

Туляремия

Туляремия – острое зоонозное бактериальное природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое *Francisella tularensis*, передающееся прямым контактным, воздушно-пылевым, алиментарным, трансмиссивным путями, характеризующееся лихорадкой, интоксикацией, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, развитием лимфаденита поражением лимфоузлов.

Коды по МКБ-10

A21.0 Ульцерогландулярная туляремия

A21.1 Окулогландулярная туляремия

A21.2 Легочная туляремия

A21.3 Желудочно-кишечная туляремия

A21.7 Генерализованная туляремия

A21.8 Другие формы туляремии

A21.9 Туляремия неуточненная

Как можно заразиться туляремией?



Этиология

Возбудитель — *Francisella tularensis*, род *Francisella*, семейство *Brucellaceae*.

- Гр (-), нет спор. Факультативный анаэроб,
- содержит соматический (O) и поверхностный (Vi) антигены
- эндотоксин, нейроминидаза, образует капсулу
- внутриклеточная локализация и размножение возбудителя в гепатоцитах, эпителиоцитах.

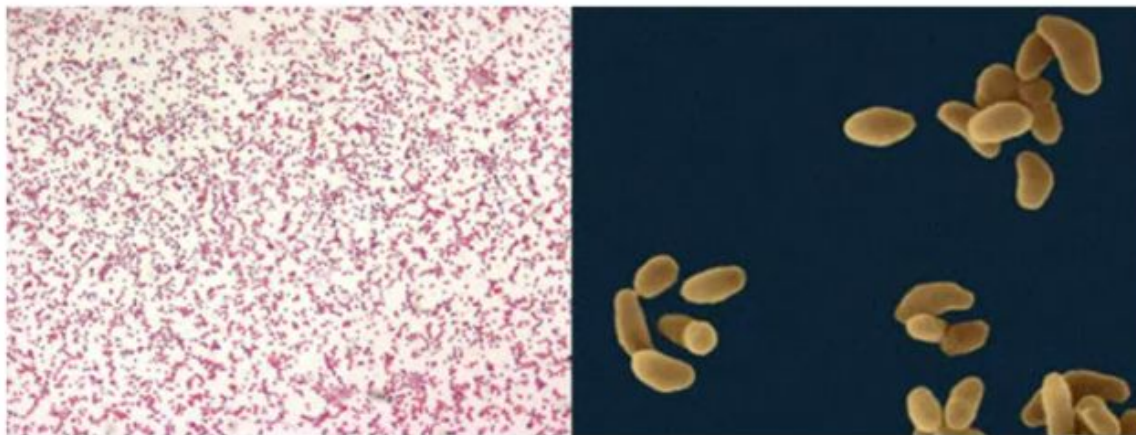
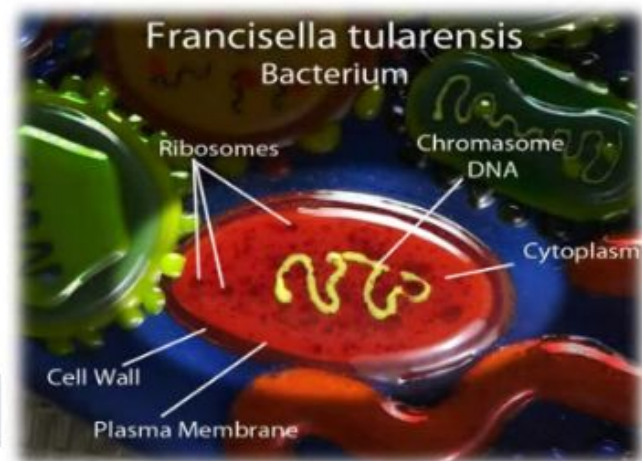
род *Francisella* включает два вида:

Francisella tularensis

Francisella philomiragia

в пределах которых выделяют

четыре подвида: неарктический, американский (или тип А), среднеазиатский и голарктический (или тип В).



На фото бактерии *Francisella tularensis* под микроскопом (слева, окраска по Граму) и компьютерная визуализация возбудителей (справа). Возбудитель туляремии имеет форму коккобациллы, но может иметь вид нитей.

Свойства *F. tularensis*

Возбудитель требователен к условиям культивирования, хорошо растут на желточных или агаровых средах с добавлением кроличьей крови и других питательных веществ. Оптимальной для роста является температура 37°C.

Биохимически микробы нестабильны, ферментативная активность у них выражена слабо. Устойчивы в окружающей среде, длительно сохраняется при низких температурах (выживает при -30 °С, сохраняется во льду до 10 месяцев, в замороженном мясе — до 3 месяцев).

Сохраняет жизнеспособность в речной воде при $t = 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до 9 мес., в почве — до 2,5 мес., в молоке — до 8 сут., на соломе и зерне при t° ниже 0°C сохраняется до 6 мес., а при $t^{\circ} = 20\text{-}30^{\circ}\text{C}$ - до 20 дней.

На шкурах животных, погибших от туляремии, при $t^{\circ} = 8\text{-}12^{\circ}\text{C}$ сохраняются более 1 мес., а в замерзших трупах животных – до 8 мес.

- При действии прямых солнечных лучей погибают через 20-30 мин., при кипячении через 2-3 мин, дез.средства: хлорамин, ДТСКК, септохлораль, формалин, лизол, спирт-действуют губительно.

чувствителен к хлорамфениколу, рифампицину, стрептомицину и другим аминогликозидам, антибиотикам тетрациклиновой группы, фторхинолонам, устойчив к пенициллину и его аналогам.

Для полного обеззараживания трупы инфицированных животных выдерживают в дезинфицирующем растворе не менее суток, после чего сжигают.



Эпидемиология

Основным источником инфекции являются грызуны (мышевидные, кролики, зайцы, водяные крысы, ондатры, хомяки и др.), которых заражаются синантропные мышевидные грызуны. Иногда - различные сельскохозяйственные животные (овцы, свиньи, крупный рогатый скот) и хищники (кошки, лисы, волки). **Больной человек эпидемиологической опасности не представляет.**

Переносчики инфекции- кровососущие насекомые (иксодовые и гамазовые клещи, комары, слепни), клещи могут осуществлять роль не только переносчиков, но и резервуара бактерий.

Различают четыре **механизма передачи** возбудителя:

1. **контактный** — при контакте с инфицированными грызунами (разделка туш, снятие шкур) и водой (купание, умывание, полоскание белья);
2. **алиментарный** — при употреблении инфицированных, термически необработанных продуктов и воды;
3. **аэрозольный** — при вдыхании инфицированной пыли через рот и нос во время веяния и обмолота зерна, скирдования сена и соломы;
4. **трансмиссивный (основной)** — при укусе инфицированных кровососущих членистоногих или их раздавливании.

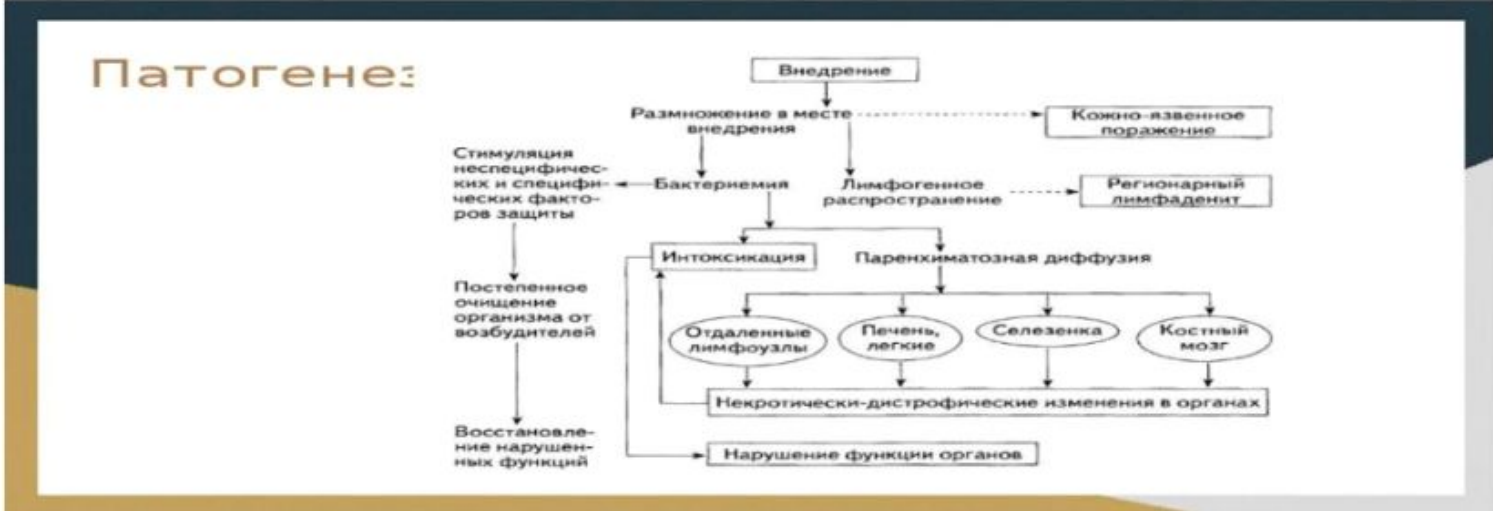




Восприимчивость людей к туляремии достигает 100%. Отмечают летне-осеннюю сезонность. Заражение человека происходит преимущественно в сельской местности, но в последние годы заболевание часто встречается у жителей городов (до 2/3), что связано со стремлением горожан отдыхать на природе, и с употреблением термически не обработанных сельскохозяйственных продуктов. Мужчины болеют в 2–3 раза чаще, чем женщины, преобладают взрослые. Лица, перенесшие заболевание, приобретают стойкий иммунитет. В настоящее время заболеваемость туляремией спорадическая, от пятидесяти до нескольких сотен человек в год, с периодической регистрацией групповых случаев и эпидемических вспышек. Ежегодно в мире заболевает около 500 тыс. человек. Природные очаги туляремии существуют на всех континентах Северного полушария, в странах Западной и Восточной Европы, в Азии, Северной Америке. На территории РФ заболевание регистрируют практически во всех регионах, при этом 75% заболевших — в Северном, Центральном и Западно-Сибирском регионах России

Патогенез

F. tularensis попадает в организм человека через кожу (даже внешне не поврежденную) и слизистые оболочки глаз, дыхательных путей, миндалин и ЖКТ. В месте входных ворот инфекции происходит размножение возбудителя с развитием некротически-воспалительной реакции и первичного аффекта (кожная язва, проходящая стадии папулы, везикулы и пустулы; на миндалинах — некротическая ангина, в легких — очаговая некротическая пневмония, на конъюнктиве — конъюнктивит). По лимфатическим путям возбудитель проникает в регионарные лимфатические узлы, где размножается и вызывает лимфаденит- первичный бубон. Здесь, при гибели бактерий выделяется эндотоксин, который поступает в кровь и вызывает развитие общей интоксикации. При попадании бактерий в кровь возникает гематогенная диссеминация инфекции в различные органы с образованием специфических гранул в паренхиматозных органах (селезенка, печень, легкие), лимфатических узлах и аллергизацией организма



Классификация

Клинико-патогенетическая:

- Бубонная (глангулярная)*
- Язвенно-бубонная (ульцероглангулярная)
- Глазобубонная (окулоглангулярная)
- Ангинозно-бубонная (ангинозноглангулярная)
- Абдоминальная (желудочно-кишечная)
- Легочная с бронхитическим и пневмоническим вариантами (торакальная)
- Генерализованная или первично-септическая

- В скобках даны названия, соответствующие МКБ-10.

По тяжести инфекционного процесса:

- легкая
- средней тяжести
- тяжелая

По длительности течения:

- острая (до 3 месяцев)
- затяжная (до 6 месяцев)
- рецидивирующая

Инаппарантную (бессимптомную, латентную) форму туляремии обнаруживают преимущественно во время эпидемических вспышек при лабораторном обследовании



Клиническая картина

- Инкубационный период 3-7 дней.
- Болезнь начинается остро, симптомы начального периода одинаковы при всех клинических формах: озноб, лихорадка до 39-40° С, интоксикация.
- Характерны головная боль, слабость, мышечные боли, нарушение сна, снижение аппетита повышенная потливость.
- Лицо больного гиперемировано, отмечается инъекция сосудов склер и гиперемия конъюнктив. На слизистой полости рта могут быть точечные кровоизлияния, язык обложен.
- На коже с 3-го дня болезни может возникать сыпь эритематозного, папулезного или петехиального характера, которая разрешается пластинчатым и/или отрубевидным шелушением, пигментацией. У лиц пожилого возраста возможна узловатая эритема.
- К концу первой недели заболевания возможна гепатоспленомегалия.
- Лихорадочный период длится от 5-7 до 30 дней (чаще 2-3 недели).
- Температура кривая носит ремиттирующий или неправильный характер.
- Позже возникают признаки, характерные для той или иной клинической формы.
- Наиболее характерными признаками считают лимфаденит различной локализации, отмечающийся при всех формах заболевания

Бубонная (глангулярная) форма

- развивается в результате контактного или трансмиссивного заражения и проявляется увеличением региональных лимфатических узлов.
- Наиболее часто поражаются подмышечные, паховые, бедренные и локтевые группы лимфоузлов, достигая размеров от маленького ореха до голубиного яйца. Они подвижны, умеренно болезненны. По мере увеличения лимфоузлов их болезненность уменьшается. Кожа, покрывающая бубон, длительное время остается неизменной, явления периаденита, как правило, отсутствуют или незначительно выражены.
- Различают первичные (вследствие лимфогенного распространения возбудителя) и вторичные (при гематогенном распространении возбудителя) бубоны.
- Вторичные бубоны не связаны с входными воротами, они меньше первичных, не нагнаиваются и полностью рассасываются.
- Исход и продолжительность бубонной формы туляремии зависят от своевременности специфической терапии. Без полноценного лечения длительность заболевания (до рубцевания нагноившегося ЛУ) может составлять 3–4 мес. и более. В случае поздно начатого или недостаточного лечения антибиотиками возможно гнойное расплавление бубона: кожа над ним краснеет, отчетливо определяется флюктуация. Если не производится хирургического разреза, то образуется долго не заживающий свищ, через который выделяется густой, сливкообразный гной. Туляремийные микробы обнаруживаются в нем на протяжении 3 недель. Заживление свища происходит медленно с образованием рубцов. На фоне антибактериальной терапии наблюдается снижение температуры и постепенное рассасывание бубонов, продолжающееся несколько недель. Иногда бубоны уплотняются, склерозируются, их рассасывание может быть длительным (до 4 месяцев)



Язвенно - бубонная форма

- чаще развивается при трансмиссивном заражении. На коже, в месте внедрения инфекции, первоначально образуется ограниченное красное пятно, превращающееся в папулу с последующим некрозом эпидермиса и образованием в ее центре пузырька, который трансформируется в небольшую малоболезненную язву с приподнятыми краями. Дно язвы покрывается темной корочкой, после отторжения которой, остается рубец. Характерно образование язв на открытых частях тела (кисти рук, предплечье, голова, шея). Одновременно увеличиваются регионарные лимфатические узлы (бубоны) в подмышечной впадине, на шее или в паховой области (в соответствии с входными воротами инфекции).



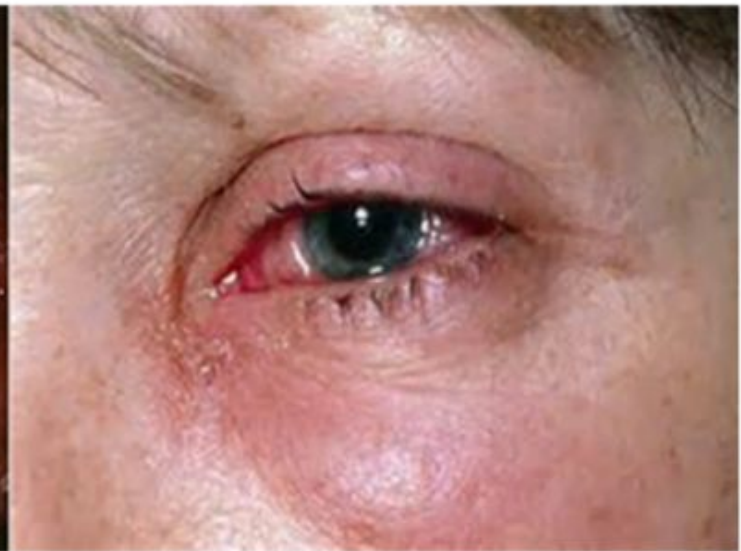
Ангинозно-бубонная форма

- возникает при пищевом или водном пути заражения. Больного беспокоят умеренные боли в горле, боли при глотании. Чаще поражается одна миндалина, которая на 2-3 день от начала болезни становится отечной, гиперемированной и затем на ее поверхности возникают островчатые серовато-белого цвета некротические налеты. Позже налеты сливаются, образуют довольно крупные по площади очаги поражения. После их отторжения образуются глубокие язвенные дефекты. Как правило, на соответствующей стороне увеличиваются в размерах региональные лимфоузлы (подчелюстные, передние шейные).



Глазо-бубонная форма

-характеризуется поражением слизистых оболочек глаз в виде конъюнктивита, эрозивно-язвенного характера с отделением желтоватого гноя. На стороне пораженного глаза развивается воспаление соответствующего лимфатического узла.

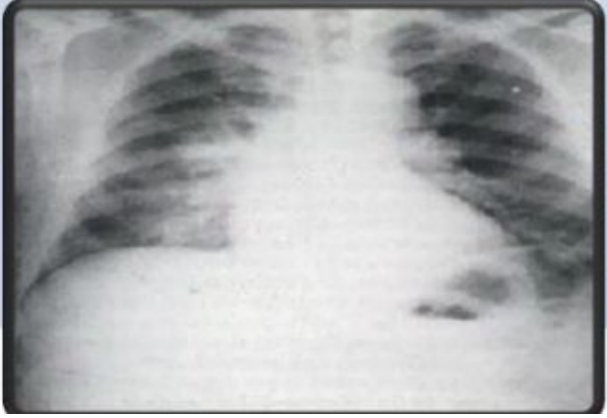


Легочная форма

-развивается при заражении воздушно - пылевым путем, реже в результате гематогенного заноса возбудителя при других формах туляремии. Болезнь проявляется, прежде всего, нарушением общего самочувствия, лихорадочной реакцией и кашлем.

Бронхитический вариант течения

на фоне лихорадки и умеренной интоксикации отмечается: сухой кашель, боли за грудиной, сухие хрипы в легких при аускультации. Рентгенологически выявляется увеличение парабронхиальных, паратрахеальных и медиастенальных лимфатических узлов. Заболевание длится 10-12 недель и при адекватном лечении, как правило, заканчивается выздоровлением.



Пневмонический вариант течения

характерны выраженный синдром интоксикации и затяжное течение (до 2-х месяцев и боле). У больных развивается кашель со скудной слизисто-гнойной мокротой, боли в груди, длительная лихорадка. При аускультации в легких выслушиваются сухие и влажные мелкопузырчатые хрипы. Рентгенологически выявляется увеличение перибронхиальных, паратрахеальных и медиастенальных лимфоузлов и инфильтрация очагового или сегментарного характера, иногда наблюдается поражение отдельных долей легких. Типичной является тенденция к слиянию отдельных очажков. Туляремийная пневмония протекает тяжело, длительно, с склонностью к рецидивам и развитию осложнений (бронхоэктазов, гангрены легкого, абсцессов, каверн, сухих и экссудативных плевритов)

Абдоминальная форма

- развивается вследствие поражения мезентериальных лимфоузлов и проявляется сильными болями в животе, лихорадкой, интоксикацией, тошнотой, рвотой, диареей. Отмечается выраженная болезненность при пальпации живота, преимущественно в правой подвздошной области, у некоторых больных определяются симптомы раздражения брюшины. Как правило, обнаруживается гепатоспленомегалия.

Генерализованная форма

- протекает по типу сепсиса. Высокая лихорадка становится гектической или неправильной, долго сохраняется. Как правило, формируются вторичные бубоны, которые не связаны территориально с входными воротами, и возникают в результате гематогенного заноса возбудителя. Вначале больного беспокоят упорные, сильные головные боли, миалгии, отмечается адинамия. На высоте лихорадки развивается спутанное сознание, бред, галлюцинации. Пульс становится лабильным, слабого наполнения, тоны сердца глухими, артериальное давление низким. Гепатоспленомегалия обнаруживается с первых дней болезни. Нередко наблюдается розеолезная и петехиальная экзантема. Элементы сыпи носят медно-багровый, а позднее цианотический оттенок. Сыпь чаще имеет симметричную локализацию на верхних и нижних конечностях, реже на лице и шее (туляремийные «перчатки», «гетры», «носки», «воротник», « маска») Высыпания часто сопровождаются припуханием суставов (особенно, мелких суставов кистей, стоп) и их болезненностью. Сыпь держится 8-12 дней после нее остается шелушение (отрубевидное или мелкопластинчатое) и пигментация. Прогноз при генерализованной форме серьезный. При отсутствии лечения заболевание, как правило, заканчивается смертью

Лабораторная диагностика:

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

Специфические методы

Материалом для специфической диагностики служит: отделяемое кожного аффекта, содержимое лимфоузлов, мокрота, мазки с конъюнктивы, из ротоглотки, испражнения и кровь. Работа с выделениями больного проводится в соответствующих средствах индивидуальной защиты, с последующим обеззараживанием объектов, соприкасавшихся с материалами от больного.

1) Основные серологические методы: реакция агглютинации (РА) с туляремийным диагностикумом (диагностический титр 1:100) и РПГА (нарастание титра антител в динамике заболевания).

2). Ранним диагностическим методом является строго специфичная **кожно** – становится положительной уже с 3–5-го дня болезни. Тулярин вводят внутрикожно или наочно в среднюю треть ладонной поверхности предплечья, в дозе 0,1мл, результат учитывают через 24, 48 и 72 ч.

Пробу считают положительной при диаметре инфильтрата и гиперемии не менее 0,5 см. Одну лишь гиперемию, исчезающую через 24 ч, расценивают как отрицательный результат. **Проба с тулярином не позволяет отличать свежие случаи заболевания от анамнестических и прививочных реакций.**



- 3). Метод **ИФА** (обнаружение IgM или нарастание титра IgG к *F. tularensis*) по чувствительности превосходит другие серологические методы диагностики туляремии, дает положительные результаты на 6 – 10 день после начала заболевания.
- 4). **ПЦР**, с помощью которой можно обнаружить специфическую ДНК в различных биологических субстратах является высокочувствительным и специфическим методом ранней диагностики
- 5). **Вспомогательную роль играют бактериологическое исследование и биологическая проба**, проведение которых возможно только в специально оснащенных лабораториях, имеющих разрешение на работу с возбудителями I–II групп патогенности.

Инструментальные исследования

- Рентгенологическое исследование и/или компьютерная томография грудной клетки проводятся при наличии у больного легочной формы туляремии.
- Компьютерная томография брюшной полости – при абдоминальной форме туляремии.
- УЗИ лимфоузлов – при развитии лимфаденитов разной локализации.
- ЭКГ – при развитии явлений выраженной интоксикации и миокардита



Лечение.

Все случаи предположительного или вероятного диагноза туляремии нуждаются в экстренной госпитализации в региональное инфекционное отделение или больницу.

1. Этиотропная терапия

Препаратами первого ряда этиотропной терапии являются:

- амикацин по 5 мг/кг каждые 8 ч или по 7.5 мг/кг каждые 12 ч в течение 10 дней;
- гентамицин по 5 мг/кг веса тела в/м 2 раза в день 10 дней;
- стрептомицин по 500-1000 мг в/м 2 раза в день 10 дней.

Препаратами второго ряда:

- ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день перорально 10 дней (при тяжелом течении можно вводить внутривенно по 400 мг 2 раза в день) и другие фторхинолоны (пefлоксацин, офлоксацин и другие);
- доксициклин по 100 мг 2 раза в день 2-3 недели;
- хлорамфеникол по 15 мг/кг веса тела 4 раза в день 2-3 недели; цефтриаксон 1-2г 1р/сут парентерально.

Лечение антибиотиками продолжается до 3-5 дня нормальной температуры.

Начальный этап этиотропной терапии является эмпирическим, и при определенной тяжести течения, этот этап должен проводиться двумя антибактериальными препаратами. После получения результатов чувствительности выделенного штамма к антибиотикам выбор антибиотиков при необходимости может быть скорректирован, либо при подтверждении диагноза в ПЦР или серологическими методами, окончательный выбор антибиотиков основывается на имеющихся данных по чувствительности штаммов *F. tularensis* выделенных в этом регионе и на клинической эффективности применяемых препаратов.

2. Патогенетическая и симптоматическая терапия (в зависимости от степени тяжести заболевания)

- дезинтоксикационная (сочетание сбалансированных кристаллоидных (солевых) растворов и коллоидных растворов как 2-3 : 1),
- десенсибилизирующая (димедрол, тавегил, хлористый кальций),
- назначение сердечно-сосудистых средств (кордиамин, сульфокамфокаин, рибоксин)
- витамины (С, В₆, В₁)
- при развитии инфекционно-токсического шока выше II степени целесообразно назначать преднизолон в дозе 3мг на кг веса тела, внутривенно, на 4 введения. Преднизолон назначается коротким курсом 1-2 (не более 3) дня, для купирования нарушений гемодинамики и микроциркуляции, с последующей одномоментной отменой на фоне внутривенного введения жидкостей и антибиотиков. Более длительный прием преднизолона закономерно приводит к подавлению иммунитета и развитию септизации процесса
- при отсутствии мочи вводятся только солевые сбалансированные растворы для восполнения объема эффективно циркулирующей жидкости в сосудах. После появления мочи добавляют коллоиды
- обработка антисептиками очагов поражения, возникших на коже и слизистых оболочках. При поражениях глаз закапывают капли с антибиотиками, при ангинозно – бубонной форме полоскания глотки растворами антисептиков
- при нагноении региональных периферических лимфоузлов производится эвакуация гнойно-некротических масс с последующим дренажом при необходимости
- мезентериальные лимфоузлы при нагноении при абдоминальной форме туляремии удаляют
- проводится хирургическое лечение гнойного медиастинита при нагноении медиастинальных лимфоузлов при легочной форме туляремии

Реконвалесцентов выписывают из стационара не раньше, чем 2 недели после нормализации температуры и удовлетворительном состоянии, рубцевании кожных язв. Больных, перенесших абдоминальную форму, выписывают при стабильно нормальной температуре в течение недели и более, нормальной функции ЖКТ. Выписку пациентов, переболевших глазо-бубонной формой, осуществляют после консультации офтальмолога. Выписывая больного после легочной формы туляремии, необходимо провести контрольное рентгенологическое исследование

Диспансерное наблюдение

Диспансеризация в течение 6 месяцев, учитывая возможность длительного сохранения возбудителя в лимфоузлах и поздних рецидивов, с плановыми ежемесячными медицинскими осмотрами инфекционистом; проведение стандартных клинических лабораторных исследований: общий анализ крови; общий анализ мочи; ИФА на антитела к возбудителю туляремии. В случае повышения температуры, появления локальной очаговой симптоматики или увеличения и болезненности лимфоузлов, обследование проводится внепланово и включает ПЦР и бактериологическое (биологическое) исследование соответствующего материала

Профилактические и противоэпидемические мероприятия:

С целью профилактики осуществляется эпидемиологический надзор за природными очагами туляремии. На неблагоприятных территориях проводят мероприятия, направленные на ограничение купания, запрещенное использование воды из открытых водоемов и предупреждение укусов насекомых. Жилые, складские и животноводческие помещения защищают от проникновения грызунов, осуществляют в этих помещениях профилактическую дератизацию.

К специфической профилактике туляремии среди людей относится иммунизация (вакцинация). Различают плановую и внеплановую (по эпидемическим показаниям) вакцинацию. Вакцинацию против туляремии проводят населению, проживающему на неблагополучных (энзоотичных) по туляремии территориях, а также контингентам, подвергающимся риску заражения этой инфекцией (полевые и лесные работы, обработка меха, лабораторная работа с животными и материалом, подозрительным на инфицирование возбудителем туляремии и другие). Вакцину вводят однократно подкожным методом в наружную поверхность средней трети плеча. Ревакцинация осуществляется через 5 лет по эпидемиологическим показаниям. Важной профилактической мерой является санитарно – просветительная работа, проводящаяся среди профессиональных групп, соприкасающихся с грызунами, и сельского населения.



Противоэпидемические мероприятия включают передачу информации о заболевшем в органы, осуществляющие государственный санитарно-эпидемиологический надзор (по месту выявления больного) в виде экстренного извещения, обязательную госпитализацию больного по клиническим показаниям, проведение эпидемиологического обследования очага с установлением источника инфекции и путей передачи. Истребительная дератизация проводится в жилище больного, а при необходимости – на территории всего населенного пункта. Лицам, находившимся под угрозой заражения, назначают перорально рифампицин по 0,3г 2 раза в сутки или доксициклин 0,2г 1 раз в сутки или тетрациклин по 0,5 г 3 раза в сутки. В эпидемическом очаге проводят массовые прививки против туляремии живой туляремиальной вакциной, особенно, если иммунная прослойка оказывается недостаточной (менее 90%). Лиц, контактировавших с больным, не изолируют, так как заболевшие не контагиозны, но за лицами, находившимися в одинаковых с больными условиях по риску заражения, проводят медицинское наблюдение в течение 21 дня. В жилище больного осуществляют дезинфекцию.