку еще не было зарегистрировано.

5.2. Эпидемиология туляремии в России

В настоящее время заболевания туляремией регистрируются в виде спорадических случаев или эпидемических вспышек разной интенсивности. Число случаев туляремии в последнее десятилетие колеблется от 100 до 400 в год, при этом около 75% заболеваний зарегистрировано в трех районах Российской Федерации: Северном, Центральном и Западно-Сибирском. Характерной особенностью заболеваемости последних лет является существенное увеличение доли больных среди жителей городов (до 70-75% от общего числа случаев).

Ареал возбудителя туляремии охватывает страны северного полушария, а в Российской Федерации эта инфекция обнаружена практически во всех регионах (краях, областях, автономных республиках). Природные очаги туляремии распространены в различных природно-климатических зонах и приурочены к разнообразным ландшафтам. В настоящее время на территории РФ выделяют по крайней мере 6 основных ландшафтных типов природных очагов туляремии: луго-полевой, степной, пойменно-болотный, предгорно- (горно-) ручьевой, лесной, тундровый. Отдельно выделяют синантропные (или урбанические) очаги. Природные очаги туляремии полигостальны и поливекторны. Циркуляция возбудителя осуществляется в них среди фоновых видов мелких млекопитающих (ММ) и иксодовых клещей, однако, и другие сочлены паразитарной системы вовлекаются в этот процесс.

Луго-полевой тип очага. Инфекция поддерживается в популяциях всех видов полевок, зайца-русака и других млекопитающих 1-ой группы. Резервуарами и переносчиками инфекции часто служат иксодовые клещи *Dermacentor reticulatus* (*D. pictus*). Очаги расположены в лесной и лесостепной зонах. Первичными биоценозами служат кустарниковые и кочкарниковые луга, опушки леса, поляны; вторичными - поля, сеянные луга с находящимися на них скирдами и ометами, а также расположенные по соседству населенные пункты.

Степной (овражно-балочный) тип очага. Циркуляция возбудителя происходит за счет популяций видов-двойников обыкновенной полевки, степной пеструшки и домовых мышей. Активно вовлекаются в этот процесс зайцы-русаки, хомяки, общественные полевки и другие виды млекопитающих. Резервуарами и источниками инфекции служат также многочисленные виды пастбищных иксодовых клещей. Этот тип очага распространен в степной зоне Европейской части РФ, степях Западной Сибири и Забайкалья.

Пойменно-болотный тип очага. Имеет многочисленные варианты: озерно-займищный, лиманно-плавневый и т.п. Очаг поддерживается водяной полевкой, ондатрой и другими околводными млекопитающими 1-ой группы. Хранителями инфекции выступают норовые клещи *Ixodes apronophorus* и некоторые другие виды. Большую роль в циркуляции возбудителя играет вода в Северном, Северо-Западном районах, Восточной Сибири и других регионах России. Возникновению разлитых эпизоотии способствует концентрация зверьков во время паводков. Существенную роль в передаче инфекции от зверька к зверьку, а также человеку играют слепни и комары. Распространены очаги интразонально.

Предгорно-(горно) ручьевого типа очага. Очаг поддерживается на водяных полевках и других мелких зверьках. Вода инфицируется выделениями и трупами ММ, а ее низкая температура способствует длительному сохранению возбудителя. Очаги локализуются по берегам ручьев и речек в предгорьях Саян, Кузнецкого Алатау, Кавказа, Алтая и других горных систем. Эти 4 типа природных очагов туляремии эпидемиологически наиболее опасны.

Лесной тип очага. Инфекция поддерживается в основном среди рыжих полевок, лесных и желтогорлых мышей, а местами - зайцами. Хранителями инфекции служат клещи *I. ricinus*, *I. persulcatus* и *I. trianguliceps*. Распространен в зоне широколиственных и смешанных лесов, реже - в таежной зоне.

Тундровый тип очага. Поддерживается за счет разных видов леммингов и других мелких грызунов 1-ой группы. Инфекция сохраняется годами в подстилках гнезд леммингов (на вечной мерзлоте) и во льду. Распространен в тундровой зоне.

Синантропный (урбанический) тип очага. Очаги находятся на территории городов, поселков или их окраинах. Основными носителями возбудителя туляремии являются синантропные грызуны - домовая мышь и серая крыса. Эпизоотии могут возникать в результате "заноса" возбудителя мигрирующими грызунами из природных биотопов обычно осенью и в начале зимы, а к весне - затухать. В циркуляцию возбудителя туляремии включается восточно-европейская полевка, часто заселяющая стога и ометы, расположенные вблизи построек и жилищ человека.

Туляремийные очаги устойчивы, непрерывное существование некоторых из них прослежено более 60 лет, но они могут трансформироваться в результате хозяйственно-преобразующей деятельности человека и изменять свой лоймопотенциал.

Всех млекопитающих по отношению к туляремийной инфекции и их роли в эпизоотическом процессе разделяют на 3 группы:

1-ая группа. Высоковосприимчивые и высокочувствительные млекопитающие (заражаются при попадании в организм единичных туляремийных бактерий, остро болеют и быстро погибают с интенсивным обсеменением органов и тканей возбудителем). К этой группе относятся все виды мелких мышевидных грызунов, кроме полевой мыши, зайцеобразные и насекомоядные, за исключением ежей, куторы, выхухоли.

2-ая группа. Высоковосприимчивые, но малочувствительные млекопитающие (заражаются при попадании в организм единичных бактерий, болеют тяжело, но быстро освобождаются от возбудителя, приобретая устойчивый иммунитет). К этой группе относятся полевая мышь, все виды крыс и сусликов, белки, бурундуки, бобры, ежи, выхухоль, кутора, белозубка и некоторые другие виды млекопитающих.

3-я группа. Маловосприимчивые и практически нечувствительные млекопитающие. К ним относятся большинство хищных млекопитающих и сельскохозяйственных животных.

Наибольшее эпидемиологическое и эпизоотологическое значение имеют животные 1-ой группы, поэтому тактика эпизоотологического обследования строится с учетом того, к какой группе относятся обитающие в очаге животные.

5.3. Эпидемиология туляремии в мире

Туляремия является эндемичным заболеванием в неоарктическом и палеоарктическом регионах между широтами 30 и 71 с. ш. (т.е. Северная Америка, Европа, регионы Российской Федерации, Китай и Япония[Dennis 1998]).

Самая высокая заболеваемость наблюдается в Соединенных Штатах, странах Скандинавии и России (Dennis 1998). В районах с низким риском в центральной Европе, исследователи предполагают, что уровень заболеваемости может быть серьезно недооценен ([Splettstoesser 2009](#)).

Почти все случаи туляремии, зарегистрированные за пределами Северной Америки вызваны *F tularensis* подвид *holarctica* (тип В).

В 2011 году, исследователи установили один случай инфицирования женщины *F tularensis* типа В, которая была укушена опоссумом ringtail в лесу Тасмании в Австралии ([Jackson 2012](#)). Данное сообщение может свидетельствовать о появлении туляремии в Южном полушарии.

Были зарегистрированы вспышки в ряде стран Европы и соседних регионах ([Christenson 1984](#), [Dahlstrand 1971](#), [Eliasson 2002](#), [Greco 1987](#), [Gurycova 2006](#), [Kantardjiev 2006](#), [Perez-Castrillon 2001](#), [Reintjes 2002](#), [Siret 2006](#), [Syrjala 1985](#)):

- В Швеции периодически наблюдается высокая активность туляремии. В 2003 году, было зарегистрировано 698 случаев, с пиком активности в августе (300 случаев) и сентябре (164 случая). Также высокая активность наблюдалась в 1967, 1970, 1981 и 2000 году. ([Payne 2005](#)). Боль-

- шая вспышка (90 случаев) произошла в центральной Швеции в 2006 году ([Wik 2006](#)).
- Осенью 2007 года в регионе Castilla y Leon, Испания было зарегистрировано более 500 случаев туляремии. Вспышка, как полагают, возникла при необычных климатических и окружающих условиях, которые привели к благоприятным условиям для распространения *F tularensis*. В большинстве случаев пациенты были привлечены к уборке урожая и фермерским работам, которые, вероятно, способствовали формированию аэрозоля, переносившего бактерии ([Allue 2008](#), [Martin 2007](#)).
 - В шести провинциях на северо-западе Турции вспышки туляремии наблюдались в 2004 - 2006 году. В 2005 году в Ближнем Черноморском регионе Турции, была зарегистрирована вспышка среди членов одной семьи, длительно проживающей в одном доме. Было проведено обследование всех членов семьи методом микроагглютинации. У 8 из 16 серологическое исследование на туляремии оказалось положительным, что составляет 50%. Результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о том, что причиной развития вспышки явилась загрязненная вода или пища ([Barut 2009](#), [Celebi 2006](#), [Gurcan 2006](#), [Willke 2009](#), [Meric 2010](#)).
 - Во время недавней большой вспышки туляремии в Болгарии, примерно в 100 км от эпидемиологического очага охотник заболел туляремией через царапины канюка. Никаких других человеческих и животных случаев в охотничьем регионе не было зарегистрировано. Генотип изолята, выделенного от охотника, был идентичен одному из четырех генотипов вспышки. Эти данные свидетельствуют о передаче *F tularensis* от птицы к человеку и роли птиц в распространении заболевания ([Padeshki 2010](#)).
 - В течение 4-х летнего периода во Франции (с 2006 по 2010), был зарегистрирован 101 случай туляремии ([Maurin 2011](#)). Из них, 34% пациентов были с ulceroglandularной формой заболевания, 24% с glandu-

лярной, 17% с орофаренгиальной и 10% с легочной формой. Контакт с животным был установлен в 27% случаев, и в 45% механизм заражения был не установлен. Неэффективность лечения наблюдалась у 23 пациентов, которые начали антибиотики, прежде чем диагностирована туляремия.

- Ульцерогландулярная форма туляремии с первичным поражением на правой лодыжке была диагностирована у атлета после бега в лесу в окрестностях Парижа. Т.к. случай заболевания произошел в течение зимы, когда насекомые вряд ли могли быть переносчиками, авторы предположили что источником заражения, возможно, был контакт с растениями загрязненными инфекцией туляремии животными ([Meckenstock 2013](#)).

Эпидемиология туляремии в Соединенных Штатах

Большинство случаев туляремии зарегистрированных в Соединенных Штатах за последние годы были связаны с укусами зараженных членистоногих, хотя кролики, зайцы и другие мелкие млекопитающие продолжают оставаться основным источником заражения в случаях заболевания на юго-востоке Соединенных Штатов ([Kugler 2009](#)).

В течение 1930-х годов ежегодно регистрировалось 2,000 или более случаев заболевания. С того времени число сообщенных случаев постепенно снизилось.

Около 120 случаев туляремии регистрируется каждый год – хотя это число, вероятно, не отражает фактическую заболеваемость, так как о многих случаях не сообщается, или они точно не диагностируются ([CDC 2011](#): Reported tularemia cases by state, United States, 2001-2010). О случаях заболевания туляремией сообщалось во всех штатах США, за исключением Гавайев, наибольшее количество зарегистрировано было в Арканзасе, Миссури, Оклахоме, Канзасе, Южной Дакоте и Монтане. В Martha's Vineyard так же было выявлено большое число заболевших. Заболеваемость среди мужчин была

выше, чем среди женщин, с самыми высокими показателями у детей от 5 до 9 лет и лиц 75 летнего возраста и старше.

Традиционно большинство случаев были зарегистрированы в сельских или пригородных районах; в городских условиях – редко.

В США, пик заболеваемости приходится на май - сентябрь, хотя отдельные случаи могут встречаться в течение любого времени года ([Kugeler 2009](#)).

Данные полученные при исследовании случаев заболевания в США с 1964 по 2004 год указывают что тип А и тип В инфекции различаются по географическим распространением и клиническим формам. Импульсный – поле гель – электрофорез (PFGE) метод молекулярных подтипов определяет две группы микроорганизмов типа А (А1 [тип А-восток] и А2 [тип А-запад]) которые отличаются по географическому распространению, пути передачи и исходу заболевания ([Staples 2006](#)).

- Из 316 *F tularensis* полученных из 39 штатов, 208 (66%) были тип А и 108 (34%) были тип В.
- Тип В инфекции, сгруппирован вдоль основных водных путей, включая верхние участки реки Миссисипи, и районы с большим количеством осадков, такие как северо-запад Тихоокеанского региона.
- Тип А1 инфекции встречается в Арканзасе, Миссури, Оклахоме и вдоль атлантического побережья к востоку от Аппалачей.
- Тип А2 инфекции встречаются преимущественно в засушливых районах юго-запада США.
- Тип А2 инфекции менее тяжелый, чем тип В или тип А1. Летальность среди типа А1 составляет 14%, типа В - 7%, типа А2 - 0.

В ранее описанном исследовании [Staples](#) и др., только 20% изолятов типа А было генотипировано. В дальнейшем, PFGE проводили на всех изолятах человека и животных типа А (n=302) и части типа В (n=61). Молекулярные подтипы этих изолятов определили четыре различных генотипа А типа (А1а, А1b, А2а, and А2b) а также типа В. Смертность среди людей, инфицирован-

ных генотипом A1b (24%) наблюдалась значительно выше, по сравнению с генотипами A1a (4%) и A2 (0%) ([Kugeler 2009](#)).

Опираясь на работу Staples и др., было проведено моделирование экологических ниш человеческих и животных изолятов, полученных с 1964 по 2005 год, в котором присутствовали шесть генотипов (A, B, A1, A2, A1a, and A1b) ([Nakazawa 2010](#)). Согласно модели, тип A и B имеют широкие параллельные области распространения. Однако, тип B отсутствует в большинстве юго-восточных штатов, а тип A - в большинстве северо-восточных штатов. A1 встречается в западных штатах за исключением части Аризоны, Калифорнии, Орегона, Вашингтона и Айдахо. Распространенность A1a и A1b в значительной части совпадает, охватывает центральные, юго-восточные штаты и западную береговую линию.

В период одной вспышке могут выделяться несколько подтипов или подвигов возбудителя ([Petersen 2008](#)).

Изменение климата может повлиять на распределения туляремии. Моделирование исследования предлагает, что по мере потепления климата южная граница распространения туляремии в США будет смещаться на север около 600 км. ([Nakazawa 2007](#))([Eisen 2008](#)).

На Аляске с 1964 по 2010 год было зарегистрировано 38 случаев туляремии ([Hansen 2011](#)). Из них, подробная информация доступна для 19. В 70% случаев была ульцерогландулярная форма туляремии; 79% тех, о ком информация была доступна, имели контакт с животными, 84% из которых были известны резервуары *F tularensis*.

Вспышки туляремии в Соединенных Штатах

- В 2000 году в Martha's Vineyard было зарегистрировано 15 случаев туляремии, вызванных *F tularensis*, тип A. Среди них у 11 пациентов было первично легочное заболевание, и 1 умер ([Feldman 2001](#)). Больные чаще, чем в контрольной группе за 2 недели до начала заболевания использовали газонокосилки или кусторезы.

- В 1984 году 20 случаев туляремии glandularной формы было зарегистрировано среди детей и молодых людей в Кроу-Крик, индейской резервации в штате Южная Дакота ([Markowitz 1985](#)). Заболевание протекало легко (лихорадка, головная боль и лимфаденопатия) и предположительно было вызвано *F tularensis*, тип В. Аналогичная вспышка, в которой было зарегистрировано 12 случаев, произошла в 1979 году в Crow Indian резервации Montana ([Schmid 1983](#): Clinically mild tularemia associated with tick-borne Francisella tularensis).
- 39 случаев туляремии было зарегистрировано в штате Юта в 1971 году; заражение большей части пациентов произошло через укус зараженной оленьей мухи ([Klock 1973](#)). Тип штамма не сообщается.
- В 1968 году в Вермонте было диагностировано 47 случаев туляремии среди людей, которые за 4 недели до начала заболевания контактировали с ондатрами (Young 1969). Смертельных случаев зарегистрировано не было, но 14 пациентов перенесли тяжелую форму туляремии, которая длилась в среднем 10 дней. Тип штамма не сообщается.

6. Клинические формы и дифференциальный диагноз при туляремии

Туляремия – острое инфекционное заболевание, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, регионарным лимфаденитом.

Исторически, тип А считался причиной более тяжелого заболевания, чем тип В; однако, недавние исследования генотипирования в Соединенных Штатах показали, что штамм типа А1b более вирулентен, чем тип А1а, тип А2, или тип В. По результатам анализа изолятов в США, представленных Центром по контролю и профилактике заболеваний (CDC) за 1964 - 2004 годы, обнаружено, что процент смертности от генотипа А1b (24%) был значительно выше, чем от генотипа А1а (4%), А2 (0%), или типа В (7%) ([Kugeler 2009](#)).

Были определены факторы, ассоциированные с неблагоприятным течением заболевания (т.е. смерть, рецидив, длительное выздоровление) ([Penn 1987](#)):

- o Фоновые заболевания (например, алкоголизм, сахарный диабет)
- o Состояние иммуносупрессии, в том числе возникающая после трансплантации органов ([Ozkok 2012](#))
- o Позднее обращение за медицинской помощью
- o Задержка в назначении антибактериальной терапии

F tularensis может вызвать следующие клинические синдромы (Dennis 1998):

- Гландулярная туляремия (от 10% до 25% естественно возникающих случаев)
- Ульцерогландулярная туляремия (от 45% до 85% естественных случаев)
- Легочная туляремия (<5% естественных случаев, хотя были зарегистрированы вспышки ингаляционного заражения; [часто связана с тифоидной формой] относительно часто возникает вторичная пневмония в результате гематогенного распространения возбудителя в легкие)
- Окулогландулярная туляремия (<5%)
- Орофаренгиальная туляремия (<5%)

- Тифоидная туляремия (<5%, хотя во время вспышки, вызванной аэрозольным заражением, этот процент может быть значительно выше)

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 инвазивную (бессимптомную, латентную) туляремию.

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

Инкубационный период при туляремии в большинстве случаев в среднем составляет 3-7 дней с колебаниями в ту или иную сторону (от нескольких часов до 2-3 недель), в зависимости от дозы заражения и входных ворот инфекции.

Для туляремийной инфекции нехарактерно наличие продромального периода. Независимо от клинической формы для туляремии типично острое (редко постепенное) начало с познанием или потрясающим ознобом и резким повышением температуры тела до 38-40°C и выше. Вначале лихорадка носит постоянный характер, а затем могут быть различные варианты.

Для начального периода характерны слабость, головная боль, головокружение, снижение аппетита, язык обложен серовато-белым налетом, имеют место разноточной локализации мышечные боли, особенно в поясничной области и икроножных мышцах, нарушение сна, повышенная потливость, особенно в ночные часы, отставание пульса от температуры (относительная брадикардия), тенденция к снижению кровяного давления.

Продолжительность начального периода общих клинических проявлений 2-3 дня, затем обнаруживаются признаки той или иной клинической формы, в зависимости от механизма заражения.

Длительность лихорадочного периода при туляремии 2-3 недели и более в зависимости от клинической формы, тяжести заболевания и начала специфического лечения. В тяжелых случаях – сильная головная боль, бессонница, эйфория; характерен своеобразный внешний вид больного – синюшно – багровый цвет лица, наиболее выраженный на веках, вокруг глаз, на губах, на мочках ушей. Нередко вокруг подбородка - бледный треугольник – *facies tularaemica*, отмечаются явления конъюнктивита, сосуды склер инъецированы, точечные кровоизлияния на слизистой оболочке полости рта, возможны носовые кровотечения. Печень увеличивается и пальпируется со 2 - 3 дня болезни, селезенка обычно увеличивается позже - с 6-9 дня болезни.

При осмотре кожных покровов можно выявить элементы сыпи, эритематозного, папулезного, розеолезного и петехиального характера. Сыпь чаще обнаруживается при затяжном течении болезни, возникая с 3 дня, и держится до 8-12 дня болезни. После угасания сыпи появляется пластинчатое или пластинчато-отрубевидное шелушение; пигментация после сыпи сохраняется до недели.

Температура быстро нарастает ко 2-3 дню болезни; типы температурных кривых самые разнообразные: ремиттирующая, неправильно интермиттирующая, постоянная и ундулирующая. Волнообразная лихорадка связана с поражением лимфатической системы, ее подъемы совпадают с периодом нагноения лимфоузлов. Продолжительность лихорадки колеблется от 5-7 дней до 30 дней, чаще 2-3 недели. Фаза выздоровления сопровождается непостоянным субфебрилитетом. В случае присоединения осложнений (пневмония, плеврит) изменяется и характер лихорадочной ремиссии (ремиттирующая и интермиттирующая).

Продолжительность болезни составляет в среднем от 16 до 30 суток, при преобладании поражения лимфатической системы (по старой классификации - развитию бубонов) болезнь затягивается до 2-3 месяцев.

В месте заноса возбудителя лимфогенно и/или гематогенно могут образовываться характерные для туляремии очаговые некрозы, со своеобразной клинической симптоматикой.

Лимфадениты занимают центральное место в клинике туляремии.

Пути внедрения возбудителя в организм в значительной мере определяют последующее развитие той или иной клинической картины.

В соответствии с классификацией Г.П. Руднева (1960) различают несколько форм заболевания.

Клиническая форма	Механизм заражения
Бубонная (глангулярная)*	Контактный
Язвенно-бубонная (ульцероглангулярная)	Трансмиссивный
Глазобубонная (окулоглангулярная)	Аэрозольный
Ангинозно-бубонная (ангинозно-глангулярная)	Фекально-оральный
Абдоминальная (желудочно-кишечная)	Фекально-оральный
Легочная с бронхитическим и пневмоническим вариантами (торакальная)	Аэрозольный
Генерализованная или первично-септическая	-

*В скобках даны названия, соответствующие Международной статистической классификации болезней (десятый пересмотр) ВОЗ (1995).

6.1. Клинические формы туляремии

Клинические особенности глангулярной и ульцероглангулярной

туляремии	
Признаки	Характеристика
Инкубационный период	3-5 дней (<1-14 дней)
Клинические признаки ^a	<p>— Местная болезненность кожного поражения в месте инокуляции (папула, которая изъязвляется в течение нескольких дней) при ульцерогландулярной форме; отсутствие кожных поражений при glandулярной форме</p> <p>— Болезненная регионарная лимфоаденопатия</p> <p>— Лихорадка</p> <p>— Конституциональные или общие симптомы (озноб, недомогание, миалгия, артралгия, головная боль, анорексия)</p> <p>— Возможны другие поражения кожи (узловатая эритема; сыпь по типу мультиформной эритемы – на руках (кистях) и/или ногах; пятнисто-папулезная сыпь; угревое поражение; крапивница^b)</p> <p>— Частота симптомов при промышленной вспышке ульцерогландулярной туляремии при ловле ондатр^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ~Лихорадка (97%) ~Кожные язвы (74%) ~Подмышечная аденопатия (67%) ~Озноб (59%) ~Миалгия (56%) ~Недомогание (51%) ~Потливость (28%) ~Эпитрохлеарная (окололоктевая) аденопатия (25%) ~Тошнота и рвота (8%) ~Плевральная боль (5%) ~Кашель (5%) ~Преаурикулярная аденопатия (2%)
Лабораторные признаки	<p>— В исследовании 88 пациентов с туляремией, число лейкоцитов колебалось от 5,000 до 22,000/mm³ (в среднем, 10,400/mm³)^d; в ранние сроки заболевания обычно характеризовались нормальным числом лейкоцитов</p> <p>— Возможно повышение уровня печеночных ферментов и билирубина^d</p>
Осложнения	— Нагноение вовлеченных лимфатических узлов

	<ul style="list-style-type: none"> — Вторичная пневмония (от 17 до 31% случаев^{de}) — Вовлечение других органов (гематогенным путем) — Сепсис-синдром — Тяжелое течение заболевания, с полным восстановлением через несколько месяцев — Персистирующая лимфоаденопатия в течение нескольких месяцев^e — Остеомиелит^g
Процент летальных случаев	<ul style="list-style-type: none"> — 4.4% из 181 пациентов с ульцерогландулярной туляремией и 4.3% из 23 пациентов с glandулярной туляремией без применения антибиотиков^f — 1.6% т.е. 2 из 123 пациентов с ульцерогландулярной или glandулярной туляремией при лечении антибиотиками^h — Смертность обычно связана с подвидами типа А; подвиды типа В менее вирулентны
<p>^aCross 2000, Dennis 2001, Evans 1985, Penn 2010, Sanders 1968. ^bChristenson 1984, Cross 2000, Dahlstrand 1971, Evans 1985. ^cYoung 1969. ^dEvans 1985. ^eSanders 1968. ^fPullen 1945. ^gYuen 2011. ^hRohrbach 1991.</p>	

Клинические особенности легочной туляремии^a	
Признак	Характеристика
Инкубационный период	3-5 дней (<1-14дней)
Клинические признаки ^b	<ul style="list-style-type: none"> — Часто у больных выявляются признаки атипичной внебольничной пневмонии, резистентной к традиционной антибиотикотерапии — Основные симптомы включают внезапное развитие лихорадки, непродуктивный кашель, миалгию (особенно в нижней части спины) — Может встречаться тошнота, рвота, диарея — Болезнь может быстро прогрессировать и быть тяжелой или принимать затяжное течение с прогрессирующей слабостью и потерей веса от нескольких недель до нескольких месяцев — Могут отмечаться кожные проявления (узловатая эритема; сыпь по типу мультиформной эритемы – на руках (кистях) и/или ногах; пятнисто-

	<p>папулезная сыпь; угревое поражение; крапивница)</p> <p>— Симптомы легочной туляремии при ингаляционном заражении, по данным одной из вспышек^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ~Лихорадка (100%) ~Головная боль, миалгии, артралгии ("most") ~Сухой кашель (45%) ~Дискомфорт за грудиной, плевральная боль, одышка (45%) ~Боль в горле (23%) ~Кровохарканье (2%)
<p>Лабораторные – инструментальные признаки</p>	<p>— Рентгенологические признаки больных с плевролегочными поражениями^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> ~Субсегментарная инфильтрация (74%; одностороннее поражение в 54% от общего) ~Прикорневой лимфаденит (32%) ~Плевральный выпот (30%; односторонний в 20% от общего) ~Долевое или сегментарное затемнение (18%; все односторонние) ~Кавитация (16%) ~Овальное затемнение (8%) ~Кардиомегалия с отеком легких (6%; вызванный перикардитом в одном случае) ~Верхушечный инфильтрат (4%) ~Эмпиема и бронхоплевральный свищ (4%) ~Отек средостения (2%; вызванные прикорневой аденопатией) ~Милиарный рисунок (2%) <p>— Уровень лейкоцитов колеблется от 5,000 до 22,000/mm³ (среднее, 10,400/mm³)^e; в ранние сроки болезни обычно определяется норма</p> <p>— Может наблюдаться повышение уровня печеночных ферментов и билирубина^e</p> <p>— Окрашивание мокроты по Граму часто не информативно в постановке диагноза</p>
<p>Осложнения</p>	<p>— Абсцесс легкого или кавернозное поражение</p> <p>— Респираторный дистресс синдром взрослых^f</p> <p>— Фиброз или кальциноз пораженного легочного поля или плевры как разрешение болезни</p> <p>— Гранулематозный плеврит (который может быть похож на туберкулез)^g</p>

	<ul style="list-style-type: none"> —Эмпиема с бронхолегочным свищом — Вовлечение других органов (гематогенным путем) —Сепсис синдром —Менингит —Перикардит^{d,e} —Тяжелое течение заболевания с полным восстановлением, через несколько месяцев; были зарегистрированы рецидивы при использовании антибиотиков широкого спектра действия^h
Процент смертельных случаев	<ul style="list-style-type: none"> —Смертельные случаи редки при использовании соответствующей антибактериальной терапии (зарегистрировано 2,3% в серии из 88 больных с туляремией, около половины которых имели поражение легких; обе смерти произошли у больных с пневмонией^e) —Смертельные случаи обычно связаны с подвидами типа А; подвиды типа В менее вирулентны
<p>^aЛегочная туляремия развивается как результат первичного ингаляционного заражения или как вторичный процесс при других формах туляремии. Точно так же ингаляционное заражение может привести к первичной легочной, орофаренгиальной или тифоподобной форме туляремии без очевидного поражения легких. В прошлом, термин «тифоподобная туляремия» был использован для обозначения заболевания, развившегося в результате ингаляционного воздействия, даже если пневмония была основным проявлением. Это привело к некоторой путанице в медицинской литературе. Специалисты предложили не использовать термин «тифоподобная туляремия» в контексте ингаляционного воздействия, а применять только для описания случаев туляремии с конституциональными синдромами или сепсис синдромом и с неочевидными анатомическими очагами заболевания (Dennis 2001, Syrjala 1986).</p> <p>^bChristenson 1984, Cross 2000, Dahlstrand 1971, Evans 1985, Fredricks 1996, Miller 1969, Roy 1989, ^cSyrjala 1985, ^dRubin 1978, ^eEvans 1985, ^fSunderrajan 1985, ^gSchmid 1983: Granulomatous pleuritis caused by <i>Francisella tularensis</i>: possible confusion with tuberculous pleuritis. ^hOverholt 1961.</p>	

Клинические особенности окулוגландулярной туляремии	
Признак	Характеристика

Инкубационный период	3-5 дней (1-14 дней)
Клинические признаки ^a	<ul style="list-style-type: none"> — Множественные болезненные желтые конъюнктивальные узелки — Конъюнктивальные язвы — Хемоз — Переорбитальный и лицевой отек около пораженного глаза — Резко болезненная региональная аденопатия с вовлечением преаурикулярных, подчелюстных или шейных лимфатических узлов; может присутствовать отек около пораженных узлов — Могут быть больные с синдромом Парино (односторонний гранулематозный конъюнктивит с увеличенными преаурикулярными лимфатическими узлами)^b — Конституциональные или общие синдромы (лихорадка, озноб, недомогание, анорексия) — Развитие инфекции природного происхождения может быть связана с незначительной травмой глаза в прошлом, плаванием в потенциально зараженной воде (может быть фактором риска)^b, или воздействием клеща
Лабораторные признаки	<ul style="list-style-type: none"> — В основном обычные — Окрашивание соскоба конъюнктивы по Граму может обнаружить микроорганизмы, хотя окрашивание по Граму часто не помогает^b
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> — Нагноение пораженных лимфатических узлов — Сепсис синдром — Вовлечение других органов (гематогенным путем)
Процент смертельных случаев	<ul style="list-style-type: none"> — 1 (14.3%) из 7 больных с окулогландулярной туляремией среди серии случаев из 225 больных переданных из эры преантибиотиков^c — Смертельные случаи редки при использовании соответствующей антибактериальной терапии
^a Cross 2000, Guerrant 1976 , Halperin 1985 , Penn 2010. ^b Halperin 1985 . ^c Pullen 1945.	
Клинические особенности орофаренгиальной туляремии	
Признаки	Характеристика

Инкубационный период	3-5 дней (1-14 дней)
Клинические признаки ^{ab}	<ul style="list-style-type: none"> — Лихорадка — Конституциональные или общие симптомы (озноб, недомогание, миалгия, артралгия) — Экссудативный фарингит или тонзиллит — Изъязвление глотки, миндалин, мягкого неба — Стоматит (реже) — На глоточных миндалинах можно увидеть пленки напоминающие налеты при дифтерии (налеты связанные с туляремией не кровоточат при удалении, в отличие от дифтерии, при которой удаление пленок вызывает подслизистое кровотечение) — Аденопатия шейных или заглоточных лимфатических узлов (шейные узлы болезненные при пальпации) — Часто присутствует сопутствующая пневмония — Могут встречаться больные с зубным абсцессом — Результаты исследования 12 больных с глоточным вовлечением в серии случаев из 88 пациентов^b: <ul style="list-style-type: none"> ~ Эритема (50%) ~ Петехии или геморрагии (25%) ~ Экссудат (17%) ~ Язвы (8%) — Наиболее распространенные симптомы среди 145 больных в Турции^c: <ul style="list-style-type: none"> ~ Припухлость шеи (92%) ~ Больное горло (92%) ~ Лихорадка (90%)
Лабораторные признаки	<ul style="list-style-type: none"> — Чаще нормальный анализ крови, хотя может встречаться лейкоцитоз — Среди больных в Турции СОЭ было повышено у всех, и 79% имели СОЭ превышающее 55 мм/ч^c
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> — Сепсис синдром — Нагноение вовлеченных лимфатических узлов — Вовлечение других органов (путем гематогенного распространения) — Болезнь может протекать тяжело, с полным периодом восстановления в

	несколько месяцев
Процент смертельных случаев	— Смертельные случаи редки при использовании соответствующей антибактериальной терапии — Смертность обычно связана с подвидами типа А, подвиды типа В менее вирулентны
^a Luotonen 1986 , Tunga 2007 , Tyson 1976 . ^b Evans 1985 . Meric 2008 .	

Клинические особенности тифоидной туляремии^a	
Признаки	Характеристика
Инкубационный период	3-5 дней (1-14 дней)
Клинические признаки ^b	— Лихорадка — Конституциональные или общие симптомы (озноб, недомогание, слабость, миалгия, артралгия) — Упадок сил — Дегидратация — Гастроинтестинальные симптомы (водянистая, не кровяная диарея; рвота; абдоминальная боль) — Могут отмечаться кожные проявления (узловатая эритема; сыпь по типу мультиформной эритемы – на руках (кистях) и/или ногах; пятнисто-папулезная сыпь; угревое поражение; крапивница)
Лабораторные признаки	— В одной серии из 88 пациентов с туляремией, число лейкоцитов колеблется от 5,000 до 22,000/mm ³ (в среднем, 10,400/mm ³); дифференциальные обычно нормальные ^c — Возможно повышение уровня печеночных ферментов и билирубина ^c — Возможна микроскопическая пиурия ^c
Осложнения	— Вторичная пневмония (у 83% больных с тифоидным заболеванием в одной серии случаев серии ^c и 50% в другой ^d) — Вовлечение других органов путем гематогенного распространения (на-

	<p>пример, менингит,^c гепатит и желтуха,^f разрыв селезенки, энцефалит, перикардит,^c перитонит, остеомиелит)</p> <p>—Сепсис синдром</p> <p>—Рабдомиолиз^g</p> <p>—Почечная недостаточность^d</p> <p>—Тяжелое течение заболевания с полным восстановлением, через несколько месяцев; были зарегистрированы рецидивы при использовании антибиотиков широкого спектра действия^h</p>
Процент смертельных случаев	<p>—50% в одной серии из 14 больных с тифоидной туляремией среди серии случаев из 225 пациентов переданных из эры преантибиотиковⁱ</p> <p>— 6.6% (2 из 30 больных с тифоидной туляремией) случаев в серии из 165 пролеченных случаев, произошедших в Оклахоме 1979-1985^j</p> <p>—Смертность обычно связана с подвидами типа А; подвиды типа В менее вирулентны</p>
<p>^a В прошлом, термин «тифоподобная туляремия» был использован для обозначения заболевания, развившегося в результате ингаляционного воздействия, даже если пневмония была основным проявлением. Это привело к некоторой путанице в медицинской литературе. Специалисты предложили не использовать термин «туфоподобная туляремия» в контексте ингаляционного воздействия, а применять только для описания случаев туляремии с конституциональными синдромами или сепсис синдромом и с неочевидными анатомическими очагами заболевания (Dennis 2001, Syrjala 1986).</p> <p>^bChristenson 1984, Cross 2000, Dahlstrand 1971, Dennis 2001, Evans 1985, Penn 2010, Sanders 1968,</p> <p>^cEvans 1985, ^dSanders 1968, ^eLovell 1986, Stuart 1945, ^fOrtego 1986, ^gKlotz 1987,</p> <p>Penn 1987, ^hOverholt 1961, ⁱPullen 1945, ^jRohrbach 1991.</p>	

В ряде случаев при позднем начале лечения заболевание принимает затяжной характер, а в последующем возможны рецидивы. Рецидив может наступить через короткие сроки после перенесенного заболевания (4-6 месяцев), а также через 2-6 лет спустя и более. Чаще всего рецидив проявляется в виде воспаления лимфатических узлов на месте первоначального регионарного лимфаденита. Воспаление лимфатических узлов при рецидивах развивается постепенно без повышения температуры тела и особого расстройства в общем состоянии больного. Несколько позже

присоединяется субфебрилитет, слабость, возможны потливость, нарушение сна. Лимфоузлы обычно не достигают таких размеров, как при первичном заболевании, болезненность их не выражена. Исход лимфаденита при рецидивах может быть таким же, как и при первичном заболевании, однако нагноение происходит значительно реже.

Патогенез туляремийных рецидивов мало изучен, но можно предполагать, что развитие их обусловлено длительной персистенцией возбудителя в организме. В каждом конкретном случае диагноза "рецидив туляремии" необходимо установить связь с ранее перенесенным заболеванием и исключить возможность повторного заражения, проследить за наличием антител в крови и нарастанием их титра. Имеются также немногочисленные данные, указывающие на возможность хронического течения туляремии, но этот вопрос нуждается в уточнении.

Результаты лабораторных анализов, как правило, не специфичны для туляремии, и необходимы для исключения других заболеваний при проведении дифференциального диагноза, оценки тяжести состояния и развития осложнений.

Возможны следующие изменения:

- Активность сывороточных трансаминаз примерно у половины пациентов незначительно повышена
- У четверти пациентов в анализе мочи выявляется асептическая лейкоцитурия
- В общем анализе крови для туляремии характерна умеренная лейкопения или нормоцитоз в первые дни болезни, в разгаре болезни наблюдается палочкоядерный сдвиг, токсическая зернистость нейтрофилов, лимфоцитоз, моноцитоз (в 3-4 раза), эозинопения, при тяжелом течении - анэозинофилия, лейкоцитоз, ускоренная СОЭ. Легкая тромбоцитопения
- В редких случаях гипонатриемия
- Повышение креатинкиназы ассоциировано с рабдомиолизом

- В цереброспинальной жидкости (CSF) - наблюдается снижение урона глюкозы, небольшое повышение уровня белка, и почти всегда плеоцитоз мононуклеарного типа.

6.2. Дифференциальная диагностика

Спорадическая заболеваемость туляремией, полиморфизм клиники вызывают определенные трудности в постановке диагноза. Особенно это затруднительно в начальном периоде болезни. Именно в этот период туляремию часто путают с гриппом, брюшным или сыпным тифом, пневмонией и др. В последующем следует дифференцировать ее от сибирской язвы, язвенно-некротической ангины, листериоза, гнойных лимфаденитов и лимфангоитов, паротита, бубонной формы чумы, бруцеллеза, доброкачественного лимфоретикулеза и содоку.

Дифференциальная диагностика для glandулярной туляремии	
Состояние ^{a,b}	Отличительные особенности
Бубонная чума (<i>Yersinia pestis</i>)	—Клиническое течение часто молниеносно —Общая системная токсичность
Болезнь кошачьих царапин (<i>Bartonella henselae</i>)	—Анамнез контакта с животными; обычно анамнез кошачьих царапин —Вялая клиническая картина; развивается в течение нескольких недель —Часто представляется первичное поражение на месте царапины (небольшая папула, везикула)
Микобактериальная инфекция, в том числе скрофулез-туберкулез шейных лимфатических узлов или «золотуха» (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> и другие <i>Mycobacterium species</i>)	—При скрофулезе лимфаденит встречается в шейном отделе —Лимфатические узлы обычно безболезненные —Инфекция вызванная другими видами чем <i>M tuberculosis</i> наиболее вероятно встречается у больных с ослабленным иммунитетом
Споротрихоз (<i>Sporothrix schenckii</i>)	—Лимфатические узлы обычно безболезненны —Отсутствуют системные симптомы

	<ul style="list-style-type: none"> —Безболезненное папулонодулярное кожное поражение обычно присутствует в дистально вовлеченных лимфатических узлах; вторичное кожное поражение может происходить вдоль лимфатических сосудов —Больные обычно имеют в анамнезе контакт с почвой, растениями или растительными продуктами (например, мох сфагнум, колючие растения, такие как кусты роз)
Стрептококковый или стафилококковый аденит (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Место начальной инфекции часто представлено дистальнее вовлеченного узла (т.е, пустулы, инфицированные травматические повреждения) —Вовлеченные узлы чаще всего флюктуируют
Мягкий шанкр (<i>Haemophilus ducreyi</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Аденит имеет место только в паховой области —Представлено язвенное поражение —Анамнез сексуальных контактов или активности
Венерическая лимфогранулема (<i>Chlamydia trachomatis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Аденит имеет место только в паховой области —Нагноение, общий свищевой путь —Хотя лимфатические узлы могут быть отчасти мягкие, утонченная нежность обычно отсутствует — Анамнез сексуальной активности за предшествующие 10-30 дней
Первичный генитальный герпес	<ul style="list-style-type: none"> —Герпетическое поражение в генитальной области —Аденит только в паховой области —Анамнез сексуальных контактов или активности
Вторичный сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Увеличенные лимфатические узлы только в паховой области —Лимфатические узлы обычно безболезненны —История сексуальных контактов или активности
<p>^aButler 1979, Cross 2000, Penn 2010.</p> <p>^bИнфекционные причины генерализованной лимфоаденопатии (например, цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, мононуклеоз, лимфома) также могут быть рассмотрены в зависимости от клинической картины.</p>	

Дифференциальная диагностика для ulceroglandularной туляремии	
Состояние	Отличительные особенности
Сибирская язва (<i>Bacillus anthracis</i>)	—Безболезненная язва, которая развивается на черном струпе в течение нескольких дней —Может встречаться обширный non-pitting (без отека по шкале отека) отек вокруг поражения
Orf (orf virus, а parapox virus) Orf является экзантемной болезнью, вызванной вирусом parapox, возникающей в основном у овец и коз. Также известна как заразный гнойничковый дерматит, инфекционный губчатый дерматит, контагиозная эктима, болезнь чертополоха и паршивый рот	—Встречается у работников сельского хозяйства —Характеризуется пустулой, которая прогрессирует до мокнущего узелка —Может встречаться региональная аденопатия, но не общая
<i>Pasteurella</i> инфекция (<i>Pasteurella multocida</i>)	—Анамнез контактов с собаками или кошками (укус животных или лизание открытых ран) —Региональная лимфаденопатия встречается в 30% - 40% случаев
Первичный сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	—Характеризуется безболезненной язвой (шанкр) в генитальной области —Лимфатические узлы обычно безболезненны
Лихорадка укуса крысы (<i>Spirillum minus</i>) ^a	—Инфекция вызвана <i>S minus</i> встречается в Азии —Пятнисто-папулезная сыпь около ладоней, подошв и конечностей после 2 – 4 дней начала лихорадки
Rickettsialpox (<i>Rickettsia akari</i>)	—Начальное представление включает безболезненные папулы, которые образуют черный струп —Генерализованная пятнисто-папулезная сыпь появляется

	<p>через 2 – 3 дня</p> <p>—Региональная лимфоаденопатия обычно присутствует, но безболезненная</p>
<p>Скраб тифа (<i>Orientia tsutsugamushi</i>; раньше <i>Rickettsia tsutsugamushi</i>)</p>	<p>—Зоонозная инфекция от укуса клещей</p> <p>—Встречается в эндемической области (Азия и Западная часть Тихого океана)</p> <p>—Обычно связана с генерализованной пятнисто-папулезной сыпью</p>
<p>Стафилококковый или стрептококковый целлюлит (<i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>)</p>	<p>—В анамнезе возможна травма или существовавшее ранее локальная инфекция</p>
<p>^aЛихорадка крысиных укусов вызванная <i>Streptobacillus moniliformis</i> (тип, найденный в Северной Америке и Европе) обычно не приводит к образованию язвы на месте укуса, не связана с региональной лимфоаденопатией и поэтому не учитывается при дифференциальной диагностике ульцерогландулярной туляремии.</p>	

Дифференциальная диагностика для легочной туляремии	
Состояние ^{a,b}	Отличительные особенности
<p>Внебольничная бактериальная пневмония</p> <p>—Пневмония, вызванная микоплазмами (<i>Mycoplasma pneumoniae</i>)</p> <p>—Пневмония вызванная <i>Chlamydia pneumoniae</i></p> <p>—Болезнь Легионеров (<i>Legionella pneumophila</i> или другие <i>Legionella species</i>)</p> <p>—Пситтакоз (<i>Chlamydia psittaci</i>)</p> <p>—Другие бактериальные возбудители (например, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus</i>)</p>	<p>—Болезнь Легионеров и многие другие бактериальные возбудители (<i>S aureus</i>, <i>S pneumoniae</i>, <i>H influenzae</i>, <i>K pneumoniae</i>, <i>M catarrhalis</i>) обычно встречаются у лиц с сопутствующей легочной патологией, или другими заболеваниями, или у пожилых</p> <p>—Пситтакоз от воздействия птиц</p> <p>—Общность вспышек вызванных другой этиологии менее вероятно, чтобы предположить точечный источник вспышки (как будет рассмотрено с преднамеренным высвобождением <i>Francisella tularensis</i>)</p> <p>—Вспышки, вызванные <i>S pneumoniae</i> обычно институциональные</p> <p>—Общность вспышек болезни Легионеров часто связана с</p>

<p><i>pneumoniae, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis</i></p>	<p>воздействием охлаждающих башен (градирни) —Окрашивание мокроты по Граму может быть пригодно в отличие возбудителей</p>
<p>Легочная форма сибирской язвы (<i>Bacillus anthracis</i>)</p>	<p>—Расширение средостения и плевральный выпот видно на рентгенограмме или КТ грудной клетки —Не истинная пневмония; минимальное количество мокроты —Тяжелое и быстрое течение; часто молниеносное и смертельное</p>
<p>Легочная чума (<i>Yersinia pestis</i>)</p>	<p>—Обычно имеет место кровохарканье —Уплотнение часто отмечается на рентгенограмме в начале клинического течения (рентгенологические признаки пневмонии у больных туляремией как правило, не столь выражены в начале клинического течения) —Тяжелое и быстро прогрессирующее течение; часто молниеносное и смертельное</p>
<p>Ку-лихорадка (<i>Coxiella burnetii</i>)</p>	<p>—Контакт с инфицированной беременной кошкой, собакой, овцой, козой —Может быть трудно отличима от легочной туляремии</p>
<p>Туберкулез (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)</p>	<p>—Более распространен среди пожилых людей или среди лиц, которые проживают в эндемичной территории по туберкулезу (т.е., развивающиеся страны, страны бывшего Советского Союза)</p>
<p>Вирусная пневмония —Грипп —Хантавирус —РСВ —ЦМВ</p>	<p>—Грипп часто сезонный (октябрь-март в Соединенных Штатах) или в анамнезе путешествия на круизном судне или в тропики —Контакт с экскрементами (моча и фекалии) мышей с хантавирусом —РСВ обычно встречается у детей (хотя может быть причиной пневмонии у пожилых); как правило сезонный (зима/весна) —ЦМВ обычно встречается у больных с ослабленным иммунитетом</p>

Сокращения: ЦМВ, цитомегаловирус; КТ, компьютерная томография; рентгенограммы, рентген грудной клетки; РСВ, риносинцитиальный вирус.

^aДругие случаи пневмонии (например, грибковая инфекция) часто могут быть рассмотрены в зависимости от клинической картины и окружающей обстановки.

^bButler 1979, Cross 2000, Penn 2010.

Дифференциальная диагностика окулогландулярной туляремии	
Состояние ^{a,b}	Отличительные особенности
Аденовирусная инфекция (adenovirus)	—Как правило, не связана с региональной лимфаденопатией —Системные симптомы отсутствуют —Обычно геморрагический конъюнктивит
Болезнь кошачьих царапин (<i>Bartonella henselae</i>)	—Жидкие выделения, гранулематозные конъюнктивальные узелки, хемоз —Лимфатические узлы безболезненные —Может присутствовать легкая системная токсичность, но обычно менее тяжелая, чем при туляремии
Кокцидиомикоз (<i>Coccidioides immitis</i>)	—Гранулематозные конъюнктивальные узелки с небольшими участками некрозов —Лимфатические узлы могут быть болезненными и может присутствовать некоторая системная токсичность
Герпес инфекция (herpes simplex virus)	—Причина характерного дендритного кератита в дополнение к конъюнктивиту
Гнойная бактериальная инфекция	—В легких случаях не связана с региональной лимфаденопатией —Системные симптомы обычно отсутствуют
Споротрихоз (<i>Sporothrix schenckii</i>)	—Твердый шанкр в коже века, желтые конъюнктивальные узелки, подкожные узелки вдоль лимфатических сосудов

	<ul style="list-style-type: none"> —Лимфатические узлы безболезненные —Отсутствуют системные симптомы
Сифилис (<i>Treponema pallidum</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Язва конъюнктивы с плотными краями и серым основанием —Лимфатические узлы безболезненные —Системные симптомы отсутствуют
Туберкулез (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Маленькие конъюнктивальные язвы, встроенные в узелок —Лимфатические узлы безболезненные —Системные симптомы, как правило, отсутствуют
<p>^aHalperin 1985.</p> <p>^bДругие редкие причины окулогландулярного синдрома включают актиномикоз, бластомикоз, иерсириоз, листериоз, эпидемический паротит, венерическая лимфогранулема и мягкий шанкр.</p>	

Дифференциальная диагностика для орофарингиальной туляремии	
Состояние ^a	Отличительные особенности
Стрептококковый фарингит (<i>Streptococcus pyogenes</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —Реагирует на терапию пенициллином
Инфекционный мононуклеоз (Epstein-Barr virus)	<ul style="list-style-type: none"> —Наиболее распространен в молодом возрасте —Обычно имеет место спленомегалия
Аденовирусная инфекция (adenovirus)	<ul style="list-style-type: none"> —Встречается в основном у детей и молодых взрослых —Часто связан с ринореей
Дифтерия (<i>Corynebacterium diphtheriae</i>)	<ul style="list-style-type: none"> —В первую очередь встречается у не иммунных детей до 15 летнего возраста —Удаление пленок на глотке часто вызывает подслизистое кровотечение (в отличии от туляремии)
<p>^aCross 2000, Penn 2010, Tyson 1976.</p>	

Дифференциальная диагностика для тифоидной туляремии	
Состояние	Отличительные особенности
Тифоидная туляремия без сепсиса ^a	
Бруцеллез (<i>Brucella abortus</i> и другие <i>Brucella species</i>)	—В анамнезе обычно контакт с тканями, кровью, недоношенных плодов инфицированных животных (крупный рогатый скот, свиньи, козы, овцы) —Профессиональное заболевание
Рассеянная микобактериальная или грибковая инфекция	—Обычно имеется заболевание, лежащее в основе
Эндокардит	—Часто присутствуют характерные признаки эндокардита (например, шум в сердце, эмболические явления) —Возможно наличие факторов риска (основные сердечные аномалии, протезирование клапанов, употребление инъекционных наркотиков)
Лептоспироз (<i>Leptospira interrogans</i>)	—В анамнезе контакт с инфицированными животными, водой или почвой загрязненной мочой инфицированных животных —Характерные особенности (в дополнение к острому началу лихорадочного заболевания) включают конъюнктивальный румянец, тяжелую миалгию и претибиальную пятнисто-папулезную сыпь
Лихорадка Понтиак (<i>Legionella pneumophila</i>)	—Часто легкое клиническое течение; не требуется антибактериальная терапия
Малярия (<i>Plasmodium species</i>)	—В анамнезе путешествие в эндемичные по малярии районы —Циклическая лихорадка (каждые 48 часов для <i>P vivax</i> или <i>P ovale</i> ; каждые 72 часа для <i>P malariae</i>) или непрерывная лихорадка с прерывными пиками (наиболее часто для <i>P falciparum</i>)

	—При микроскопическом просмотре толстых или тонких мазков могут быть обнаружены паразиты
Ку-лихорадка (<i>Coxiella burnetii</i>)	— Контакт с инфицированной беременной кошкой, собакой, овцой, козой
Брюшной тиф (<i>Salmonella typhi</i>)	—Симптомы энтероколита и абдоминальные боли могут быть более заметными при брюшном тифе чем при тифоидной туляремией —Может присутствовать кровавая диарея (как правило, не обнаружили при туляремии)
Тифоидная туляремия с сепсисом	
Менингококцемия (<i>Neisseria meningitidis</i>)	—Быстрое прогрессирование до шока и часто смертельные случаи
Септическая чума (<i>Yersinia pestis</i>)	—Часто вторична от бубонной чумы (характерны настоящие бубоны в паховой, подмышечной и шейной области) —Молниеносная, часто смертельные случаи
Септицемия, вызванная другими Грам-отрицательными бактериями	—Обычно присутствует лежащее в основе заболевание —Молниеносное течение
Стафилококковый или стрептококковый токсический шок (<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes</i>)	—Стрептококковый токсический шок может быть связан с некротическим фасцитом —Стафилококковый токсический шок часто связан с характерными эпидемиологическими чертами (например, тампоны используемые женщинами во время менструации, предшествующие травмы)
Сокращения: СТШ, синдром токсического шока. ^a Cross 2000, Penn 2010.	

7. Специфическая лабораторная диагностика

Диагноз туляремии традиционно основывается на сопоставлении результатов аллергического и серологических исследований, с окончательным диагностическим критерием четырехкратным или большим увеличением титров антител между сыворотками острой фазы и фазы выздоровления. Как с другими инфекциями, имеются недостатки серологической диагностики туляремии, в том числе трудность в получении образцов из острого периода и периода выздоровления (особенно с неспецифической клинической картиной), перекрестная реактивность с другими бактериями, притупление серологического ответа антибактериальной терапией и долгосрочное сохранение уровня антител ([Hepburn 2007](#)).

Для серологической диагностики применяют обычно реакцию агглютинации (РА) или реакцию пассивной гемагглютинации (РПГА). Другие серологические методы, например, ИФА, применяют в сомнительных случаях и для подтверждения достоверности результатов, достигнутых другими методами (РА и РПГА). Выделение возбудителя от больного, как было указано выше, не всегда эффективно и доступно только специально оснащенным лабораториям, имеющим разрешение на работу с возбудителем туляремии (II группа патогенности микроорганизмов).

Выделение возбудителя производят из клинических образцов: кровь, язвенное отделяемое, плевральная жидкость, мокрота, соскобы с роговицы, желудочные смывы.

7.1. Серологические методы

1.1. Реакция агглютинации.

Реакция агглютинации служит для установления диагноза у больного или переболевшего (ретроспективный диагноз) и может быть использована при изучении иммунологического состояния привитых против туляремии. Обнаружение агглютининов у больного туляремией обычно отмечается через 10-15 дней, при этом агглютинационный титр сыворотки в этот период составляет 1:50-1:100, но далее быстро нарастает и на 4 - 6 неделе болезни

достигает 1:400-1:800, реже 1:1600 и выше. По достижении максимальных показателей агглютинационный титр сыворотки затем медленно снижается и через 6-12 месяцев составляет 1:100-1:400 позднее падает до 1:10-1:50 и на этом уровне может удерживаться в течение многих лет.

1.1.1. Реакция макроагглютинации (РА).

При серологической диагностике туляремии у человека диагностическим считается титр 1:100 и выше, однако обязательно должно быть прослежено его нарастание. При отрицательной или сомнительной реакции, а также при положительной реакции в низких разведениях сыворотки у подозрительных на туляремию больных рекомендуют повторить исследование сыворотки через 7-10 дней. Нарастание титра сыворотки в 2-4 и выше раза свидетельствует о свежем случае туляремии и подтверждении диагноза.

1.1.2. Реакция микроагглютинации (РМА).

Титры реакции микроагглютинации, как правило, совпадают или на одно разведение ниже титров РА, выполненной макрометодом.

1.2. Реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Реакция пассивной гемагглютинации является чувствительным методом серологической диагностики и используется как для ранней, так и ретроспективной диагностики, а также для определения иммунологического состояния привитых. У больных туляремией антитела обычно обнаруживаются в конце 1-ой или на 2-ой неделе заболевания, через 1-1,5 месяца титры РПГА достигают максимальных показателей (1:10000- 1:20000, реже выше), после чего снижаются и на уровне 1:100-1:200 сохраняются длительное время. У привитых антитела также обнаруживаются постоянно, однако в более низких титрах, не превышающих 1:2000-1:5000 через 1-1,5 месяца после вакцинации, сохраняются в течение нескольких лет на низком уровне 1:20-1:80 так же как и в случае РА, необходимо проследить за его нарастанием.

Специфичность положительного результата, полученного в РПГА, может быть проверена с помощью трехкомпонентной реакции – реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА). Эту реакцию ставят для подтверждения специфичности положительного результата РПГА, когда он вызывает сомнение или представляет особый эпидемиологический интерес. Механизм реакции заключается в специфическом торможении гемагглютинации при добавлении к испытуемой сыворотке взвеси убитых туляремиальных бактерий. Если в испытуемой сыворотке содержатся специфические туляремиальные антитела, они нейтрализуются добавленным антигеном и в первом ряду лунок гемагглютинации не произойдет, или, при высоком титре сыворотки, гемагглютинация будет отмечаться в меньшем (на 2-4) количестве лунок, чем в ряду с РПГА. В этом случае специфичность результатов подтверждена. Если же гемагглютинация будет отмечена в обоих рядах, т.е. результаты РТПГА и РПГА совпадут, то это свидетельствует об отсутствии в испытуемой сыворотке туляремиальных антител. В таком случае первичный результат РПГА признается неспецифическим.

1.3. Иммуноферментный анализ на твердом носителе (ИФА).

Метод используют для диагностики туляремии у больных и переболевших людей, определения иммунитета у вакцинированных против туляремии. У больных туляремией специфические антитела обнаруживаются в ИФА между 6-10 днями, достигают максимальных показателей к 4-7 неделям, затем уровень их снижается, но они продолжают длительно (более 10 лет) выявляться после переболевания. ИФА обеспечивает более раннюю (в сравнении с РА и РПГА) и эффективную иммунологическую диагностику. Титры антител у больных и вакцинированных колеблются в значительных пределах от 1:400 (диагностический титр) до 1:40000 и выше и, как правило, в 10-20 раз превышают таковые в РА и РПГА.

1.4. Применение непрямого иммунофлуоресцентного метода для обнаружения туляремиальных антител.

При исследовании сыворотки больного с подозрением на туляремию диагностическим считается титр не менее 1:40.

7.2. Бактериологические методы

Бактериологические 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. Кроме того, выделение возбудителя наиболее вероятно в течение первых 2-3-х недель от начала заболевания и реже в более поздние сроки.

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 II группы патогенности.

2.1. Посев на питательные среды.

Использование бактериологического метода при диагностике туляремии возможно, но, по сравнению с биологическим методом, малоэффективно, так как в организме больного туляремийные бактерии содержатся в малом количестве.

Патологический материал от больных может быть исследован методом посева лишь в первые 2-3 недели от начала заболевания. Для этого используют специальные среды, применяемые для культивирования туляремийного микроба. Наиболее чувствительными и доступными являются свернутая желточная среда, желточно-агаровая среда, различные варианты агаровых сред, содержащих цистин, глюкозу, кровь, другие факторы роста, а также специальные среды для культивирования туляремийного микроба.

2.2. Биологическая проба.

Биологическая проба является самым чувствительным способом обнаружения туляремийных бактерий в любом исследуемом материале, в том числе и при исследовании материала от больных людей.

Однако даже биологический метод не всегда надежен, так как не в любом образце материала, взятом от больного, имеются жизнеспособные 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. В редких случаях удается выделить возбудитель из крови, но обычно не позднее первой декады болезни.

2.3. Реакция иммунофлуоресценции (РИФ), прямой и непрямой метод для определения специфического антигена.

При исследовании патологического материала от больных может быть эффективен метод прямой иммунофлуоресценции, позволяющий выявлять как живые, так и нежизнеспособные бактерии по свечению в них специфического антигена.

В качестве объектов, подвергающихся исследованию в РИФ, могут быть мазки, приготовленные из патологического материала больного: содержимого кожного аффекта, пунктата бубона, отделяемого слизистой глаза, смывы с зева, миндалин и др.

7.3. Аллергические методы

В патогенезе туляремийной инфекции значительную роль играет развитие гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), выявление которой может служить методом аллергической диагностики туляремии. Метод основан на особенностях организма человека, заболевшего или переболевшего туляремией, отвечать местной аллергической реакцией, в виде гиперемии и инфильтрата, на введение туляремийного антигена (тулярина). У больных туляремией людей кожная аллергическая реакция становится положительной обычно с 3-5-х суток болезни, реже - в более поздние сроки, и сохраня-

ется многие годы, благодаря чему аллергический метод служит для ранней или ретроспективной диагностики, являясь при этом строго специфичным. У привитых живой вакциной также возникает аллергическая реактивность, но она развивается медленнее (через 10-15 дней после вакцинации). Аллергический ответ у вакцинированных сохраняется 5-6 лет, иногда дольше, и может служить методом определения сохранности поствакцинального иммунитета. Кожную аллергическую реакцию выполняют как накожно, так и внутрикожно с соответствующим тулярином.

3.1. Внутрикожная проба с тулярином.

Для внутрикожной пробы применяют внутрикожный тулярин в количестве 0,1 мл, который вводят строго внутрь кожи левого предплечья (на границе верхней и средней трети). Учет реакции производят через 24-48 часов. При положительной реакции на месте введения тулярина уже через 6-10 часов обнаруживаются гиперемия и инфильтрат. Реакцию считают положительной при наличии инфильтрата и гиперемии диаметром не менее 0,5 см.

Изменения кожи в виде гиперемии без инфильтрата, исчезающие через 48 часов, расценивают как отрицательный результат. В сомнительных и подозрительных случаях возможна повторная постановка реакции, так как отрицательный результат мог быть обусловлен ранним сроком от начала заболевания. Так, аллергическая реакция может запаздывать при тяжелых формах инфекции. Запаздывание реакции может также иметь место при раннем применении антибиотиков для лечения больного. В ряде случаев аллергическая реакция сопровождается образованием пустулы или кратковременным лимфангоитом с незначительным увеличением регионарных лимфатических узлов и повышением температуры тела на 1-1,5°C в течение 1-2 дней. Известны редкие случаи образования некроза на месте инъекции тулярина. В этой связи для диагностики туляремии предпочтительнее использовать аллергические методы *in vitro* или серологические методы.

3.2. Накожная проба с тулярином.

Для накожной пробы применяют накожный тулярин. Препарат предназначен в первую очередь для определения иммунитета у привитых против туляремии или для анамнестического обследования. Одну каплю тулярина глазной пипеткой наносят на обработанную спиртом и эфиром кожу наружной поверхности левого плеча в его средней трети. Через каплю стерильным скарификатором делают две параллельные насечки длиной 8-10 мм, соблюдая расстояние между насечками 5 мм, до появления росинки крови. Затем тулярин тщательно втирают в насечки плоской стороной скарификатора в течение 1 мин. Учет реакции производят через 48-72 часа. Положительная реакция выражается отечностью кожи вокруг насечек и краснотой. Реакцию считают положительной при величине реагирующего участка кожи не менее 0,5 см и наличии вдоль насечек ясного покраснения и небольшой отечности (валик). При правильной технике постановки накожная туляриновая проба по чувствительности не уступает внутрикожной, но в отличие от последней не сопровождается повышенными местными или общими реакциями

3.3. Реакция лейкоцитолита (РЛ).

Основывается на выявлении и оценки гиперчувствительности методом *in vitro* с помощью альтерации лейкоцитов - реакции лейкоцитолита (Суханов с соавторами). РЛ основана на учете разрушения лейкоцитов сенсibilизированного организма под влиянием специфического аллергена (антигена), регистрируемого методом *in vitro*. Реакция лизиса лейкоцитов становится положительной уже в первые дни после вакцинации или заболевания (3-4 день), удерживается в течение многих лет (у переболевших - до 40 лет). РЛ обладает строгой специфичностью, дает возможность количественного учета степени сенсibilизации организма, позволяет получить ответ через несколько часов после взятия крови, осуществляется *in vitro*, т.е. без введения в организм специфического аллергена.

7.4. Полимеразно - цепная реакция (ПЦР).

В качестве дополнительного метода диагностики туляремии у человека может быть рекомендовано ПЦР, с помощью которой можно обнаружить специфическую ДНК в различных биологических субстратах, положительна в начальном лихорадочном периоде заболевания, поэтому ее считают ценным методом ранней диагностики туляремии.

8. Применение в качестве биологического оружия

Туляремия в 1994 году была удалена из перечня «Национальных заболеваний, подлежащие регистрации», но в 2000 году была восстановлена, в связи с опасностью использования туляремии в качестве биологического оружия ([CDC 2002: Summary of Notifiable Diseases—United States, 2000](#)).

F tularensis относится к биотеррористическим возбудителям категории А ([CDC: Bioterrorism agents/diseases](#)).

Использование *F tularensis* в качестве потенциального биологического оружия подтверждается следующей информацией ([CDC: Key facts about tularemia](#), [Christopher 1997](#), [Dennis 2001](#)):

- *F tularensis* весьма заразна, широко встречается в природе, и может быть выделена и накоплена в большом количестве в лабораторных условиях.
- Во время Второй Мировой войны японцами проводилось изучение *F tularensis* в качестве биологического оружия.
- В течение 1950-х и 1960-х годов, Соединенные Штаты разработали средства доставки аэрозоля *F tularensis*. Накопление боеприпасов Соединенными Штатами производилось до 1973 года, затем они были уничтожены.
- В бывшем Советском Союзе также создавались боеприпасы *F tularensis*; Советская программа включала разработку антибиотико- и вакцинорезистентных штаммов.
- По расчетам ВОЗ 1969 года, распыление 50 кг аэрозоля вирулентных штаммов *F tularensis* над 5 миллионным городом способно вызвать заболевание у 250.000, в том числе летальные исходы у 19.000 человек.

Инфицированный аэрозоль является наиболее вероятной формой применения биологического оружия, содержащего *F tularensis*, с последующими клиническими проявлениями:

- В большинстве случаев у пациентов возможно развитие первичной легочной туляремии, а в некоторых - неспецифического лихорадочного заболевания различной степени тяжести (т.е. тифоидной туляремии).
- Так же при ингаляции возбудителя туляремии возможно развитие орофарингеальной формы заболевания.
- В результате контаминации глаз может возникнуть окулогландулярная туляремия.
- При экспозиции инфицированного аэрозоля с поврежденной кожей вероятна glandулярная или ульцерогландулярная форма инфекции.

Предполагаемые особенности вспышек туляремии в результате применения биологического оружия:

- Корреляция инкубационного периода с вирулентностью штамма возбудителя. При биотеррористической атаке, скорее всего, будет использоваться высоковирулентный штамм с относительно коротким инкубационным периодом. Болезнь будет развиваться в среднем через 3 - 5 дней (от 7 часов до 14 дней) после первоначального контакта ([Eliasson 2007](#)).
- Вероятное возникновение вспышки туляремии в городской, а не в сельской местности (где больше распространена туляремия естественного происхождения).
- Отсутствие факторов риска заражения туляремией в естественной среде (например, полевые и сельскохозяйственные работы, недавние развлекательные мероприятия на открытом воздухе, контакт с тканями потенциально зараженных животных).

В случае биотеррористической атаки тревогу вызывает использование штаммов *F tularensis* с повышенной вирулентностью или антимикробной резистентностью; поэтому, прошлый опыт не может быть полезным предиктором тяжести заболевания при таких обстоятельствах.

О случаи туляремии следует немедленно сообщать органам здравоохранения, в соответствии с правилами отчетности в пределах каждого государства или местной юрисдикции. В дополнение к традиционным отчетам об инфекционных заболеваниях, вызванных специфическими патогенами, существует большое количество систем контроля для определения факторов, влияющих на человека при биотеррористической атаке ([Kmam 2012](#)). Например, используется контроль синдромов на основе мониторинга основных клинических закономерностей у пациентов, обращающихся в поликлиники или отделения скорой помощи. Другие системы электронного контроля отслеживают информацию из нетрадиционных источников, таких как статистика пропуска школьных занятий, звонки в службу экстренной помощи, или продажи лекарств, отпускаемых без рецепта. В некоторых областях эти системы допол-

няются мониторингом воздуха для забора биологических агентов через программу BioWatch или с помощью других военных систем ([Kmam 2012](#)) .

Некоторые животные могут служить индикаторами определенных биотеррористических агентов, включая *Bacillus anthracis* и *Yersinia pestis*. В то время как животные редко используются в качестве индикатора раннего обнаружения *F tularensis*, в одной статье сообщается, что некоторые животные (такие как степные собачки, другие грызуны, еноты, скунсы и кошки) могут служить маркерами риска биотеррористического случая туляремии, или могут распространять, или поддерживать эпидемию ([Rabinowitz 2006](#)).

9. Выявление, регистрация, учет и статистическое наблюдение случаев заболевания людей туляремией

Общие положения

Выявление больных туляремией осуществляют специалисты лечебно-профилактических организаций, независимо от их организационно-правовой формы и формы собственности при оказании всех видов медицинской помощи на основании клинических, эпидемиологических и лабораторных данных.

Определение случаев туляремии в практическом здравоохранении

Клиническое описание

Болезнь характеризуется несколькими различными формами, в том числе:

- Гландулярная форма (региональная лимфаденопатия без каких-либо язв)
- Ульцерогландулярная форма (кожные язвы с региональной лимфаденопатией)
- Легочная форма (первичное плеврорегочное заболевание)
- Окулогландулярная форма (конъюнктивит с преаурикулярной лимфаденопатией)
- Орофарингеальная форма (стоматит, фарингит или тонзиллит с шейной лимфаденопатией)
- Кишечная (кишечная боль, рвота и диарея)
- Тифоидная форма (лихорадочное заболевание, без ранних признаков локализации и симптомов)

Клинический диагноз туляремии подтверждается доказательствами в анамнезе укуса клеща или оленьей мухи, контакта с тканями млекопитающих хозяев *F tularensis*, или контакта с потенциально зараженной водой.

Лабораторные критерии диагноза

Вероятные (предполагаемые):

- Высокий титр сывороточных антител к антигену *F tularensis* (без четырехкратного или большего нарастания) у больного, без вакцинации против туляремии в анамнезе **или**
- Обнаружение *F tularensis* в клиническом образце флуоресцентным анализом

Подтверждающие:

- Выделение *F tularensis* в клиническом образце **или**
- Четырехкратное или большее нарастание титра сывороточных антител к антигену *F tularensis*

Определение случая туляремии

Вероятный: Клинический случай в сочетании с лабораторными результатами, указывающими на предполагаемое заражение

Подтвержденный: Клинический случай в сочетании с подтверждающими лабораторными результатами исследования.

При выявлении лиц, подозрительных на заболевание туляремией, медицинские работники проводят сбор эпидемиологического анамнеза и незамедлительно информируют о случаях регистрации заболевания органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор и ветеринарный надзор.

К группам профессионального риска заболевания туляремией относятся:

- Лабораторные работы
- Ветеринарная практика
- Сельское хозяйство
- Ландшафтный дизайн
- Работа с овцами
- Охота и улавливание
- Обработка мяса

Сбор эпидемиологического анамнеза, должен быть детальным и исчерпывающим. Особое внимание должно быть уделено выяснению наличия вакцинации против туляремии в прошлом и ее сроков, данным о переболевании этой инфекцией ранее, выяснение профессиональной занятости и ряду других факторов, которые необходимы для того, чтобы в каждом отдельном случае подтвердить или исключить диагноз туляремии. Последнее необходимо для определения тактики лечения, а также проведения профилактических мероприятий. В случаях туляремии с наружно выраженными клиническими проявлениями: ульцерогландулярная, glandулярная, офтальмическая, тонзиллогландулярная формы и учетом эпидемиологических данных, диагноз туляремии не должен вызывать затруднений. Что касается легочной и абдоминальной форм туляремии, то здесь существенная роль

принадлежит анамнестическим данным и результатам лабораторного анализа.

Все случаи, подозрительные на заболевание туляремией подлежат лабораторному обследованию.

Порядок регистрации случая заболевания туляремией

О каждом случае заболевания туляремии, подозрения на это заболевание врачи всех специальностей, средние медицинские работники лечебно-профилактических, детских, подростковых и оздоровительных организаций, независимо от организационно-правовой формы и формы собственности, а также медицинские работники, занимающиеся частной медицинской деятельностью, в течение 12 часов посылают экстренное извещение по установленной форме в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор (по месту выявления больного).

Лечебно-профилактическая организация, изменившая или уточнившая диагноз, в течение 12 часов подает новое экстренное извещение в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту выявления заболевания, указав первоначальный диагноз, измененный (уточненный) диагноз, дату установления уточненного диагноза и результаты лабораторного исследования.

При получении экстренных извещений об измененном (уточненном) диагнозе органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор ставят в известность об этом лечебно-профилактические организации по месту выявления больного, приславшие первоначальное экстренное извещение.

Полноту, достоверность и своевременность учета заболеваний туляремией а также оперативное и полное сообщение о них в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор обеспечивают руководители лечебно-профилактических организаций.

В случае подозрения на профессиональное заболевание туляремией медицинский работник лечебно-профилактической организации, в которой

впервые заподозрен профессиональный характер данного заболевания, заполняет экстренное извещение по установленной форме и не позднее 12 часов с момента обращения больного направляет это извещение в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор.

Каждый случай профессионального заболевания туляремией подлежит специальному расследованию специалистом органа, уполномоченного осуществлять государственный санитарно-эпидемиологический надзор, в течение 24 часов с момента получения экстренного извещения. По результатам специального расследования в 4-х экземплярах составляется акт расследования профессионального заболевания (отравления) установленной формы, в котором, помимо анкетных данных заболевшего, указываются обстоятельства, причины и санитарно-эпидемиологические нарушения, повлекшие профессиональное заболевание туляремией.

Информацию о групповых случаях регистрации заболевания туляремией, связанных с общим источником заражения, органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор направляют в вышестоящую организацию, органы исполнительной и муниципальной власти, органы Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору.

10. Лечение

Лечение больных туляремией является сложным и включает комплекс организационных мероприятий лечебно-диагностического процесса на различных уровнях оказания специализированной помощи. Необходима ранняя диагностика туляремии и стандартизация лечебно-диагностических мероприятий при поступлении больных в специализированные отделения. Проводится комплексное лабораторно-инструментальное обследование больных и установление индивидуального диагноза, отражающего период болезни, тяжесть состояния пациента и ведущий клинико-патогенетический синдром.

Больные туляремией, как правило, подлежат госпитализации. Госпитализация больных в зависимости от тяжести состояния должна осуществляться в

инфекционные отделения или в палаты (отделения) интенсивной терапии. Однако, учитывая отсутствие контагиозности, т.е. опасности заражения здоровых людей от больного человека, при необходимости больной может быть госпитализирован в терапевтическое или другое отделение.

Лечение туляремии включает как неспецифическую, так и специфическую терапию. Успех лечения в значительной мере зависит от специфической терапии и сроков ее начала. Лечение должно быть сугубо индивидуальным, патогенетически обоснованным, этиотропным и комплексным, включая и симптоматическую терапию. В каждом отдельном случае необходимо учитывать особенности той или иной клинической формы, фазы, тяжести заболевания, возраста больного, наличие сопутствующих заболеваний и др. В настоящее время имеется ряд антибиотиков, весьма эффективных для лечения туляремии, в частности, препаратов группы аминогликозидов.

Комплексная терапия включает постельный режим в течение всего лихорадочного периода, полноценное и сбалансированное питание. Большое значение имеет уход. Медицинский персонал должен следить за соблюдением санитарно-гигиенических правил и проведением текущей дезинфекцией с использованием 5% раствора фенола, раствора сулемы (1:1000) и других дезинфицирующих средств.

10.1. Этиотропная терапия

В настоящее время имеется ряд антибиотиков, весьма эффективных для лечения туляремии, в частности, препаратов группы аминогликозидов. Было показано что стрептомицин и гентамицин эффективны и считаются препаратами первой линией терапии (AAP 2006, [Enderlin 1994](#), [Evans 1985](#), [Hassoun 2006](#), [Mason 1980](#)). Определение чувствительности поддерживает их использование в качестве первой линии терапии для всех четырех подвидов *F tularensis* а также для *F philomiragia* и *F hispaniensis* ([Georgi 2012](#)).

Исследования все больше и больше поддерживают использование фторхинолонов для лечения туляремии, но клинический опыт и данные *in vitro* относительно их эффективности ограничены.^[5]

Тетрациклин и хлорамфениколы могут быть использованы для лечения туляремии; однако, так как эти препараты бактериостатические, рецидивы происходят более часто, чем при использовании аминогликозидов ([Evans 1985](#), [Overholt 1961](#)).

Цефалоспорины III поколения, рифампицин являются препаратами второго ряда, и назначаются в возрастных дозах.

Рекомендации для лечения туляремии	
Категории больных	Рекомендованная терапия^{a,b}
Взрослые: предпочтительные варианты	Стрептомицин: 1 г м/м 2 раза в день, в течение 10 дней ^{c,d,e} <i>или</i> Гентамицин: 5 мг/кг в/м или в/в 1 раз в день, в течение 10 дней ^{c,e}
Взрослые: альтернативные варианты	Доксициклин: 100 мг в/в 2 раза в день, в течение 14 - 21 дня ^c <i>или</i> Хлорамфеникол: 15 мг/кг в/в 4 раза в день, в течение 14 – 21 дня ^f <i>или</i> Ципрофлоксацин: 400 мг в/в 2 раза в день, в течение 10 дней ^c
Дети: предпочтительный варианты	Стрептомицин: 15 мг/кг в/м 2 раза в день (максимальная суточная доза 2 г) в течение 10 дней ^c <i>или</i> Гентамицин: 2,5 мг/кг в/м или в/в 3 раза в день, в течение 10 дней ^c

<p>Дети: альтернативные варианты</p>	<p>Доксициклин: >45 кг: так же, как и взрослые <45 кг: 2,2 мг/кг в/в 2 раза в день, в течение 14 – 21 дня <i>или</i> Ципрофлоксацин: 15 мг/кг в/в 2 раза в день, в течение 10 дней (максимальная суточная доза, 1 г) <i>или</i> Хлорамфеникол: 15 мг/кг в/в 4 раза в день, в течение 14 – 21 дня (максимальная суточная доза, 4 г)^f</p>
<p><i>Сокращения:</i> в/м, внутримышечно; в/в, внутривенно.</p> <p>^aВ условиях массового числа жертв, в котором система оказания медицинской помощи не в состоянии удовлетворить спрос на уход за больными, пероральные антибиотики возможно, потребуется заменить антибиотиками для в/в введения для лечения больных с туляремией. В такой ситуации, рекомендации, содержащиеся в таблице ниже на постконтактную профилактику, должны быть соблюдены для лечения.</p> <p>^cПриемлемы для беременных женщин.</p> <p>^dСтрептомицин не приемлем, как и гентамицин для использования у беременных женщин так как дети подвергаются необратимой глухоте в утробе матери, сообщалось при использовании стрептомицина.</p> <p>^eАминогликозиды должны быть урегулированы в соответствии с функцией почек.</p> <p>^fКонцентрация должна поддерживаться между 5 и 20 мкг/мл; концентрация >25 мкг/мл может вызвать обратимое подавление костного мозга.</p> <p><i>Adapted from Dennis 2001.</i></p>	

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.

Улучшение состояния больного, снижение температуры тела, уменьшение размеров лимфоузлов наступает, как правило, в первые дни специфического лечения, особенно если оно начато в ранние сроки от начала заболевания.

10.2. Симптоматическая и патогенетическая терапия

Наряду со специфическим лечением при необходимости следует применять симптоматическую терапию, в частности, сердечные средства и др. При поражении глаз (глазобубонная форма) их необходимо 2 – 3 раза в день промывать и закапывать 20 – 30% раствором сульфацила натрия; при ангине назначают полоскание нитрофураном, слабым раствором перманганата калия. Может быть назначено применение аскорбиновой кислоты в дозе 0,5 г 2 – 3 раза в день, питье в виде соков, чая с молоком, чая с лимоном.

Патогенетическая терапия определяется наличием ведущего в текущий момент симптомокомплекса и может значительно отличаться в зависимости от периода болезни и тяжести патологического процесса.

При наличии кожных язв и бубонов (до возникновения нагноения) рекомендуются местные компрессы, мазевые повязки, тепловые процедуры, прогревания соллюксом, синим светом, кварцем, лазерное облучение, диатермия.

При нагноении бубона, возникновении флюктуации необходимо хирургическое вмешательство: вскрытие лимфатического узла широким разрезом, опорожнение его от гноя и некротических масс и дренирование. Вскрывать везикулу или пустулу на месте укуса насекомого не следует.

Больного можно выписать из стационара в течение недели при нормальной температуре, удовлетворительном состоянии, рубцевании кожных язв, уменьшении подвижных и безболезненных лимфатических узлов до размера боба или косточки сливы. Склерозирование бубона не считают противопоказанием к выписке. Больных, перенесших абдоминальную форму, выписывают при стабильно нормальной температуре в течение недели и более, нормальной функции ЖКТ. Выписку пациентов, переболевших окулоглангулярной формой, осуществляют после консультации офтальмолога. Выписывая больного после легочной формы туляремии, необходимо провести контрольную рентгеноскопию или рентгенографию грудной клетки.

10.3 Постконтактная профилактика

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

С участием волонтеров продемонстрировано, что антибиотики для постконтактной профилактики с использованием тетрациклина могут предотвратить возникновение болезни среди незащищенных лиц, если они назначались в течение 24 часов после заражения ([Sawyer 1966](#)).

Рабочей группой по гражданской биозащите США были даны следующие рекомендации для постконтактной профилактики ингаляционной туляремии в случае биотеррористических атак ([Dennis 2001](#)):

- Если применение *F tularensis* в качестве биологического оружия установлено до появления первых клинических случаев (т.е. во время инкубационного периода), лица, подверженные заражению должны начать профилактический прием пероральных антибиотиков (доксциклина или ципрофлоксацина) в течение 14 дней, в соответствии со схемой, изложенной в таблице ниже.
- Если применение возбудителя не установлено, то только после появления первых клинических случаев потенциально подвергшимся заражению лицам проводят почасовую термометрию. Любой человек, у которого развивается лихорадка или гриппоподобное заболевание должны быть расценены как подозрительный на заболевание туляремией и ему назначается соответствующая антибактериальная терапия для лечения туляремии (любые парентеральные антибиотики [рекомендованные в условиях несчастного случая] или оральные [в условиях с большим количеством пострадавших]).

Принятие решения о назначении постконтактной профилактики, возможно, будет трудным в ситуации подозрительной на биотеррористическую атаку. Если население подверглось атаке, основное внимание должно быть уделено обеспечению постконтактной профилактики.

Рекомендации по постконтактной профилактики антибиотиками во время вспышки туляремии после биотеррористического случая^a

Категории пациентов	Рекомендации по терапии ^b
Взрослые (включая беременных женщин)	Доксициклин: 100 мг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней ^c <i>или</i> Ципрофлоксацин: 500 мг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней ^c
Дети	Доксициклин: >45 кг: так же как и взрослые <45 кг: 2,2 мг/кг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней <i>или</i> Ципрофлоксацин: 15 мг/кг перорально, 2 раза в день, в течение 14 дней (максимальная суточная доза, 1 г)

Abbreviation: PO, orally.

^aВ условиях массовых несчастных случаев при котором система оказания медицинской помощи не может удовлетворить потребности в уходе за больными, пероральные антибиотики возможно, потребуются заменить на внутривенные антибиотики для лечения больных с туляремией. В такой ситуации, рекомендации в этой таблице должны быть соблюдены как для лечения, так и для профилактики.

^bРекомендации были достигнуты на основе консенсуса Рабочей группы по гражданской биозащите США.

^cХотя при использовании доксициклина может наблюдаться эмбриональная токсичность, рабочая группа рекомендовала доксициклин или ципрофлоксацин для постконтактной профилактики у беременных женщин или для лечения инфекции у беременных женщин в обстановке с большим количеством пострадавших. *Adapted from [Dennis 2001](#).*

11. 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 тифоидной 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.

12.Диспансеризация

По поводу проведения диспансерного наблюдения единого мнения нет. В действующем приказе МЗ РФ № 125 от 14.04.99 необходимость диспансеризации не обговорена, но в связи с возможностью поздних рецидивов ряд авторов рекомендует устанавливать диспансерное наблюдение за переболевшими на 1,5 – 2 года.

13. Профилактика

13.1 Специфическая профилактика

Основу профилактики туляремии составляют вакцинация угрожаемых контингентов населения высокоэффективной живой противотуляремийно вакциной, а также профилактические мероприятия, квалифицируемые как средства и методы неспецифической профилактики.

1. Планирование и организация прививок против туляремии

Вакцинацию против туляремии проводят населению, проживающему на энзоотических по туляремии территориях, а также контингентам, подвергшимся риску заражения этой инфекцией. Планирование и подбор контингентов, подлежащих вакцинации против туляремии, осуществляют центры госсанэпиднадзора с учетом степени эпизоотической активности природных очагов, а также экономических и хозяйственных связей с сопредельными территориями.

Вакцинацию (и ревакцинацию) против туляремии проводят с применением живой туляремийной вакцины в строгом соответствии с действующей инструкцией по ее применению в любое время года, учитывая календарь других прививок. Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых против туляремии и бруцеллеза, туляремии и чумы на разных участках наружной поверхности трети плеча. Интервал между вакцинацией против туляремии и другими прививками должен быть не менее одного месяца, а в отношении детских контингентов - не менее двух месяцев. Различают плановую и внеплановую (по эпидпоказаниям) вакцинацию против туляремии.

1.1. Плановая вакцинация

Плановыми прививками охватывают население, проживающее (или работающее) на территории с наличием активных природных очагов лугополевого, степного, пойменно-болотного (и его вариантов), предгорно-ручьевого типов при 100%-ном охвате прививками лиц, за исключением детей до 7 лет и лиц, имеющих противопоказания к прививкам.

1.1.1. В очагах луго-полевого типа не прививают детей в возрасте до 14 лет, а также лиц, не занимающихся сельскохозяйственными работами и не имеющих скота в личном пользовании.

1.1.2. В природных очагах тундрового, лесного типов, а также в пойменно-болотных очагах при отсутствии водяной полевки (где основным источником инфекции является ондатра) вакцинацию проводят только лицам с профессиональным риском инфицирования: охотники, рыболовы (и члены их семей), пастухи, полеводы, мелиораторы, оленеводы, а также лицам, направляемым на временную работу: геологи, строители и т.п.

1.1.3. На территориях с малоактивными природными очагами туляремии, а также в городах, прилегающих к природным очагам, вакцинируют только группы риска, а именно: - работников зерно- и овощехранилищ, сахарных заводов, элеваторов, мельниц, мясокомбинатов, комбикормовых заводов, спиртозаводов, предприятий по переработке сельскохозяйственных продуктов и сырья животноводческих и птицеводческих ферм, работающих с зерном, фуражом, сахарной свеклой и др., а также скотом, поступающим на переработку из энзоотичных по туляремии степных и луго-полевых очагов; - лиц, принимающих и обрабатывающих шкурки промысловых зверьков, поступающих из энзоотичных по туляремии территорий.

1.1.4. Вакцинации подлежит персонал отделов особо опасных инфекций центров госсанэпиднадзора, противочумных и научно-исследовательских учреждений, лабораторий и эпидотрядов, работающих с возбудителем туляремии или осуществляющих сбор и исследование мелких млекопитающих, членистоногих, объектов внешней среды из энзоотичных по туляремии территорий, а также подразделений различных служб, проводящих дератизационные и дезинсекционные мероприятия.

Ревакцинацию проводят через 5 лет контингентам, подлежащим плановой вакцинации.

Принимая во внимание стойкость природных очагов туляремии и их длительное существование, отмена плановых прививок допускается только на

основании представленных центрами госсанэпиднадзора материалов, свидетельствующих об отсутствии циркуляции возбудителя в биоценозе, в том числе в связи с влиянием хозяйственной деятельности человека (полная осушка болот и водоемов на больших площадях, сплошная распашка и последующее освоение крупных земельных массивов при отсутствии лесополос, оврагов и т.п.). Эти материалы должны быть подтверждены отрицательными результатами ежегодных эпизоотологических и эпидемиологических исследований с применением бактериологического и серологических методов в пределах границ конкретных очаговых территорий и охватывающих не менее трех очередных периодов массового размножения грызунов (не менее 10-12 лет).

1.2. Вакцинация по эпидпоказаниям.

Внеплановую вакцинацию против туляремии проводят:

1.2.1. В населенных пунктах, расположенных на территориях, ранее считавшихся благополучными по туляремии, при заболевании людей (даже единичные случаи) или выделении туляремийных культур из каких-либо объектов;

1.2.2. В населенных пунктах, расположенных на территориях активных природных очагов туляремии, при выявлении низкой иммунной прослойки (менее 70% в луго-полевых очагах и менее 90% пойменно-болотных очагах);

1.2.3. В городах, непосредственно прилегающих к активным природным очагам туляремии, контингентам, подвергающимся риску заражения, - членам садоводческих кооперативов, владельцам (и членам их семей) личного авто- и водного транспорта, работникам водного транспорта и т.п.;

1.2.4. Лицам, выезжающим для постоянных или временных работ на территории активных природных очагов туляремии: охотники, лесники, мелиораторы, геодезисты, заготовщики шкурок промысловых зверьков (водяные полевки, зайцы, ондатры), геологи, члены научны экспедиций, лица,

направляемые на сельскохозяйственные, строительные, изыскательские или иные работы, туристы и др.

Контроль за своевременностью и качеством вакцинации против туляремии, а также за состоянием иммунитета осуществляют центры госсанэпиднадзора.

Состояние иммунитета у вакцинированных проверяют через 5 лет после вакцинации и в последующем - 1 раз в 2 года. Ревакцинацию проводят в случае отрицательных результатов иммунологических показателей (аллергические или серологические реакции).

13.2 Неспецифическая профилактика

Неспецифической профилактике туляремии предшествует организация поиска эпизоотий в природных очагах этой инфекции.

Исходя из результатов эпизоотологического обследования планируют и реализуют соответствующий комплекс профилактических мероприятий.

Неспецифическая профилактика туляремии проводится по двум основным направлениям:

- устранение условий заражения людей (общесанитарные и гигиенические мероприятия, включая информационно-разъяснительную работу);
- снижение лоймопотенциала природных очагов (мероприятия по дератизации и дезинсекции).

Неспецифические мероприятия имеют свои особенности при различных типах заболеваемости.

При трансмиссивных заражениях через кровососущих двукрылых рекомендуется применение репеллентов, защитной одежды, ограничение доступа непривитого населения на неблагополучные территории, а в редких случаях - дезинсекция водоемов.

При промысловых заражениях проводят комплекс регулирующих численность носителей и (или) ограничительных санитарно-противоэпидемических мероприятий в местах промысла зверьков, а также мероприятия по дезинсекции и дезинфекции на складах хранения шкурок. На охоте рекомендует-

ся дезинфицировать руки после снятия шкурок и потрошения зайцев, ондатр, кротов и водяных полевок. Необходима тщательная термическая обработка заячьего мяса перед употреблением его в пищу. Употребление в пищу малосольной зайчатины может вызвать заболевание туляремией.

При вспышках, связанных с контактом населения с зараженным водоемом, необходимо прекратить купание и водопользование, использовать для питья только кипяченую воду, а при заражении колодезной воды - принять меры по очистке колодца от трупов грызунов и дезинфицировать воду.

При заражении во время зимних сельскохозяйственных работ в природных очагах туляремии недопустимо привлечение к ним непривитого населения. Подвергающиеся риску заражения лица должны быть обеспечены защитной одеждой, респираторами, перчатками. Инфицированное зерно, корм и другие субстраты либо уничтожаются, либо обеззараживаются.

При бытовых заражениях обеспечивают, по возможности, грызунонепроницаемость жилых и подсобных помещений, дератизацию и влажную уборку с применением дезинфицирующих средств.

При производственных и продуктовых заражениях осуществляют санитарно-противоэпидемические мероприятия на предприятиях или на складах, включающие обеззараживание инфицированного сырья и продуктов. На мясокомбинатах производят дезинсекцию скота, поступившего для переработки.

При посещении леса, сборе ягод и т.п. следует проводить само- и взаимоосмотры, удаляя и уничтожая (но не раздавливанием) всех напозших или прикрепившихся иксодовых клещей. Место их прикрепления обрабатывают настойкой йода или бриллиантовой зелени. Это же делают при обнаружении ссадин на коже и других повреждениях. При подозрении попадания инфекции в глаз следует промыть его кипяченой водой, а затем закапать в глаз раствор протаргола.

Лоймопотенциал природных очагов туляремии может быть снижен за счет проведения комплексных мероприятий, направленных на сокращение чис-

ленности основных носителей и переносчиков инфекции, а также в результате антропогенной трансформации ландшафта.

Снижение численности клещей достигается: изменением сроков (позднее начало) весеннего выпаса скота, когда заканчивается период активации клещей, сокращением площади естественных лугов, выпасом скота на искусственных и культурных пастбищах, плановой или экстренной обработкой заклещевленного скота. В случае массового заклещевления обработка скота должна проводиться регулярно с интервалами 7-10 дней для наиболее полного уничтожения взрослых клещей и через 12-15 дней против личинок и нимф.

Уничтожение клещей на скоте проводят химическими веществами (акарицидами) или механическим путем.

Дератизационные мероприятия включают как собственно уничтожение грызунов разными методами, так и агротехнические приемы, препятствующие повышению численности мелких млекопитающих.

Хорошие результаты, в частности, дает прессование сена в тюки, качественная обработка стогов сена и ометов соломы аммиачной водой, складирование кормов после уборки урожая в хорошо оборудованные, грызунонепроницаемые хранилища. Не рекомендуется устанавливать стога сена и ометы соломы по краям оврагов или опушкам леса. Из этих стаций зверьки активно заселяют стога и ометы. В некоторых хозяйствах практикуется зимняя буксировка сена волоком при помощи тракторов непосредственно к фермам. При этом доставляются и все обитающие в стогах и ометах грызуны, и повышается риск заражения работников фермы. Полевую дератизацию следует проводить в зимний и ранне-весенний (сразу после схода снежного покрова) периоды.

Переселение мышевидных грызунов из естественных мест обитания в населенные пункты начинается с уборкой урожая и вывозом сельскохозяйственных продуктов с полей, а с наступлением осенних холодов этот процесс становится массовым, особенно в годы высокой численности грызунов. Та-

ким образом, к грызунам, обитающим в населенных пунктах, присоединяются грызуны из естественных мест обитания. Во время осенних миграций в населенный пункт дикими грызунами может быть занесен возбудитель туляремии и, вследствие этого развиться эпизоотия этой инфекции среди синантропных грызунов. Поэтому планомерное уничтожение грызунов позволяет предупредить развитие эпизоотии.

Борьба с грызунами в населенных пунктах включает в себя обеспечение грызунонепроницаемости зерно- и овощехранилищ, фуражных складов, других хозяйственных и жилых построек, водоисточников. Истребление грызунов осуществляют при помощи разнообразных орудий лова, отравленных приманок, в том числе с созданием точек долговременного отравления грызунов, химических средств, бактериальных препаратов. Важным условием качественного проведения дератизации является координация усилий всех заинтересованных организаций и учреждений.

Дезинфекция, дезинсекция и дератизация должны планироваться и проводиться на основании результатов эпизоотического обследования и обязательно сопровождаться оценкой эффективности проводимых мероприятий.

14. Вопросы, связанные с аутопсией с захоронением

14.1 Практика аутопсии

- Наиболее современные руководящие указания от CDC указывают, что для посмертного ухода следует использовать стандартные методы предосторожности. Это включает использование хирургического скраб костюма, хирургической шапочки, непроницаемого платья или фартука с полным охватом рукава, формой защиты глаз (например, защитные очки или защитная маска), бахилы и двойные хирургические перчатки

с вставленным слоем из непрорезаемой синтетической сетки ([CDC 2004](#)).

- Кроме того, персонал вскрытия должен носить N-95 респиратор во время всех аутопсий, независимо от подозреваемых или известных патогенов. Механизированные респираторы очистители воздуха (PAPRs) оборудованный с N-95 или высоко эффективных частиц воздуха (HEPA) фильтры должны быть рассмотрены.
- Если возможно, процедуры, которые вызывают образование аэрозоли или разбрызгивание следует избегать.

14.2 Захоронение

- Контакт с трупом должен быть ограничен обученным персоналом. При транспортировке трупа должны быть выполнены рутинные меры предосторожности.
- Тела, инфицированные возбудителем биологического терроризма, не следует бальзамировать ([CDC 2004](#)). Тела, инфицированные *F tularensis*, могут быть захоронены непосредственно без бальзамирования.

15. Приложение

Стандарты медицинской помощи больным с туляремией легкой, среднетяжелой и тяжелой формами заболевания.

Нозология	шифр	к/д	Категория сложности/стоимость лечения	Показания к госпитализации	Обследования/кратность		Лечение, суточная доза	Курс дни	Критерии выписки
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7	8.	9.	10.
Лёгочная туляремия	А. 21.20	13	лёгкое течение	Лихорадка, интоксикация Катаральный синдром Эпид. показания	1.общий анализ крови 2.общий анализ мочи 3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ 5. анализ мокроты общий +АК+ВК 6. посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам 7.R-графия легких 8. РНГА с туляремий – ным диагностикумом 9. ЭКГ 10.консультация физиотерапевта	2 2 1 1 3 2 2 1	Обильное питьё Постельный режим Аминогликозиды в 60% случаев стрептомицин 1,0 или гентамицин 3 мг/кг Цефалоспорины в 10% случаев Цефтриаксон 1 гр. Тетрациклины в 20% Доксициклин 0,2 или Тетрациклин 2,0 Фениколы в 10% хлоралфеникол 2,0 Нимесулид 0,2 Диазолин 0,2 Бромгексин 48мг	10 10 10 10 5 7 7	Нормализация т-ры тела Нормализация лабораторных показателей Положительная динамика на R-грамме лёгких
Лёгочная туляремия	А. 21.21	17	средней тяжести	Лихорадка, интоксикация	1.общий анализ крови 2.общий анализ мочи	3 3	Обильное питьё Постельный режим		

				Катаральный синдром Эпид. показания	3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ 5. анализ мокроты общий +АК+ВК – 3 6. посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам 7. печёночные пробы 8. протромбин 9. кровь на стерильность и гемокультуру 10. кровь на малярию 11. R-графия лёгких 12. РНГА с брюшнотифозным и сыпнотифозным диагностикумом 13. РНГА с туляремийным диагностикумом 14. ЭКГ 15. консультация физиотерапевта	1 1 3 1 2 1 1 1 2 1 1 2 1 2 2	Аминогликозиды в 60% случаев стрептомицин 2,0 или гентамицин 5 мг/кг/сут. Цефалоспорины в 30% случаев Цефтриаксон 2,0 г. Фениколы в 10% хлоралфеникол 2,0 супрастин 0,075 аскорутин 0,3 Бромгексин 48мг В 40% случаев Рефортан 6%-250,0 Физ. р-р 400,0 глюкоза 5% - 400,0 р-р аскорбиновой кислоты 5%-10,0 Физиолечение	10 10 10 10 10 15 10 1-3 1-3 1-3 1-3 +	То же
Лёгочная туляремия	А. 21.22	23	тяжёлое течение	То же	1.общий анализ крови 2.общий анализ мочи 3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ	3 3 2 1	Обильное питьё Постельный режим Аминогликозиды стрептомицин 2,0		То же

					<p>5. анализ мокроты общий +АК+ВК 6. посев мокроты на флору и чувствительность к антибиотикам 7. печёночные пробы 8. кровь на стерильность и гемокультуру 9. кровь на малярию 10. коагулограмма 11. R-графия лёгких 12. РНГА с брюшно- и сыпнотифозным диагностиком 13. РНГА с туляреминым диагнос. 14. мочевины, креатинин 15. электролиты крови 16. белок общий и фракции 17. ЭКГ 18. консультация физиотерапевта</p>	<p>3 гентамицин 5 мг/кг/сут. Цефалоспорины в 30% случаев 2 Цефтриаксон 4,0 г. 2 Фениколы в 10% левомецитина сукцинат 2,0 2 1 супрастин 0,075 2 аскорутин 0,3 3 бромгексин 48 мг Рефортан 6%-250,0 Физ. р-р 400,0 1 Глюкоза 5% - 800,0 Р-р аскорбиновой кислоты 5%-10,0 Преднизолон 90 мг. 3 Лазикс 1% - 80 мг. 2 под контролем диуреза 1 Физиолечение 3</p>	<p>10-14 10-14 10-14 10 20 10 3 3-5 3-5 3-5 3-5 3-5 3-5 +</p>	
Другие формы туляремии	А. 21.80	13	лёгкое течение	Лихорадка, интоксикация Эпид. показания Увеличение лимфоузлов	<p>1. общий анализ крови 2. общий анализ мочи 3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ 5. R-графия легких в 20% случаев</p>	<p>2 Обильное питьё 2 Постельный режим 1 Аминогликозиды в 60% случаев стрептомицин 1,0 или 1 гентамицин 3</p>	<p>10</p>	<p>Нормализация т-ры тела Нормализация лабораторных показателей Уменьшение раз-</p>

					6. РНГА с туляремией – ным диагностикумом 7. ЭКГ 8. УЗИ брюшной полости в 60% случаев 8. консультация физиотерапевта	2 1	мг/кг/сут. Цефалоспорины в 10% случаев Цефтриаксон 2,0 г. Тетрациклины в 20% случаев Доксициклин 0,2 или Тетрациклин 2,0 Фениколы в 10% хлоралфеникол 2,0 Нимесулид 0,2 Диазолин 0,2 Физиолечение	10 10 10 5 10 +	меров лимфоузла
Другие формы туляремии	А. 21.81	17	средней тяжести	Лихорадка, интоксикация Эпид. показания Увеличение лимфоузлов	1. общий анализ крови 2. общий анализ мочи 3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ 5. печёночные пробы 6. протромбин 7. кровь на стерильность и гемокультуру 8. кровь на малярию 9. Р-графия лёгких в 20% случаев 10. РНГА с брюшнотифозным и сыпнотифозным диагностикумом 11. РНГА с туляремийным диагностикумом	3 2 1 1 1 1 1 1 1 1	Обильное питьё Постельный режим Аминогликозиды в 50% случаев стрептомицин 1,0 или гентамицин 5 мг/кг/сут. Цефалоспорины в 30% случаев Цефтриаксон 2.0 г. Фениколы в 10% хлоралфеникол 2,0 Фторхинолоны в 10% абактал 800 мг супрастин 0,075	10 10 10 10	То же

					12. ЭКГ 13. консультация физиотерапевта 14. консультация хирурга 15. УЗИ лимфоузла в 20% случаев 16. УЗИ брюшной полости 17. ФГС в 20% случаев	2 2	аскорутин 0,3 В 40% случаев Рефортан 6%-250,0 Физ. р-р 400,0 глюкоза 5% - 400,0 р-р аскорбиновой кислоты 5%-10,0 Физиолечение	10 15 1-3 1-3 1-3 1-3 +	
Другие формы туляремии	А. 21.82	23	тяжёлое течение	Лихорадка, интоксикация Эпид. показания Увеличение лимфоузлов	1. общий анализ крови 2. общий анализ мочи 3. кровь на глюкозу 4. кровь на RW, ВИЧ 5. печёночные пробы 6. кровь на стерильность и гемокультуру 7. кровь на малярию 10. коагулограмма 11. Р-графия лёгких в 20% случаев 12. РНГА с брюшнотифозным и сыпнотифозным диагностикумом 13. РНГА с туляремийным диагностикумом 14. мочевины, креатинин 15. электролиты крови 16. белок общий и фракции 17. ЭКГ	3 3 2 1 2 1 1 2 1 1 3 2	Обильное питьё Постельный режим Аминогликозиды в 50% случаев стрептомицин 2,0 или гентамицин 5 мг/кг/сут. Цефалоспорины в 30% случаев Цефтриаксон 4,0 гр. Фениколы в 10% левомецитина сукцинат 2,0 фторхинолоны в 10% случаев абактал 800 мг супрастин 0,075 аскорутин 0,3 В 40% случаев Рефортан 6%-250,0	 10-14 10-14 10-14 10 10 20	То же

				18. консультация физиотерапевта 19. консультация хирурга 20. УЗИ лимфоузла в 20% случаев 21. УЗИ брюшной полости 22. ФГС в 30% случаев	2 1 2	Физ. р-р 400,0 глюкоза 5% - 800,0 р-р аскорбиновой кислоты 5%-10,0 преднизолон 90 мг. Лазикс 1% - 80 мг. под контролем диуреза Физиолечение	3-5 5 5 5 3-5 3-5 +	
--	--	--	--	--	-------------	---	---	--

16. Литература

1. Лобзин Ю.В. Избранные вопросы терапии инфекционных больных: Руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2005. – С. 395 – 399.
2. Туляремия. Санитарные правила СП 3.1. 097 – 96 от 31.05.1996.
3. Ющук Н., Кареткина Г. Туляремия. Конспект врача. Вып. № 84 (1175) // Мед. газета. – 2005. - № 95.
4. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. – М.: Медицина, 2007. – 1032 с.
5. Российская федерация. Министерство здравоохранения. Об усилении мероприятий по профилактике туляремии. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125, 14.04.1999 г.
6. Инфекционные болезни : национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1056 с. – (Серия «Национальные руководства»).

MEDSCAPE

1. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. Jul 1985;64(4):251-69. [[Medline](#)].
2. Gelfand MS, Slade W, Abolnik IZ. Tularemia serology: Differentiating true-positive and false-positive titers. *Inf Dis Clin Pract*. 1992;1:105-8.
3. Tärnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci*. Jun 2007;1105:378-404. [[Medline](#)].
4. Matero P, Hemmilä H, Tomaso H, Piiparinen H, Rantakokko-Jalava K, Nuotio L, et al. Rapid field detection assays for *Bacillus anthracis*, *Brucella* spp., *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*. *Clin Microbiol Infect*. Jan 2011;17(1):34-43. [[Medline](#)].

5. Finnish Medical Society Duodecim. Tularaemia. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine* [Internet]. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; Apr 27 2008:[\[Full Text\]](#).
6. Tularemia--United States, 1990-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Mar 8 2002;51(9):181-4. [\[Medline\]](#).
7. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, Matyas BT, McGuill M, Schriefer ME, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med*. Nov 29 2001;345(22):1601-6. [\[Medline\]](#).
8. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Jorgensen TR, Cotter B, Lieftucht A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis*. Jan 2002;8(1):69-73. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
9. Tarnvik A, Berglund L. Tularemia. *Eur Respir J*. 2003;21:361-73.
10. Yee D, Rhinehart-Jones TR, Elkins KL. Loss of either CD4+ or CD8+ T cells does not affect the magnitude of protective immunity to an intracellular pathogen, *Francisella tularensis* strain LVS. *J Immunol*. Dec 1 1996;157(11):5042-8. [\[Medline\]](#).
11. Maurin M, Pelloux I, Brion JP, Del Banõ JN, Picard A. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. Nov 2011;53(10):e133-41. [\[Medline\]](#).
12. Pohanka M, Skládal P. *Bacillus anthracis*, *Francisella tularensis* and *Yersinia pestis*. The most important bacterial warfare agents - review. *Folia Microbiol (Praha)*. 2009;54(4):263-72. [\[Medline\]](#).
13. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*. Jun 6 2001;285(21):2763-73. [\[Medline\]](#).
14. Egan JR, Hall IM, Leach S. Modeling inhalational tularemia: deliberate release and public health response. *Biosecur Bioterror*. Dec 2011;9(4):331-43. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
15. Chaudhury S, Abdulhameed MD, Singh N, Tawa GJ, D'haeseleer PM, Zemla AT, et al. Rapid Countermeasure Discovery against *Francisella*

- tularensis Based on a Metabolic Network Reconstruction. *PLoS One*. 2013;8(5):e63369. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
16. Hepburn MJ, Friedlander AM, Dembek ZF. Tularemia. In: *Textbook of Military Medicine: Medical Aspects of Biological Warfare*. Washington, DC: Borden Institute, US Army; 2008:167-84.
 17. Geyer SJ, Burkey A, Chandler FW. Tularemia. In: Connor DH. *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1997:869-73.
 18. Koskela P, Salminen A. Humoral immunity against *Francisella tularensis* after natural infection. *J Clin Microbiol*. Dec 1985;22(6):973-9. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
 19. Elkins KL, Bosio CM, Rhinehart-Jones TR. Importance of B cells, but not specific antibodies, in primary and secondary protective immunity to the intracellular bacterium *Francisella tularensis* live vaccine strain. *Infect Immun*. Nov 1999;67(11):6002-7. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
 20. Salerno-Goncalves R, Hepburn MJ, Bavari S, Sztein MB. Generation of heterogeneous memory T cells by live attenuated tularemia vaccine in humans. *Vaccine*. 2010;28:195-206.
 21. Tularemia--Oklahoma, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. Aug 24 2001;50(33):704-6. [\[Medline\]](#).
 22. Chase JC, Bosio CM. The presence of CD14 overcomes evasion of innate immune responses by virulent *Francisella tularensis* in human dendritic cells in vitro and pulmonary cells in vivo. *Infect Immun*. Jan 2010;78(1):154-67. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
 23. Green SJ, Nacy CA, Schreiber RD, Granger DL, Crawford RM, Meltzer MS, et al. Neutralization of gamma interferon and tumor necrosis factor alpha blocks in vivo synthesis of nitrogen oxides from L-arginine and protection against *Francisella tularensis* infection in *Mycobacterium bovis* BCG-treated mice. *Infect Immun*. Feb 1993;61(2):689-98. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
 24. Conlan JW, North RJ. Early pathogenesis of infection in the liver with the facultative intracellular bacteria *Listeria monocytogenes*, *Francisella*

- tularensis, and Salmonella typhimurium involves lysis of infected hepatocytes by leukocytes. *Infect Immun.* Dec 1992;60(12):5164-71. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
- 25.Meibom KL, Barel M, Charbit A. Loops and networks in control of Francisella tularensis virulence. *Future Microbiol.* Aug 2009;4(6):713-29. [\[Medline\]](#).
- 26.Johansson A, Göransson I, Larsson P, Sjöstedt A. Extensive allelic variation among Francisella tularensis strains in a short-sequence tandem repeat region. *J Clin Microbiol.* Sep 2001;39(9):3140-6. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
- 27.Conlan JW, KuoLee R, Shen H, Webb A. Different host defences are required to protect mice from primary systemic vs pulmonary infection with the facultative intracellular bacterial pathogen, Francisella tularensis LVS. *Microb Pathog.* Mar 2002;32(3):127-34. [\[Medline\]](#).
- 28.Cowley SC. Editorial: Proinflammatory cytokines in pneumonic tularemia: too much too late?. *J Leukoc Biol.* Sep 2009;86(3):469-70. [\[Medline\]](#).
- 29.Sharma J, Li Q, Mishra BB, Pena C, Teale JM. Lethal pulmonary infection with Francisella novicida is associated with severe sepsis. *J Leukoc Biol.* Sep 2009;86(3):491-504. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
- 30.Washburn AM, Fullilove RE, Fullilove MT, Keenan PA, McGee B, Morris KA, et al. Acupuncture heroin detoxification: a single-blind clinical trial. *J Subst Abuse Treat.* Jul-Aug 1993;10(4):345-51. [\[Medline\]](#).
- 31.Hauri AM, Hofstetter I, Seibold E, Kaysser P, Eckert J, Neubauer H, et al. Investigating an airborne tularemia outbreak, Germany. *Emerg Infect Dis.* Feb 2010;16(2):238-43. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
- 32.Djordjevic-Spasic M, Potkonjak A, Kostic V, Lako B, Spasic Z. Oropharyngeal tularemia in father and son after consumption of undercooked rabbit meat. *Scand J Infect Dis.* Dec 2011;43(11-12):977-81. [\[Medline\]](#).
- 33.Tularemia associated with a hamster bite--Colorado, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* Jan 7 2005;53(51):1202-3. [\[Medline\]](#).

34. Yuen JC, Malotky MV. Francisella tularensis osteomyelitis of the hand following a cat bite: a case of clinical suspicion. *Plast Reconstr Surg*. Jul 2011;128(1):37e-9e. [\[Medline\]](#).
35. Keim PS, Wagner DM. Humans and evolutionary and ecological forces shaped the phylogeography of recently emerged diseases. *Nat Rev Microbiol*. Nov 2009;7(11):813-21. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
36. Rydén P, Björk R, Schäfer ML, Lundström JO, Petersén B, Lindblom A, et al. Outbreaks of tularemia in a boreal forest region depends on mosquito prevalence. *J Infect Dis*. Jan 15 2012;205(2):297-304. [\[Medline\]](#).[\[Full Text\]](#).
37. Eisen RJ, Gage KL. Transmission of flea-borne zoonotic agents. *Annu Rev Entomol*. 2012;57:61-82.[\[Medline\]](#).
38. Hansen CM, Vogler AJ, Keim P, Wagner DM, Hueffer K. Tularemia in Alaska, 1938 - 2010. *Acta Vet Scand*. Nov 18 2011;53:61. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
39. Stoecker WV, Calcara DA, Malters JM, Clonts M, Everett ED. Tick-borne febrile illnesses lacking specific symptoms. *Mo Med*. Jul-Aug 2009;106(4):304-8. [\[Medline\]](#).
40. Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med*. Nov 29 2001;345(22):1637-9. [\[Medline\]](#).
41. Fredricks DN, Remington JS. Tularemia presenting as community-acquired pneumonia. Implications in the era of managed care. *Arch Intern Med*. Oct 14 1996;156(18):2137-40. [\[Medline\]](#).
42. Jensen WA, Kirsch CM. Tularemia. *Semin Respir Infect*. Sep 2003;18(3):146-58. [\[Medline\]](#).
43. Francis E. A summary of the present knowledge of Tularemia. *Medicine*. 1928;7:411-32.
44. Ozsürekci Y, Ceyhan M, Celik M, Kara A, Cengiz AB, Ozgen-Mocan B. Suppurative cervical adenopathy and pharyngeal mass due to tularemia unresponsive to medical treatment. *Turk J Pediatr*. Sep-Oct 2011;53(5):554-7. [\[Medline\]](#).

45. Thomas LD, Schaffner W. Tularemia pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* Mar 2010;24(1):43-55. [\[Medline\]](#).
46. Belhassen-Garcia M, Velasco-Tirado V, Alvela-Suárez L, Fraile-Alonso Mdel C, Carpio-Pérez A, Pardo-Lledias J. Cavitory pneumonia and skin lesions. *Respir Care.* Mar 2012;57(3):457-9. [\[Medline\]](#).
47. van de Beek D, Steckelberg JM, Marshall WF, Kijpittayarit S, Wijdicks EF. Tularemia with brain abscesses. *Neurology.* Feb 13 2007;68(7):531. [\[Medline\]](#).
48. Mitchell LA, Bradsher RW Jr, Paden TC, Malak SF, Warmack TS, Nazarian SM, et al. Tularemia induced bilateral optic neuritis. *J Ark Med Soc.* Mar 2006;102(9):246-9. [\[Medline\]](#).
49. Karabay O, Kilic S, Gurcan S, Pelitli T, Karadenizli A, Bozkurt H, et al. Cervical lymphadenitis: tuberculosis or tularaemia?. *Clin Microbiol Infect.* Feb 2013;19(2):E113-7. [\[Medline\]](#).
50. Svensson K, Granberg M, Karlsson L, Neubauerova V, Forsman M, Johansson A. A real-time PCR array for hierarchical identification of Francisella isolates. *PLoS One.* Dec 21 2009;4(12):e8360. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
51. Maurin M, Castan B, Roch N, Gestin B, Pelloux I, Mailles A, et al. Real-time PCR for diagnosis of oculoglandular tularemia. *Emerg Infect Dis.* Jan 2010;16(1):152-3. [\[Medline\]](#). [\[Full Text\]](#).
52. Johansson A, Berglund L, Eriksson U, et al. Comparative analysis of PCR versus culture for diagnosis of ulceroglandular tularemia. *J Clin Microbiol.* 2003;38:22-26.
53. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2004;19:42-7.
54. Cross JT, Jacobs RF. Tularemia: treatment failures with outpatient use of ceftriaxone. *Clin Infect Dis.* Dec 1993;17(6):976-80. [\[Medline\]](#).
55. Pérez-Castrillón JL, Bachiller-Luque P, Martín-Luquero M, Mena-Martín FJ, Herreros V. Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical descrip-

- tion and therapeutic response. *Clin Infect Dis*. Aug 15 2001;33(4):573-6. [\[Medline\]](#).
56. Jellison WL. Tularemia: Dr. Edward Francis and his first 23 isolates of *Francisella tularensis*. *Bull Hist Med*. Sep-Oct 1972;46(5):477-85. [\[Medline\]](#).
57. McCoy GW, Chapin CW. Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent *Bacterium tularensis*. *J Infect Dis*. 1912;10:61-72.
58. McCoy GW. A plague-like disease of rodents. *Publ Hlth Bull*. 1911;43:53-71.
59. Trevisanato SI. The 'Hittite plague', an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare. *Med Hypotheses*. 2007;69(6):1371-4. [\[Medline\]](#).
60. Wherry WB, Lamb BH. Infection of man with *Bacterium tularensis*. *J Infect Dis*. 1941;15:331-40.

Bibliography CIDRAP

1. **AAP (American Academy of Pediatrics)**. Tularemia. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, et al (eds). 2006 Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. Ed 27. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006:704-6
2. **Abd H, Johansson T, Golovliov I, et al**. Survival and growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*. *Appl Environ Microbiol* 2003 Jan;69(1):600-6 [\[Full text\]](#)
3. **Alexeter Technologies** [\[Home page\]](#)
4. **Allue M, Sopena CR, Gallardo MT, et al**. Tularemia outbreak in Castilla y Leon, Spain, 2007: an update. *Euro Surveill* 2008 Aug 7;13(32):18948 [\[Full text\]](#)

5. **ASM.** Sentinel laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism and emerging infectious diseases: packing and shipping infectious substances. Revised July 15, 2011 [[Full text](#)]
6. **ASM.** Sentinel level clinical laboratory guidelines for suspected agents of bioterrorism and emerging infectious diseases: *Francisella tularensis*. Jul 2013 [[Full text](#)]
7. **ASM.** Sentinel level clinical microbiology laboratory guidelines [[Web page](#)]
8. **Avashia SB, Petersen, JM, Lindley CM, et al.** First reported prairie dog-to-human tularemia transmission, Texas, 2002. *Emerg Infect Dis* 2004 Mar;10(3):483-6 [[Full text](#)]
9. **Baker CN, Hollis DG, Thornsberry C.** Antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* with a modified Mueller-Hinton broth. *J Clin Microbiol* 1985 Aug;22(2):212-5 [[Full text](#)]
10. **Barns SM, Grow CC, Okinaka RT, et al.** Detection of diverse new *Francisella*-like bacteria in environmental samples. *Appl Environ Microbiol* 2005 Sep;71(9):5494-500 [[Full text](#)]
11. **Barut S, Cetin I.** A tularemia outbreak in an extended family in Tokat Province, Turkey: observing the attack rate of tularemia. *Int J Infect Dis* 2009 Nov;13(6):745-8 [[Full text](#)]
12. **Beckstrom-Sternberg SM, Auerbach RK, Godbole S, et al.** Complete genomic characterization of a pathogenic A.II strain of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. *PLoS One* 2007 Sep 26;2(9):e947 [[Full text](#)]
13. **Berdal BP, Mehl R, Meidell NK, et al.** Field investigations of tularemia in Norway. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996 Mar;13(3):191-5 [[Abstract](#)]
14. **Bernard K, Tessier S, Winstanley J, et al.** Early recognition of atypical *Francisella tularensis* strains lacking a cysteine requirement. *J Clin Microbiol* 1994 Feb;32(2):551-3 [[Full text](#)]
15. **Berrada ZL, Goethert HK, Telford SR 3rd.** Raccoons and skunks as sentinels for enzootic tularemia. *Emerg Infect Dis* 2006 Jun;12(6):1019-21 [[Full text](#)]

16. **Berrada ZL, Telford Iii SR.** Survival of *Francisella tularensis* Type A in brackish-water. *Arch Microbiol.* 2011;193(3):223-6 [[Abstract](#)]
17. **Birdsell DN, Stewart T, Vogler AJ, et al.** *Francisella tularensis* subsp. *novicida* from a human in Arizona. *BMC Res Notes* 2009 Nov 6;2:223 [[Full text](#)]
18. **Brett M, Doppalapudi A, Respicio-Kingry LB, et al.** *Francisella novicida* bacteremia after a near-drowning accident. *J Clin Microbiol* 2012 Aug;50(8):2826-9 [[Abstract](#)]
19. **Brodie EL, DeSantis TZ, Moberg Parker JP, et al.** Urban aerosols harbor diverse and dynamic bacterial populations. *Proc Natl Acad Sci* 2007 Jan 2;104(1):299-304 [[Full text](#)]
20. **Brouillard JE, Terriff CM, Tofan A, et al.** Antibiotic selection and resistance issues with fluoroquinolones and doxycycline against bioterrorism agents. *Pharmacotherapy* 2006 Jan;26(1):3-14 [[Abstract](#)]
21. **Brown HE, Yates KF, Dietrich G, et al.** An acarologic survey and *Amblyomma americanum* distribution map with implications for tularemia risk in Missouri. *Am J Trop Med Hyg* 2011 Mar;84(3):411-9 [[Full text](#)]
22. **Busse HJ, Huber B, Anda P, et al.** Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*—response to Johansson et al. (Letter) *Int J Syst Evol Microbiol* 2010 Aug;60(pt 8):1718-20 [[Full text](#)]
23. **Butler T.** Plague and tularemia. *Ped Clin North America* 1979;26(2):355-65
24. **Byington CL, Bender JM, Ampofo K, et al.** Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. *Clin Infect Dis* 2008 Jul 1;47(1):e4-6 [[Abstract](#)]
25. **CDC.** Biosafety in microbiological and biomedical laboratories (BMBL). Ed 5, Dec 2009 [[Full text](#)]
26. **CDC.** Bioterrorism agents/diseases [[Web page](#)]
27. **CDC.** Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR* 1997 May 2;46(RR10):1-55 [[Full text](#)]

28. **CDC.** Emergency Preparedness and Response > Preparedness for All Hazards > Labs > Biosafety > Vaccines [[Table](#)]
29. **CDC.** Facts about the Laboratory Response Network [[Web page](#)]
30. **CDC.** Key facts about tularemia [[Web page](#)]
31. **CDC.** Laboratory security and emergency response guidance for laboratories working with select agents. MMWR 2002 Dec 6;51(RR-19):1-6 [[Full text](#)]
32. **CDC.** Medical examiners, coroners, and biologic terrorism: a guidebook for surveillance and case management. MMWR 2004 Jun 11;53(RR-8):1-27 [[Full text](#)]
33. **CDC.** Outbreak of tularemia among commercially distributed prairie dogs, 2002. MMWR 2002 Aug 9;51(31):688,699 [[Full text](#)]
34. **CDC.** Public Health Image Library [[Web page](#)]
35. **CDC.** Reported tularemia cases by state, United States, 2001-2010 [[Web page](#)]
36. **CDC.** Summary of notifiable diseases—United States, 2000. MMWR 2002 Jun 14;49(53):1-120 [[Full text](#)]
37. **CDC.** The Laboratory Response Network [[PowerPoint presentation](#)]
38. **CDC.** Tularemia—Missouri, 2000-2007. MMWR 2009 Jul 17;58(27):744-8 [[Full text](#)]
39. **CDC/APHIS.** HHS and USDA select agents and toxins. 7 CFR part 331, 9 CFR part 121, and 42 CFR part 73. 2008 Nov 17 [[Web page](#)]
40. **CDC/HICPAC.** 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. [[Web page with link to full text](#)]
41. **Celebi G, Baruonu F, Ayoglu F, et al.** Tularemia, a reemerging disease in northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect Dis 2006 Aug;59(4):229-34 [[Full text](#)]
42. **Christenson B.** An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden. Scand J Infect Dis 1984;16(3):285-90 [[Abstract](#)]
43. **Christopher GW, Cieslak TJ, Pavlin JA, et al.** Biological warfare: a historic perspective. JAMA 1997 Aug 6;278(5):412-7 [[Abstract](#)]

44. **Clarridge JE, Raich TJ, Sjosted A, et al.** Characterization of two unusual clinically significant *Francisella* strains. *J Clin Microbiol* 1996 Aug;34(8):1995-2000 [[Full text](#)]
45. **Clemens DL, Lee BY, Horwitz MA.** Virulent and avirulent strains of *Francisella tularensis* prevent acidification and maturation of their phagosomes and escape into the cytoplasm in human macrophages. *Infect Immun* 2004 Jun;72(6):3204-17 [[Abstract](#)]
46. **Cross JT, Penn RL.** *Francisella tularensis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Ed 5. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000:2393-402
47. **Conlan JW.** *Francisella tularensis*: a red-blooded pathogen. (Editorial) *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):6-8 [[Abstract](#)]
48. **Conlan JW.** Tularemia vaccines: recent developments and remaining hurdles. *Future Microbiol* 2011 Apr;6(4):391-405 [[Abstract](#)]
49. **Dahlstrand S, Ringertz O, Zetterberg B.** Airborne tularemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1971;3(1):7-16
50. **Decors A, Lesage C, Jourdain E, et al.** Outbreak of tularaemia in brown hares (*Lepus europaeus*) in France, January to March 2011. *Euro Surveill* 2011 Jul 14;16(28):pii=19913 [[Full text](#)]
51. **Dembek ZF, Buchman RL, Fowler SK, et al.** Missed sentinel case of naturally occurring pneumonic tularemia outbreak: lessons for detection of bioterrorism. *J Am Board Fam Pract* 2003 Jul- 1;16(4):339-42 [[Full text](#)]
52. **Dembek ZF, Pavlin JA, Kortepeter MG.** Epidemiology of biowarfare and bioterrorism. In: Dembek ZF, ed. Textbooks of military medicine: medical aspects of biological warfare. Washington, DC: Borden Institute, 2007:39-68 [[Full text](#)]
53. **Dennis DT.** Tularemia. In: Wallace RB, ed. Public health and preventive medicine. Ed 14. Stamford, CT: Appleton & Lange; 1998;354-7

54. **Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al.** Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001 Jun 6;285(21):2763-73 [[Full text](#)]
55. **Dienst FT.** Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J LA State Med Soc* 1963;115:114–27
56. **Djordjevic-Spasic M, Potkonjak A, Kostic V, et al.** Oropharyngeal tularemia in father and son after consumption of under-cooked rabbit meat. *Scand J Infect Dis* 2011 Dec;43(11-12):977-81 [[Abstract](#)]
57. **DOT (Department of Transportation).** Hazardous Materials Regulations (HMR; 49 CFR Parts 171-180) [[Web page](#)]
58. **Eckstein M.** Fort Detrick researcher may be sick from lab bacteria. *Frederick News-Post* 2009 Dec 5 [[Full text](#)]
59. **Eisen RJ, Mead PS, Meyer AM, et al.** Ecoepidemiology of tularemia in the southcentral United States. *Am J Trop Med Hyg* 2008 Apr;78(4):586-94 [[Full text](#)]
60. **El-Etr SH, Margolis JJ, Monack D, et al.** Francisella tularensis type A strains cause the rapid encystment of Acanthamoeba castellanii and survive in amoebal cysts for three weeks postinfection. *Appl Environ Microbiol* 2009 Dec;75(23):7488-500 [[Full text](#)]
61. **Eliasson H, Back E.** Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand J Infect Dis* 2007 Jan;39(10):880–9 [[Full text](#)]
62. **Eliasson H, Lindback JH, Nuorti JP, et al.** The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2002 Sep;8(9):956-60 [[Full text](#)]
63. **Ellis J, Oyston PCF, Green M, et al.** Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002 Oct;15(4):631-46 [[Full text](#)]
64. **Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, et al.** Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994 Jul;19(1):42-7 [[Abstract](#)]

65. **Eneslatt K, Rietz C, Ryden P, et al.** Persistence of cell-mediated immunity three decades after vaccination with the live vaccine strain of *Francisella tularensis*. *Eur J Immunol* 2011 Apr;41(4):974-80 [[Abstract](#)]
66. **Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, et al.** Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine* 1985 Jul;64(4):251-69 [[Abstract](#)]
67. **Farlow J, Wagner DM, Dukerich M, et al.** *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg Infect Dis* 2005 Dec;11(12):1835-41 [[Full text](#)]
68. **Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, et al.** An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001 Nov 29;345(22):1601-6 [[Full text](#)]
69. **Feldman KA, Stiles-Enos D, Julian K, et al.** Tularemia on Martha's Vineyard: seroprevalence and occupational risk. *Emerg Infect Dis* 2003 Mar;9(3):350-4 [[Full text](#)]
70. **Forestal CA, Malik M, Catlett SV, et al.** *Francisella tularensis* has a significant extracellular phase in infected mice. *J Infect Dis* 2007 Jul 1;196(1):134-7 [[Full text](#)]
71. **Forslund AL, Kuoppa K, Svensson K, et al.** Direct repeat-mediated deletion of a type IV pilin gene results in major virulence attenuation of *Francisella tularensis*. *Mol Microbiol* 2006 Mar;59(6):1818-30 [[Abstract](#)]
72. **Franke J, Fritsch J, Tomaso H, et al.** Coexistence of pathogens in host-seeking and feeding ticks within a single natural habitat in Central Germany. *Appl Environ Microbiol* 2010 Oct 15;76(20):6829-36 [[Full text](#)]
73. **Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al.** Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997 Aug 6;278(5):399-411 [[Abstract](#)]
74. **Fredricks DN, Remington JS.** Tularemia presenting as community-acquired pneumonia: implications in the era of managed care. *Arch Intern Med* 1996 Oct 14;156(18):2137-40 [[Abstract](#)]
75. **Friis-Moller A, Lemming LE, Valerius NH, et al.** Problems in identification of *Francisella philomiragia* associated with fatal bacteremia in a patient with

- chronic granulomatous disease. *J Clin Microbiol* 2004 Apr;42(4):1840-2 [[Full text](#)]
76. **Fulton KM, Zhao X, Petit MD, et al.** Immunoproteomic analysis of the human antibody response to natural tularemia infection with type A or type B strains or LVS vaccination. *Int J Med Microbiol* 2011 Nov;301(7):591-601 [[Abstract](#)]
77. **Gallivan MV, Davis WA 2nd, Garagusi VF, et al.** Fatal cat-transmitted tularemia: demonstration of the organism in tissue. *South Med J* 1980 Feb;73(2):240-2 [[Abstract](#)]
78. **Gehringer H, Schacht E, Maylaender N, et al.** Presence of an emerging subclone of *Francisella tularensis holarctica* in *Ixodes ricinus* ticks from southwestern Germany. *Ticks Tick Borne Dis* 2013;4(1-2):93–100 [[Abstract](#)]
79. **Gelman AG.** The ecology of tularemia. In: May JM, ed. *Studies in disease ecology*. New York, NY: Hafner Publishing Co, 1961:89-108
80. **Georgi E, Schacht E, Scholz HC, et al.** Standardized broth microdilution antimicrobial susceptibility testing of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains from Europe and rare *Francisella* species. *J Antimicrob Chemother* 2012 Oct;67(10):2429–33 [[Abstract](#)]
81. **Goethert HK, Telford SR.** Differential mortality of dog tick vectors due to infection by diverse *Francisella tularensis tularensis* genotypes. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011 Sep;11(9):1263-8 [[Abstract](#)]
82. **Greco D, Allegrini G, Tizzi T, et al.** A waterborne tularemia outbreak. *Eur J Epidemiol* 1987 Mar;3(1):35-8 [[Abstract](#)]
83. **Grunow R, Splettstoesser W, McDonald S, et al.** Detection of *Francisella tularensis* in biological specimens using a capture enzyme-linked immunosorbent assay, an immunochromatographic handheld assay, and a PCR. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000 Jan;7(1):86-90 [[Full text](#)]
84. **Guerrant RL, Humphries MK Jr, Butler JE, et al.** Tickborne oculoglandular tularemia: case report and review of seasonal and vectorial associations in 106 cases. *Arch Intern Med* 1976 Jul;136(7):811-3 [[Abstract](#)]

85. **Gurcan S, Eskiocak M, Varol G, et al.** Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years. *Jpn J Infect Dis* 2006 Dec;59(6):391-3 [[Full text](#)]
86. **Gurycova D.** Epidemiologic characteristics of tularemia in Slovakia. *Bratisl Lek Listy* 2006;107(5):224 [[Full text](#)]
87. **Gyuranecz M, Birdsell DN, Splettstoesser W, et al.** Phylogeography of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica*, Europe. *Emerg Infect Dis* 2012;18(2):18–21 [[Full text](#)]
88. **Gyuranecz M, Rigo K, Dan A, et al.** Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2011 Aug;11(8):1031-5 [[Abstract](#)]
89. **Halperin SA, Gast T, Ferrieri P.** Oculoglandular syndrome caused by *Francisella tularensis*. *Clin Pediatr (Phila)* 1985;24(9):520-2 [[Abstract](#)]
90. **Hansen CM, Vogler AJ, Keim P, et al.** Tularemia in Alaska, 1938-2010. *Acta Vet Scand* 2011 Nov 18;53:61 [[Full text](#)]
91. **Hassoun A, Spera R, Dunkel J.** Tularemia and once-daily gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 Feb;50(2):824 [[Full text](#)]
92. **Hepburn MJ, Friedlander AM, Dembek ZF.** Tularemia. In: Dembek ZF, ed. *Textbooks of military medicine: medical aspects of biological warfare*. Washington, DC: Borden Institute, 2007:167-84 [[Full text](#)]
93. **HHS.** Possession, use, and transfer of select agents and toxins: final rule. 42 CFR parts 73. *Fed Reg* 2012 Oct 3;77(194):61084-115 [[Full text](#)]
94. **Hodges LS, Penn RL.** *Francisella tularensis* (tularemia) as an agent of bioterrorism. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. Ed 7. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2010;2:3971-5
95. **Hollis DG, Weaver RE, Steigerwalt AG, et al.** *Francisella philomiragia* comb. nov. (formerly *Yersinia philomiragia*) and *Francisella tularensis* biogroup *novicida* (formerly *Francisella novicida*) associated with human disease. *J Clin Microbiol* 1989 Jul;27(7):1601-8 [[Full text](#)]
96. **Hopla CE.** The ecology of tularemia. *Adv Vet Sci Comp Med* 1974;18:25-53

97. **Horzempa J, O'Dee DM, Stolz DB, et al.** Invasion of erythrocytes by *Francisella tularensis*. *J Infect Dis* 2011 Jul 1;204(1):51-9 [[Abstract](#)]
98. **Huber B, Escudero R, Busse HJ, et al.** Description of *Francisella hispaniensis* sp. nov., isolated from human blood, reclassification of *Francisella novicida* (Larson et al. 1955) Olsufiev et al. 1959 as *Francisella tularensis* subsp. *novicida* comb. nov. and emended description of the genus *Francisella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010 Aug;60(8):1887-96 [[Abstract](#)]
99. **IATA (International Air Transport Association).** Dangerous Goods Regulations; 53rd Edition. 2012. May be purchased at: [[Web Page](#)]
100. **Ikaheimo I, Syrjala H, Karhukorpi J, et al.** In vitro antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* isolated from humans and animals. *J Antimicrob Chemother* 2000 Aug;46(2):287-90 [[Full text](#)]
101. **Jackson J, McGregor A, Cooley L, et al.** *Francisella tularensis* subspecies *holarctica*, Tasmania, Australia, 2011. *Emerg Infect Dis* 2012 Sep;18(8):1484-6 [[Full text](#)]
102. **Jacobs RF, Condrey YM, Yamauchi T.** Tularemia in adults and children: a changing presentation. *Pediatrics* 1985 Nov;76(5):818-22 [[Abstract](#)]
103. **Jia Q, Lee BY, Clemens DL, et al.** Recombinant attenuated *Listeria monocytogenes* vaccine expressing *Francisella tularensis* IgIC induces protection in mice against aerosolized Type A *F. tularensis*. *Vaccine* 2009 Feb 18;27(8):1216-29 [[Full text](#)]
104. **Johansson A.** Genotyping of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. *J AOAC Int* 2010 Nov;93(6):1930-43 [[Abstract](#)]
105. **Johansson A, Berglund L, Gothefors L, et al.** Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000 May;19(5):449-53 [[Abstract](#)]
106. **Johansson A, Celli J, Conlan W, et al.** Objections to the transfer of *Francisella novicida* to the subspecies rank of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010 Aug;60(pt 8):1717-8 [[Full text](#)]
107. **Johansson A, Farlow J, Larsson P, et al.** Worldwide genetic relationships among *Francisella tularensis* isolates determined by multiple-locus variable-

- number tandem repeat analysis. *J Bacteriol* 2004 Sep;186(17):5808-18 [[Full text](#)]
108. **Johansson A, Urich SK, Chu MC, et al.** In vitro susceptibility to quinolones of *Francisella tularensis* subspecies *tularensis*. *Scand J Infect Dis* 2002;34(5):327-30 [[Abstract](#)]
109. **Kantardjiev T, Ivanov I, Velinov T, et al.** Tularemia outbreak, Bulgaria, 1997-2005. *Emerg Infect Dis* 2006 Apr;12(4):678-80 [[Full text](#)]
110. **Kaya A, Deveci K, Uysal IO, et al.** Tularemia in children: evaluation of clinical, laboratory and therapeutic features of 27 tularemia cases. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):105–12 [[Full text](#)]
111. **Kaya A, Uysal I, Guven A, et al.** Treatment failure of gentamicin in pediatric patients with oropharyngeal tularemia. *Med Sci Monit* 2011 Jul;17(7):CR376-80 [[Abstract](#)]
112. **Kenny DJ, Sefton AM, Steward J, et al.** Efficacy of the quinolones trovafloxacin and grepafloxacin for therapy of experimental tularaemia and plague. *Int J Antimicrob Agents* 2009 Nov;34(5):502-3 [[Citation](#)]
113. **Klock LE, Olsen PF, Fukushima T.** Tularemia epidemic associated with the deerfly. *JAMA* 1973 Oct 8;226(2):149-52 [[Abstract](#)]
114. **Klotz SA, Penn RL, Provenza JM.** The unusual presentations of tularemia. bacteremia, pneumonia, and rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1987 Feb;147(2):214 [[Abstract](#)]
115. **Kman NE, Bachmann DJ.** Biosurveillance: a review and update. *Adv Prev Med* 2012;2012:301408 [[Abstract](#)]
116. **Komitova R, Nenova R, Padeshki P, et al.** Tularemia in Bulgaria 2003-2004. *J Infect Dev Ctries* 2010 Nov;4(11):689-94 [[Abstract](#)]
117. **Kugeler KJ, Mead PS, Janusz AM, et al.** Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2009 Apr 1;48(7):863-70 [[Abstract](#)]

118. **Kugeler KJ, Pappert RM, Zhou Y, et al.** Development of subspecies specific real-time TaqMan PCR assays for *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* and *F. tularensis* subsp. *holarctica*. Abstract #406. ICEID 2006
119. **KuoLee R, Zhao X, Austin J, et al.** Mouse model of oral infection with virulent type A *Francisella tularensis*. *Infect Immun* 2007 Apr;75(4):1651-60
[\[Full text\]](#)
120. **Larssen KW, Afset JE, Heier BT, et al.** Outbreak of tularaemia in central Norway, January to March 2011. *Euro Surveill* 2011 Mar 31;16(13):pii=19828
[\[Full text\]](#)
121. **Larsson P, Oyston PC, Chain P, et al.** The complete genome sequence of *Francisella tularensis*, the causative agent of tularemia. *Nat Genet* 2005 Feb;37(2):153-9 [\[Abstract\]](#)
122. **Leelaporn A, Yongyod S, Limsrivanichakorn S, et al.** Emergence of *Francisella novicida* bacteremia, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2008 Dec;14(12):1935-7 [\[Full text\]](#)
123. **Lillie RD, Francis E.** The pathology of tularaemia in man (*Homo sapiens*). In: *The pathology of tularaemia*. Washington, DC: US Government Printing Office, 1937:1-81 National Institutes of Health Bulletin No. 167
124. **Limaye AP, Hooper CJ.** Treatment of tularemia with fluoroquinolones: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999 Oct;29(4):922-4 [\[Abstract\]](#)
125. **Lovell VM, Cho CT, Lindsey NJ, et al.** *Francisella tularensis* meningitis: a rare clinical entity. *J Infect Dis* 1986;154(5):916-8
126. **Lundstrom JO, Andersson AC, Backman S, et al.** Transstadial transmission of *Francisella tularensis holarctica* in mosquitoes, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2011 May;17(5):794-9 [\[Full text\]](#)
127. **Luotonen J, Syrjala H, Jokinen K, et al.** Tularemia in otolaryngologic practice: an analysis of 127 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 Jan;112(1):77-80 [\[Abstract\]](#)
128. **Magnarelli L, Levy S, Koski R.** Detection of antibodies to *Francisella tularensis* in cats. *Res Vet Sci* 2007 Feb;82(1):22-6 [\[Abstract\]](#)

129. **Malik M, Bakshi CS, Sahay B, et al.** Toll-like receptor 2 is required for control of pulmonary infection with *Francisella tularensis*. *Infect Immun* 2006 Jun;74(6):3657-62 [[Full text](#)]
130. **Mara-Koosham G, Hutt JA, Lyons CR, et al.** Antibodies contribute to effective vaccination against respiratory infection by type A *Francisella tularensis* strains. *Infect Immun* 2011 Apr;79(4):1770-8 [[Full text](#)]
131. **Markowitz LE, Hynes NA, de la Cruz P, et al.** Tick-borne tularemia: an outbreak of lymphadenopathy in children. *JAMA* 1985 Nov 22-29;254(20):2922-5 [[Abstract](#)]
132. **Martin C, Gallardo MT, Mateos L, et al.** Outbreak of tularemia in Castilla y Leon, Spain. *Euro Surveill* 2007 Nov 8;12(11):pii=3302 [[Full text](#)]
133. **Mason WL, Eigelsbach HT, Little SF, et al.** Treatment of tularemia, including pulmonary tularemia, with gentamicin. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:39-45 [[Abstract](#)]
134. **Matz-Rensing K, Floto A, Schrod A, et al.** Epizootic of tularemia in an outdoor housed group of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Vet Pathol* 2007 May;44(3):327-34 [[Abstract](#)]
135. **Maurin M, Pelloux I, Brion JP, et al.** Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis* 2011 Nov 15;53(10):e133-41 [[Full text](#)]
136. **Meckenstock R, Therby A, Le Monnier A, et al.** A case of tularemia after an endurance run in a non-endemic region. *Infection* 2013 Feb;41(1):263-6 [[Abstract](#)]
137. **Meric M, Sayan M, Dundar D, et al.** Tularaemia outbreaks in Sakarya, Turkey: case-control and environmental studies. *Singapore Med J* 2010 Aug;51(8):655-9 [[Full text](#)]
138. **Meric M, Willke A, Finke EJ, et al.** Evaluation of clinical, laboratory, and therapeutic features of 145 tularemia cases: the role of quinolones in oropharyngeal tularemia. *APMIS* 2008 Jan;116(1):66-73 [[Abstract](#)]
139. **Mignani E, Palmieri E, Fontana M, et al.** Italian epidemic of waterborne tularaemia. *Lancet* 1988;2(8625):1423

140. **Miller RP, Bates JH.** Pleuropulmonary tularemia. A review of 29 patients. *Am Rev Respir Dis* 1969;99(1):31-41
141. **Molins CR, Delorey MJ, Yockey BM, et al.** Virulence differences among *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* clades in mice. *PLoS One* 2010 Apr 16;5(4):e10205 [[Full text](#)]
142. **Morner T, Mattsson R, Forsman M, et al.** Identification and classification of different isolates of *Francisella tularensis*. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 1993 Dec;40(9-10):613-20 [[Abstract](#)]
143. **Nakazawa Y, Williams R, Peterson AT, et al.** Climate change effects on plague and tularemia in the United States. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2007 Winter;7(4):529-40 [[Abstract](#)]
144. **Nakazawa Y, Williams RAJ, Peterson AT, et al.** Ecological niche modeling of *Francisella tularensis* subspecies and clades in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 2010 May;82(5):912-8 [[Full text](#)]
145. **New Horizons Diagnostics Inc.** [[Home page](#)]
146. **O'Connell H, Rose LJ, Shams M, et al.** Chlorine disinfection of *Francisella tularensis*. *Lett Appl Microbiol* 2011 Jan;52(1):84-6 [[Abstract](#)]
147. **OIE (Office International des Epizooties/World Organization for Animal Health).** Tularemia. In: *Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals*. Chap 2.1.8. Aug 2009 [[Full text](#)]
148. **Ortego TJ, Hutchins LF, Rice J, et al.** Tularemic hepatitis presenting as obstructive jaundice. *Gastroenterology* 1986 Aug;91(2):461-3 [[Abstract](#)]
149. **Overholt EL, Tibertt WD, Kadull PJ, et al.** An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. *Am J Med* 1961;30:785-806
150. **Ozkok A, Karadenizli A, Odabas AR, et al.** Tularemia in a kidney transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2012 Oct;60(4):679
151. **Padeshki PI, Ivanov IN, Popov B, et al.** The role of birds in dissemination of *Francisella tularensis*: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission. *Epidemiol Infect* 2010 Mar;138(3):376-9 [[Abstract](#)]

152. **Pasetti MF, Cuberos L, Horn TL, et al.** An improved *Francisella tularensis* live vaccine strain (LVS) is well tolerated and highly immunogenic when administered to rabbits in escalating doses using various immunization routes. *Vaccine* 2008 Mar 25;26(14):1773-85 [[Abstract](#)]
153. **Pavlov VM, Mokrievich AN, Volkovoy K.** Cryptic plasmid pFNL10 from *Francisella novicida*-like F6168: the base of plasmid vectors for *Francisella tularensis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996 Mar;13(3):253-6 [[Abstract](#)]
154. **Payne L.** Endemic tularemia, Sweden, 2003. *Emerg Infect Dis* 2005 Sep;11(9):1440-2 [[Full text](#)]
155. **Penn RL.** *Francisella tularensis* (tularemia). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Ed 7. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2010;2:2927-37
156. **Penn RL, Kinasewitz GT.** Factors associated with a poor outcome in tularemia. *Arch Intern Med* 1987 Feb;147(2):265-8 [[Abstract](#)]
157. **Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, Martin-Luquero M, et al.** Tularemia epidemic in northwestern Spain: clinical description and therapeutic response. *Clin Infect Dis* 2001 Aug 15;33(4):573-6 [[Full text](#)]
158. **Petersen JM, Carlson JK, Dietrich G, et al.** Multiple *Francisella tularensis* subspecies and clades, tularemia outbreak, Utah. *Emerg Infect Dis* 2008 Dec;14(12):1928-30 [[Full text](#)]
159. **Petersen JM, Schriefer ME, Gage KL, et al.** Methods for enhanced culture recovery of *Francisella tularensis*. *Appl Environ Microbiol* 2004 Jun;70(6):3733-5 [[Full text](#)]
160. **Petersen JM, Stapes JE, Kubota KA, et al.** Comparative epidemiological and molecular analysis of human tularemia—United States, 1964-2004. Abstract 39, ICEID 2006
161. **Pierce JR Jr, Gerald TS, West TA, et al.** Tularemia outbreak at a metropolitan airport, Texas. *Biosecur Bioterror* 2009 Sep;7(3):331-6 [[Abstract](#)]
162. **Pike RM.** Laboratory-associated infections: summary and analysis of 3921 cases. *Health Lab Sci* 1976;13(2):105-14 [[Abstract](#)]

163. **Pullen RL, Stuart BM.** Tularemia: analysis of 225 cases. *JAMA* 1945;129(7):495-500
164. **Rabinowitz P, Gordon Z, Chudnov D, et al.** Animals as sentinels of bio-terrorism agents. *Emerg Infect Dis* 2006 Apr;12(4):647-52 [[Full text](#)]
165. **Reintjes R, Dedusha I, Gjini A, et al.** Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002 Jan;8(1):69-73 [[Full text](#)]
166. **Reye AL, Stegny V, Mishaeva NP, et al.** Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. *PLoS One* 2013 Jan;8(1):e54476 [[Full text](#)]
167. **Rohrbach BW, Westerman E, Istre GR.** Epidemiology and clinical characteristics of tularemia in Oklahoma, 1979 to 1985. *South Med J* 1991 Sep;84(9):1091-6 [[Abstract](#)]
168. **Rotem S, Bar-Haim E, Cohen H, et al.** Consequences of delayed ciprofloxacin and doxycycline treatment regimens against *Francisella tularensis* airway infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2012 Oct;56(10):5406–8 [[Abstract](#)]
169. **Roy TM, Fleming D, Anderson WH.** Tularemic pneumonia mimicking Legionnaires' disease with false-positive direct fluorescent antibody stains for *Legionella*. *South Med J* 1989 Nov;82(11):1429-31 [[Abstract](#)]
170. **Rubin SA.** Radiographic spectrum of pleuropulmonary tularemia. *Am J Roentgenol* 1978;131(2):277-81 [[Abstract](#)]
171. **Rusnak JM, Boudreau EF, Hepburn MJ, et al.** Medical countermeasures. In: Dembek ZF, ed. *Textbooks of military medicine: medical aspects of biological warfare*. Washington, DC: Borden Institute, 2007:465-513 [[Full text](#)]
172. **Sanders CV, Hahn R.** Analysis of 106 cases of tularemia. *J La State Med Soc* 1968;120(9):391-3
173. **Sandstrom G, Sjostedt A, Forsman M, et al.** Characterization and classification of strains of *Francisella tularensis* isolated in the central Asian focus of

- the Soviet Union and in Japan. *J Clin Microbiol* 1992 Jan;30(1):172-5 [[Full text](#)]
174. **Saslow S, Eigelsbach HT, Prior JA, et al.** Tularemia vaccine study. II. Respiratory challenge. *Arch Intern Med* 1961 May;107(5):702-14 [[Abstract](#)]
175. **Sawyer WD, Dangerfield HG, Hogge AL, et al.** Antibiotic prophylaxis and therapy of airborne tularemia. *Bacteriol Rev* 1966;30:542-8 [[Full text](#)]
176. **Schmid GP, Catino D, Suffin SC, et al.** Granulomatous pleuritis caused by *Francisella tularensis*: possible confusion with tuberculous pleuritis. *Am Rev Respir Dis* 1983 Aug;128(2):314-6 [[Abstract](#)]
177. **Schmid GP, Kornblatt AN, Connors CA, et al.** Clinically mild tularemia associated with tick-borne *Francisella tularensis*. *J Infect Dis* 1983 Aug;148(1):63-7 [[Abstract](#)]
178. **Sewell DL.** Laboratory safety practices associated with potential agents of biocrime or bioterrorism. *J Clin Microbiol* 2003 Jul;41(7):2801-9 [[Full text](#)]
179. **Shapiro DS.** Tularemia. In: Lutwick LI, Lutwick SM, eds. *Beyond anthrax: the weaponization of infectious diseases*. Towata, NJ: Humana Press, 2009:77-84
180. **Shapiro DS, Schwartz DR.** Exposure of laboratory workers to *Francisella tularensis* despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002 Jun;40(6):2278-81 [[Full text](#)]
181. **Siret V, Barataud D, Prat M, et al.** An outbreak of airborne tularaemia in France, August 2004. *Euro Surveill* 2006 Feb 1;11(2): pii=598 [[Full text](#)]
182. **Sjostedt A.** Virulence determinants and protective antigens of *Francisella tularensis*. *Curr Opin Microbiol* 2003 Feb;6(1):66-71 [[Abstract](#)]
183. **Sneath PH, Mair NS, Sharpe ME, et al, eds.** *Bergey's manual of systematic bacteriology*. Ed 1. Vol 2. Baltimore, Md: Williams & Wilkins, 1986
184. **Splettstoesser WD, Piechotowski I, Buckendahl A, et al.** Tularemia in Germany: the tip of the iceberg? *Epidemiol Infect* 2009 May;137(5):736-43 [[Abstract](#)]

185. **Sreter-Lancz Z, Szell Z, Sreter T, et al.** Detection of a novel Francisella in Dermacentor reticulatus: a need for careful evaluation of PCR-based identification of Francisella tularensis in Eurasian ticks. Vector-Borne Zoonotic Dis 2009 Feb;9(1):123-6 [[Abstract](#)]
186. **Staples JE, Kubota KA, Chalcraft LG, et al.** Epidemiologic and molecular analysis of human tularemia, United States, 1964-2004. Emerg Infect Dis 2006 Jul;12(7):1113-8 [[Full text](#)]
187. **Stuart BM, Pullen RL.** Tularemic meningitis: review of the literature and report of a case with postmortem observations. Arch Intern Med 1945 Sep;76(3):163-6 [[Abstract](#)]
188. **Sunderrajan EV, Hutton J, Marienfeld D.** Adult respiratory distress syndrome secondary to tularemia pneumonia. Arch Intern Med 1985 Aug;145(8):1435-7 [[Abstract](#)]
189. **Sutinen S, Syrjala H.** Histopathology of human lymph node tularemia caused by Francisella tularensis var palaeartica. Arch Pathol Lab Med 1986 Jan;110(1):42-6 [[Abstract](#)]
190. **Svensson K, Back E, Eliasson H, et al.** Landscape epidemiology of tularemia outbreaks in Sweden. Emerg Infect Dis 2009 Dec;15(12):1937-47 [[Full text](#)]
191. **Svensson K, Larsson P, Johansson D, et al.** Evolution of subspecies of Francisella tularensis. J Bacteriol 2005 Jun;187(11):3903-8 [[Full text](#)]
192. **Syrjala H, Kujala P, Myllyla V, et al.** Airborne transmission of tularemia in farmers. Scand J Infect Dis 1985;17(4):371-5 [[Abstract](#)]
193. **Syrjala H, Sutinen S, Jokinen K, et al.** Bronchial changes in airborne tularemia. J Laryngol Otol 1986 Oct;100(10):1169-76 [[Abstract](#)]
194. **Tarnvik A, Chu MC.** New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann NY Acad Sci 2007 Jun;1105:378-404 [[Abstract](#)]
195. **Titball RW, Johansson A, Forsman M.** Will the enigma of Francisella tularensis virulence soon be solved? Trends Microbiol 2003 Mar;11(3):118-23 [[Abstract](#)]

196. **Tomaso H, Al Dahouk S, Hofer E, et al.** Antimicrobial susceptibilities of Austrian *Francisella tularensis* holarctica biovar II strains. *Int J Antimicrob Agents* 2005 Oct;26(4):279-84 [[Abstract](#)]
197. **Tunga U, Bodrumlu E, Acikgoz A, et al.** A case of tularemia presenting as a dental abscess: case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 Jan;103(1):e33-5 [[Abstract](#)]
198. **Tyson HK.** Tularemia: an unappreciated cause of exudative pharyngitis. *Pediatrics* 1976 Dec;58(6):864-6 [[Abstract](#)]
199. **Urich SK, Petersen JM.** In vitro susceptibility of isolates of *Francisella tularensis* types A and B from North America. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 Jun;52(6):2276-8 [[Full text](#)]
200. **Valentine NB, Wunschel SC, Valdez CO, et al.** Preservation of viable *Francisella tularensis* for forensic analysis. *J Microbiol Methods* 2011 Feb;84(2):346-8 [[Abstract](#)]
201. **Walker RE, Petersen JM, Stephens KW, et al.** Optimal swab processing recovery method for detection of bioterrorism-related *Francisella tularensis* by real-time PCR. *J Microbiol Methods* 2010 Oct;83(1):42-7 [[Abstract](#)]
202. **Whipp MJ, Davis JM, Lum G, et al.** Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *J Med Microbiol* 2003 Sep;52(pt 9):839-42 [[Full text](#)]
203. **Wik O.** Large tularemia outbreak in Varmland, central Sweden, 2006. *Euro Surveill* 2006 Sep 21;11(38):pii=3052 [[Full text](#)]
204. **Willke A, Meric M, Grunow R, et al.** An outbreak of oropharyngeal tularemia linked to natural spring water. *J Med Microbiol* 2009 Jan;58(pt 1):112-6 [[Full text](#)]
205. **Wong JD, Shapiro DS.** *Francisella*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, eds. *Manual of clinical microbiology*. Ed 7. Washington, DC: American Society for Microbiology Press, 1999:647-51
206. **Yesilyurt M, Kilic S, Celebi B, et al.** Antimicrobial susceptibilities of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains isolated from humans in the Cen-

tral Anatolia region of Turkey. J Antimicrob Chemother 2011
Nov;66(11):2588-92 [[Abstract](#)]

207. **Young LS, Bicknell DS, Archer BG, et al.** Tularemia epidemic: Vermont 1968. Forty-seven cases linked to contact with muskrats. N Engl J Med 1969;280(23):1253-60
208. **Yuen JC, Malotky MV.** Francisella tularensis osteomyelitis of the hand following a cat bite: a case of clinical suspicion. Plast Reconstr Surg 2011 Jul;128(1):37e-9e [[Full text](#)]