



СЧИТАТЬ ЛИ ТУЛЯРЕМИЮ ОСОБО ОПАСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ?

Л.В. Рубис

Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия

Should tularemia be considered a particularly dangerous infection?

L.V. Rubis

Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

Резюме

Туляремия — широко распространенная в мире бактериальная зоонозная инфекция, возбудитель которой в нашей стране отнесен ко 2 группе патогенности, что соответствует 3 группе по международной классификации для лабораторной службы. *F. tularensis* рассматривается как потенциальный агент биотерроризма категории А. В обзоре представлены современные сведения о возбудителе туляремии, особенностях клинического течения инфекции и заболеваемости, вызванной его разными подвидами. Освещены вопросы лечения и профилактики заболевания. Материал представлен с точки зрения соответствия инфекции критериям особо опасного заболевания. Вид включает 4 подвида, из которых лишь один, присутствующий только в некоторых штатах США и, вероятно, эволюционно наиболее старый, оценивается как высоковирулентный. Подвид, наиболее распространенный на европейском континенте, относится к числу умеренно-вирулентных и вызывает заболевания, не соответствующие критериям особо опасного заболевания по тяжести течения и уровню летальности. Имеется перечень препаратов, достаточно эффективных в отношении возбудителя туляремии при условии их своевременного назначения. Заболеваемость туляремией в странах, где ведется ее регистрация, обычно не превышает спорадический уровень. В то же время особенностью возбудителя является его пластичность во внешней среде, обуславливающая длительное сохранение эпизоотического потенциала природных очагов, в отдельные годы возникают крупные вспышки инфекции среди населения, часто при отсутствии видимых факторов риска. При этом возможности специфической и неспецифической профилактики ограничены и позволяют снизить риск заражения населения только при своевременном, быстром и адекватном реагировании на изменение ситуации. В различных странах ведутся работы по созданию вакцин на разных технологических платформах, но в настоящее время лишь в России, Беларуси и Казахстане применяется живая аттенуированная вакцина. Несмотря на то, что туляремию, вызванную дикими штаммами, нельзя отнести к особо опасным инфекциям, она требует пристального надзора.

Ключевые слова: туляремия, подвиды возбудителя, заболеваемость, вирулентность, лечение, профилактика, вакцинация.

Abstract

Tularemia is a widespread bacterial zoonotic infection in the world, the causative agent of it in our country is classified as pathogenicity group 2, which corresponds to group 3 according to the international classification for laboratory services. *F. tularensis* is considered a potential agent of category A bioterrorism. The review presents current information about the causative agent of tularemia, the features of the clinical course of the infection and the incidence rate associated with its different subtypes. The possibilities of treatment and prevention of the disease are highlighted. The material is presented from the point of view of whether the infection meets the criteria for a particularly dangerous disease. The species includes 4 subspecies, of which only one, present only in some states of the United States and probably the evolutionarily oldest, is assessed as highly virulent. The subspecies most widespread on the European continent is classified as moderately virulent and causes diseases that do not meet the criteria for a particularly dangerous disease in terms of severe and mortality rate. There is a list of drugs that are quite effective against the causative agent of tularemia, provided they are prescribed in a timely manner. The incidence of tularemia in countries where it is registered does not exceed sporadic levels. However, a feature of the pathogen is plasticity in the external environment which determines the long-term preservation of the epizootic potential of natural foci. In some years large outbreaks of infection occur, often in the absence of visible risk factors. The possibilities of specific and nonspecific prevention are limited and can reduce the risk of infection of the population only with a timely, quick and adequate response to changing situations. In various countries work is underway to create vaccines on different technological platforms, but currently only Russia, Belarus and Kazakhstan use the live attenuated vaccine. Although by wild strains is not a particularly dangerous disease, it requires close surveillance.

Key words: tularemia, subspecies of the pathogen, incidence, virulence, treatment, prevention, vaccination.

Туляремия — широко распространенная в мире бактериальная зоонозная инфекция [1, 2]. В РФ ее природные очаги существуют в 67 субъектах всех федеральных округов [3]. Одной из причин, по которой инфекция привлекла внимание исследователей, является опасение о возможности использования ее возбудителя в качестве агента биологической угрозы, впервые появившееся еще в середине XX в. По некоторым данным, микроорганизм использовался для производства биологического оружия, хотя к таким сообщениям следует относиться крайне осторожно [4, 5]. Биотеррористическая атака в США в 2001 г. с использованием спор сибирской язвы вновь вызвала интерес к возбудителю туляремии как к потенциальному биологическому агенту, который может быть применен с этой целью. Центр по контролю и профилактике заболеваний США классифицировал *F. tularensis* как потенциальный агент биотерроризма категории А [6, 7]. Были разработаны рекомендации для органов здравоохранения в случае применения *F. tularensis* в качестве биологического оружия [8]. Вспышка туляремии на фоне гражданской войны в Косово в 1999–2000 гг. на территориях, считавшихся незндемичными, дала основание предполагать использование возбудителя в качестве биоружия, но при более глубоком изучении ситуации гипотеза не нашла подтверждения [1, 9, 10]. Основанием для определения *Francisella tularensis* как потенциального агента биотерроризма категории А явились: высокая вирулентность для человека и многих животных; способность передаваться аэрозольным путем всему населению, что может приводить к большому числу случаев тяжелой пневмонии со смертельным исходом до 30%; изнурительное течение болезни; возможность сохранения бактерий в водной и почвенной среде в течение длительного времени, обуславливающее большое количество вторичных случаев у людей и животных; отсутствие вакцины и ограниченные возможности лечения, которые можно сократить при использовании резистентных штаммов [6, 11].

В нашей стране туляремию нередко относят к числу особо опасных инфекций (ООИ) [12, 13], хотя, несмотря на широкое использование термина ООИ в отечественной медицинской практике и научной литературе, он не имеет четкой формулировки [14]. В СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» сформулированы критерии опасного инфекционного заболевания: наличие хотя бы двух из следующих признаков: тяжелое течение, высокий уровень летальности и инвалидности, быстрое (эпидемическое) распространение, новая неизвестная болезнь, отсутствие средств специфической профилактики и лечения [15]. В определении отсутствует слово

«Особо», но его можно использовать для характеристики ООИ. В целом, это определение соответствует и заболеваниям, на которые распространяется действие «Международных медико-санитарных правил» [16]. В СанПиН 3.3686-21 туляремия определена как «Опасная зоонозная инфекция», в то время как чума, холера, сибирская язва и бешенство названы ООИ [15]. Она не включена в «Перечень социально значимых заболеваний и перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (утвержден постановлением Правительства РФ № 715 от 01.12.2004 г.) и «Перечень инфекций, требующих мероприятий по санитарной охране территории» (приложение к СанПиН 3.3686-21). Далее современные сведения о туляремии будут рассмотрены с точки зрения соответствия критериям ООИ.

Туляремию нельзя назвать новой неизвестной болезнью. В России случаи заболевания людей, которые ретроспективно можно оценить как туляремию, описывали в XIX в. Возбудитель ее был открыт Э. Френсисом в 1911 г., а о случаях заболеваний в 1920–1930-е гг. сообщали ученые СССР, стран Европы, Турции, Японии, Канады и США [17]. В США, в которой до Второй мировой войны регистрировалось наибольшее число больных туляремией, повторная активизация эпидемического процесса в середине XX в. была связана с завозом и расселением инфицированных кроликов (927 больных в 1950 г.). Затем число ежегодно регистрируемых больных снизилось до 342 в 1964 г., а с 1965 по 2020 г. варьировало в пределах 86–314 случаев [4, 17, 18]. Вспышки туляремии в конце 1930-х гг., во время Второй мировой войны и в послевоенные годы были описаны в СССР и в Центральной Европе (в Австрии, Германии, Чехословакии, Польше, Франции). Рост заболеваемости в этот период, в основном, регистрировался за счет нашей страны [1, 17, 19–23]. В дальнейшем в СССР и странах Европы заболеваемость снизилась до спорадического уровня с редкими вспышками. В последние десятилетия лидерами по заболеваемости в мире являются Швеция и Финляндия, в основном, за счет нескольких крупных вспышек [3, 22–25]. В РФ имело место 2 крупных подъема заболеваемости в 2005 и 2013 гг. (880 и 1063 случая), в течение 7 лет число больных составляло 108–170 человек, 14 лет — от 17 до 96 человек [3]. В 2005 г. больные регистрировались в 35 субъектах страны, из них в 6 произошли трансмиссивные вспышки с числом пострадавших от 33 до 403 (в Московской области) [25]. Во время трансмиссивной вспышки в Ханты-Мансийском автономном округе (ХМАО) в 2013 г. выявлено 1005 больных, в основном, в г. Ханты-Мансийске [26]. В 1992 г. только 12 стран сообщали о заболеваемости туляремией в ВОЗ, в настоящее время

обязательная регистрация туляремии введена в 31 стране Европы, в Турции и Японии [23, 27].

Вид *F. tularensis* включает 4 вирулентных для человека и животных подвида: *tularensis* (тип А, *nearctica*, неарктический подвид), *holarctica* (тип В, голарктический подвид), *mediasiatica* (среднеазиатский подвид) и *novicida*, а также ряд видов, условно-патогенных для человека и животных [1, 13]. Подвиды различаются по генетической структуре, биохимической активности, географическому распространению и степени вирулентности. Все подвиды *F. tularensis* схожи по содержанию генов. Тем не менее, установленное с использованием разных гено-молекулярных методов большее генетическое разнообразие *subsp. tularensis* по сравнению с географически шире распространенным *subsp. holarctica* дают основание предполагать более позднее происхождение последнего. Подвиды *mediasiatica* и *novicida* имеют высокий полиморфизм, но из-за небольшого количества исследованных штаммов их реальное генетическое разнообразие изучено недостаточно [28, 29].

F. tularensis subsp. tularensis встречается только в США, где, по разным оценкам, он вызывает около 70–90% случаев туляремии, и Канаде [1, 2, 18, 30]. Подвид включает 2 генотипа: являющийся наиболее вирулентным и встречающийся в центральных штатах А1(А-east), разделяемый на А1b и А1а, и менее вирулентный А2 (А-west), встречающийся в западных штатах США. Заражение подтипом А1 связано с зайцеобразными, кошками и клещами (*A. Americanum* и 3 *vugami Dermacentor*), подтип А2 — с грызунами вокруг водоемов и двукрылыми кровососущими насекомыми [30–33]. Сообщалось о выделении штаммов с биологическими свойствами, характерными для этого подвида от блох и клещей, собранных в 1978–1996 гг. в Дунайском регионе Словакии, но случаев заболевания у людей в Европе не выявлено [7, 33, 34].

Наиболее распространен в мире *subsp. holarctica*, встречающийся в Северной Америке, Европе, Азии, в том числе на всей территории Российской Федерации [1, 2, 7, 17]. Внутри подвида выделено 4 основные генетические группы с различными подгруппами, имеющими определенную географическую приуроченность. Подвид разделяют на 3 биовара, для стран Западной Европы характерен биовар, чувствительный к эритромицину, а для стран Восточной Европы — устойчивый к нему [7]. *F. tularensis subsp. mediasiatica* изолирован в Казахстане, Узбекистане, Туркмении, а также в Красноярском, Алтайском краях и Республике Алтай [4, 13, 35]. *F. tularensis subsp. novicida* редко выделяли в Северной Америке, в 1 случае в Австралии [29].

По степени вирулентности *subsp. tularensis* определен как высоковирулентный, *holarctica*

и *mediasiatica* — как умеренно вирулентные, *novicida* — низковирулентный [1, 13]. Исследования, проведенные с участием добровольцев в США в 1950–1960 гг., показали, что заражающая доза *F. tularensis subspecies tularensis* составляет всего 10 бактериальных клеток при проникновении через поврежденную кожу и 25 при вдыхании аэрозоля (McCrumb, 1961; Saslaw et al., 1961), в связи с чем возбудитель считается одним из наиболее контагиозных патогенов человека [1]. Данные о заражающей дозе подвидов *holarctica* и *ediasiatica* в литературе не представлены. Тем не менее, несколько вспышек легочной формы туляремии, вызванной *subsp. holarctica*, свидетельствуют о достаточно серьезном эпидемическом потенциале последнего при наличии дополнительных факторов риска. Так, зимой 1942 г. в Подмоскowie вспышка, возникшая в результате использования контаминированной грызунами соломы для утепления окопов, охватила несколько десятков тысяч солдат [19, 36]. В Финляндии во время самой крупной вспышки с начала регистрации туляремии 9% из 227 пациентов, заболевших в июле — октябре 2000 г., имели признаки пневмонии [37]. В Швеции в июле — сентябре 2010 г. была зарегистрирована вспышка туляремии, вызванная разными геновариантами возбудителя, в которой у 67 из 78 больных была диагностирована пневмония, из них 1 умер [38], но во время другой, самой крупной вспышки в Швеции, в 2019 г. легочная форма была диагностирована лишь у 4 из 979 заболевших [39]. В США потенциальными агентами биотерроризма считают оба встречающихся там подвида — *tularensis* и *holarctica*, так как механизмы вариации вирулентности между ними полностью не изучены [11]. Показано, что *subsp. tularensis* может приводить к развитию тяжелых форм заболевания с развитием рабдомиолиза и септического шока. До применения антибиотиков для лечения туляремии летальность составляла 3–15%, при легочной форме до 30–60%, но в современных условиях она снизилась до уровня менее чем 2% [1, 8, 40, 41]. Современные исследования, проведенные в США, показали, что наиболее высокую летальность (24%) имеет только вариант А1b, в то время как для А1а и А2 она составляет 4 и 0%, а для типа В (*subsp. holarctica*) — 7% [42]. В то же время в Европе до появления антибиотиков смертью заканчивались менее 1% случаев туляремии, вызванных *subsp. holarctica*, а в настоящее время смерть у пациентов, получающих соответствующее лечение, крайне редка [7, 11, 36, 43]. О случаях заболевания людей, вызванных *subsp. mediaasiatica*, сообщалось редко [13, 35].

В естественных условиях заражение тулярией может происходить при попадании возбудителя через поврежденную кожу (укусы кровососущих

членистоногих, присасывание клещей, прямой контакт с инфицированными животными или их тушками), при ингаляции содержащего бактерии аэрозоля, при употреблении инфицированных воды или продуктов. Путь передачи и входные ворота определяют клиническую форму заболевания [1, 7, 36]. Существует несколько классификаций клинических форм туляремии. По классификации Г.П. Руднева (1934 г.) различают бубонную (переименованную приказом Минздрава России № 125 от 14.04.1999 г. в гландулярную), язвенно-бубонную (ульцерогландулярную), глазо-бубонную (окулогландулярную), ангинозно-бубонную (орофарингиальную), желудочно-кишечную (абдоминальную) и легочную формы [36]. В классификации ВОЗ отсутствует абдоминальная, но указана тифоидная форма [1]. МКБ-10 не содержит гландулярную и орофарингиальную формы, но включает генерализованную форму и туляремию неуточненную. При контактном пути заражения через кожу и слизистую глаз развивается гландулярная и окулогландулярная формы, при трансмиссивном (инокулятивном) — ульцерогландулярная, при воздушно-пылевом (аспирационном, аэрозольном) — легочная, при пищевом или водном — орофарингиальная или абдоминальная формы [1, 7, 36]. Возможно, орофарингиальная форма может развиваться и при попадании возбудителя через верхние дыхательные пути. То, по какому варианту будет развиваться инфекция, зависит от дозы попавшего в организм возбудителя и состояния его иммунной системы. Показано, что абдоминальная форма может развиваться при массивном поступлении возбудителя у детей, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом [7, 36, 44]. Легочная, которая может протекать по бронхитическому или пневмоническому варианту как подострая или хроническая инфекция, и абдоминальная формы имеют наиболее тяжелое течение [1, 36]. Но без адекватного лечения и при гландулярных формах может развиваться хроническое нагноение лимфатических узлов с развитием свищей [7].

Наиболее распространенный путь заражения в Европе, в том числе на территории России, — трансмиссивный, связанный с клещами и кровососущими насекомыми, а наиболее распространенные клинические формы — ульцерогландулярная, реже — гландулярная, имеющие доброкачественное течение [77, 23, 45–47]. Гнойные лимфоадениты развиваются довольно редко, во время вспышки в ХМАО они были выявлены лишь у 9% из 157 заболевших детей, но у европейских пациентов их частота составляла почти у 30%, что, по видимому, являлось результатом несвоевременно начатого и неэффективного лечения [7, 26]. Окулогландулярная, орофарингиальная и абдоминаль-

ная формы туляремии на европейском континенте регистрируются редко, хотя это может быть связано с проблемами дифференциальной диагностики. Как правило, такие формы выявляются только при расследовании вспышек [1, 7, 19, 23, 38, 48]. Тем не менее, имеются сообщения о спорадических случаях орофарингиальной и абдоминальной форм во Франции, Германии и России [21, 23, 44, 49]. Легочная форма туляремии, регистрировавшаяся в СССР во время Великой Отечественной войны и в послевоенные годы, была связана с заражением при работе с контаминированными возбудителем фуражом и зерном в закрытых помещениях [19, 36]. Несмотря на отдельные вспышки, в настоящее время легочная форма туляремии считается редкой в Европе, однако также нельзя исключить ее неполную выявляемость [1, 7].

Воздушно-пылевой путь заражения туляремии может представлять опасность в лабораторных условиях. Описано несколько групповых очагов лабораторного заражения туляремией в середине XX в. с развитием легочных и тифоидных форм заболевания. Повышение требований биологической безопасности в лабораториях и частично использование живой туляремийной вакцины привело к снижению числа случаев заражения [50–52]. С целью организации безопасной работы в микробиологических лабораториях ВОЗ предложена классификация микроорганизмов по группам риска, соответствующим уровню биобезопасности [53]. Патогенные агенты, имеющие высокий индивидуальный и общественный риск (вызывают серьезные заболевания и легко распространяются, как правило, отсутствуют эффективные профилактические и лечебные меры), относятся к 4-й группе, имеющие высокий индивидуальный, но низкий общественный риск — к 3-й группе, имеющие умеренную индивидуальную и низкую общественную опасность — к 2-й группе. При разработке национальных и региональных классификаций ВОЗ рекомендует к 3-му уровню биобезопасности относить все работы со штаммами *F. tularensis subspecies tularensis* и работы со штаммами подвидов *holarctica* и *mediasiatica*, при которых возможно образование аэрозоля, а ко 2-му уровню — работы с подвидом *novicida* и вакцинным штаммом [1]. В нашей стране вид *F. tularensis* без разделения на подвиды отнесен ко 2-й группе патогенности [15], что соответствует 3-й группе (уровню биобезопасности) по международной классификации.

Как было сказано выше, в современных условиях туляремия, вызванная циркулирующими в природе штаммами разных подвидов, достаточно эффективно лечится с помощью антибиотиков, при условии их своевременного назначения. Патогенность *F. tularensis* определяется внутриклеточным

образом жизни бактерии, способной размножаться в различных клетках-хозяевах: эпителиальных, эндотелиальных, дендритных, макрофагах и нейтрофилах, обуславливая различные клинические проявления болезни [54]. Активными в отношении нее являются антибиотики с внутриклеточным фармакокинетическим и фармакодинамическим действием. Возбудитель проявляет значительную чувствительность только к 3 классам антибиотиков: тетрациклам, аминогликозидам и фторхинолонам, являющимся препаратами первой линии для лечения туляремии. Фторхинолоны и тетрациклин рекомендуются при туляремии легкой и средней степени тяжести, последний оказывает лишь бактериостатическое действие, что может привести к рецидивам, особенно при коротком курсе лечения. Возможность побочных эффектов фторхинолонов и тетрациклина ограничивают их использование для детей и беременных женщин. Из аминогликозидов стрептомицин остается эталонным препаратом для лечения тяжелых форм, менее эффективен гентамицин, не проникающий через мембрану, но уничтожающий внеклеточно находящиеся бактерии. У 5–25% пациентов отмечались неудачи или рецидивы лечения, но о приобретении возбудителем резистентности к этим 3 препаратам не сообщалось [3, 7]. В настоящее время изучаются возможности использования в терапевтических целях антибиотиков, к которым не выявлена устойчивость возбудителя, соединений с потенциальной ингибирующей активностью метаболизма бактерий, моноклональных антител (отдельно или в сочетании с антибиотиками), препаратов, усиливающих иммунный ответ организма [11].

В последнее время появляются сообщения о выявлении *F. tularensis* в различных биотических и абиотических объектах окружающей среды, однако наличие схожих нуклеотидных последовательностей у различных видов в семействе *Francisellaceae*, в том числе условно-патогенных или не патогенных для людей, может приводить к ложным выводам о широте распространения возбудителя [55]. Тем не менее, высокая экологическая пластичность, возможность наземного и водного существования, устойчивость к низким температурам, множественность резервуаров и разнообразие путей передачи микроорганизма определяют его достаточно широкое распространение в природе [7, 23, 25]. Природные очаги туляремии характеризуются способностью десятилетиями сохранять эпизоотический и эпидемический потенциал, изменять границы и периодически активизироваться с развитием вспышек заболеваний среди людей после длительных периодов эпидемического благополучия, часто при отсутствии видимых экологических, климатических, ландшафтных, гидрологических, хозяйственных и других факторов риска [55, 56].

Их практически невозможно полностью оздоровить или ликвидировать [7, 11, 25], за исключением радикального изменения ландшафта на значительной территории, полностью исключающего возможность существования резервуара или переносчиков возбудителя. Но комплекс неспецифических мер профилактики и вакцинации может в некоторой степени снизить риск заражения населения. Основными профилактическими мерами во всем мире являются действия, ограничивающие контакт людей с резервуарами *F. tularensis*, перечень которых может варьировать в зависимости от конкретных условий территории [1, 11, 23]. Это могут быть меры, направленные на создание неблагоприятных условий для концентрации и истребления вблизи поселений природных резервуаров инфекции (грызунов и кровососущих членистоногих), включая изменение ландшафтов, осушение болот, мелиорацию и окультуривание земель, санитарно-гигиенические и коммунальные меры и т.п., использование населением средств индивидуальной защиты от нападения членистоногих или при проведении каких-либо видов работ, могущих сопровождаться образованием аэрозоля, содержащего бактерии. К распространенным в современных условиях рискованным видам работ можно отнести стрижку травы на территориях, где возможно присутствие инфицированных грызунов [57].

В случае высокого риска заражения в США, Японии и странах Европы рекомендован профилактический курс фторхинолонов [2, 7, 11]. В нашей стране антибиотикопрофилактика туляремии не проводится, а основным способом защиты считается вакцинация [3, 25, 55], хотя рассматривать туляремию как вакциноконтролируемую инфекцию [17] вряд ли правильно. Для производства живой туляремийной вакцины в 1940-е гг. в результате селекции низковирулентных вариантов туляремийного микроба из природных штаммов был получен вакцинный штамм *F. tularensis* 15 высокой иммуногенностью, через ряд лет практически полностью ее утративший. В дальнейшем штамм несколько раз подвергался восстановлению иммуногенных свойств (1950, 1960, 2003 гг.) и используется до настоящего времени как штамм *F. tularensis* 15 НИИЭГ [12]. Широкая вакцинация населения в Советском Союзе проводилась в 1950–1960-е гг., когда число вакцинированных колебалось от 6 до 13 млн в год [19]. К началу XXI в. суммарное число вакцинированных и ревакцинированных лиц сократилось примерно до 2 млн человек [25], в 2015–2022 гг. — до 0,9–1,1 млн [3, 13]. Отечественная живая аттенуированная вакцина является единственным в мире препаратом, используемым для профилактики туляремии в нашей стране, Казахстане и Беларуси [2]. Некоторое время вакцина, содержащая штамм, созданный

на основе российского вакцинного штамма, использовалась для иммунизации работников лабораторий в других странах, но в дальнейшем от нее отказались из-за сохранения значительной вирулентности и недостаточной иммуногенности в отношении *subsp. tularensis*. В настоящее время туляремиальная вакцина не лицензирована ни в США, ни Европейском Союзе в связи с несоответствием требованиям безопасности, сложностью стандартизации производства и слабой изученностью создаваемого иммунитета [1, 52, 57, 58]. После 2001 г. в разных странах активизировалась работа по созданию противотуляремиальных вакцин на разных платформах: живых на основе новых вакцинных штаммов, убитых, субъединичных и рекомбинантных, но, несмотря на активные исследования, пока они далеки от завершения [25, 57–59].

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать вывод о том, что туляремия является достаточно давно известным заболеванием, вновь привлекающим к себе внимание. Возбудитель, широко распространенный в природе, за исключением одного, вероятно, эволюционно более старого подвида, присутствующего только в некоторых штатах США, вызывает доброкачественные заболевания, не соответствующее критериям особо опасного заболевания по тяжести течения, уровню летальности и инвалидности. Несмотря на широкий ареал хозяев и переносчиков возбудителя, крупные вспышки развиваются редко и на ограниченных территориях. В настоящее время в арсенале врачей имеются эффективные меры в отношении присутствующих в природе подвидов *F. tularensis*, а проблемы лечения в большей степени связаны с их поздним назначением из-за несвоевременной диагностики заболевания. Проблему представляет ограниченность возможностей специфической и неспецифической профилактики. Применение отечественной вакцины должно сопровождаться постоянным контролем сохранения высокой иммуногенности и низкой вирулентности вакцинного штамма, а также анализом иммунологической и эпидемиологической эффективности различных стратегий вакцинации. Вместе с тем, возможность длительного сохранения *F. tularensis* в абиотических и биотических объектах внешней среды с непредсказуемыми подъемами эпизоотической активности, приводящими к росту заболеваемости людей, а также возможность создания штаммов возбудителя с повышенными вирулентными свойствами и резистентностью к известным антибиотикам, которые могут использоваться в террористических целях, подчеркивают целесообразность совершенствования эпидемиологического и эпизоотологического надзора за инфекцией с целью своевременного, быстрого и адекватного реагирования на изменение ситуации.

Литература

1. WHO Guidelines on Tularemia. World Health Organization; 2007. p.125 или ВОЗ — WHO Guidelines on Tularemia: Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva:WHO Press. 2007:1 — 115
2. Кудрявцева, Т.Ю. Туляремия в мире / Т.Ю. Кудрявцева, А.Н. Мокриевич // *Инфекция и иммунитет*. — 2021. — № 11(2). — С. 249–264. — <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TTW-1380>.
3. Кудрявцева, Т.Ю. Множественная лекарственная устойчивость клеток *F. tularensis subsp. holarctica*, анализ эпизоотологической и эпидемиологической ситуации по туляремии на территории Российской Федерации в 2022 г. и прогноз на 2023 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2023. — № 1. — С.37–47. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>
4. Derya Karataş Yeni, Fatih Büyük, Asma Ashraf, M. Salah ud Din Shah Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiologica*. 2021; 66:1–14 <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00827-z>
5. Oyston P.C.F., Sjøstedt A., Titball R.W. Tularemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nat Rev Microbiol*.2004; (2): 967–78.
6. Rotz L., Khan A., Lillibridge S.et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases*. — 2002; 8 (2): 225–230.
7. Maurin M., Gyuranecz M. Tularemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 113–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00355-2)
8. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. et al. Tularemia as a biological weapon — Medical and public health management. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.2001; 285(21):2763–2773
9. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A. et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases*. 2002; 8 (1): 69–73.
10. Русев, И.Т. Эпидемические вспышки и эпизоотии туляремии, как последствия авиационных бомбардировок в Косове / И.Т. Русев, В.Н. Закусило // *Вестник Днепропетровского Университета. Биология. Медицина*. — 2012. — Т. 3, № 2. — С. 71–80.
11. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism?, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015;13(2):141-144. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.986463>
12. Саяпина, Л.В. Современное Состояние вакцинопрофилактики особо опасных инфекций / Л.В. Саяпина, В.П. Бондарев, Ю.В. Олефир // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2016. — № 2. — С.107–110. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-2-107-110>
13. Кудрявцева, Т.Ю. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2019. — № 1. — С. 32–41. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>
14. Рубис, Л.В. От конвенционных инфекций к инфекциям, вызывающим чрезвычайные ситуации / Л.В. Рубис // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — М., 2022. — № 1. — С. 6–10. — <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.6-10>
15. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» Доступно на: <https://www.rosпотребнадзор.ru>
16. WHO. International Health Regulations, 3 edition. GENEVA: World Health Organization; 2016. 75 p.

17. Мокриевич, А.Н. Туляремия: состояние проблемы и методы исследования / А.Н. Мокриевич [и др.]; под ред. академика РАН И.А. Дятлова. — М.: «Династия», 2019. — 264 с.
18. Centers for Diseases Control <https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html>
19. Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке : руководство для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский. — М.: Медицина, 2003. — С.184—214.
20. Dwibedi C., Birdsell D., Lärkeryd A., Myrtenäs K., Öhrman C., Nilsson E., Karlsson E., Hochhalter C., Rivera A., Maltinsky S., Bayer B., Keim P., Scholz H.C., Tomaso H., Wittwer M., Beuret C., Schuerch N., Pilo P., Hernández Pérez M., Rodriguez-Lazaro D., Escudero R., Anda P., Forsman M., Wagner D.M., Larsson P., Johansson A. Long-range dispersal moved *Francisella tularensis* into Western Europe from the East. *Microb Genom.* 2016 Dec 12; 2(12): 000100. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000100>.
21. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularemia in Germany — a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018 Feb 16; 8:40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0004>
22. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms.* 2020 Oct; 8(10): 1597. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
23. Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137—2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
24. Tularaemia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. (Cited 01 Apr 2021). [Internet] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tularamia>
25. Мещерякова, И.С. Туляремия: современная эпидемиология и вакцинопрофилактика (к 80-летию создания первой туляремийной лаборатории в России) / И.С. Мещерякова // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2010. — 2 (51) . — С.17—22. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23/>
26. Гирина, А.А. Вспышка туляремии в Ханты-Мансийске в 2013 г.: клинико-эпидемиологические особенности в детской популяции / А.А. Гирина [и др.] // *Журнал инфектологии.* — Т. 7, № 4. — 2015. — С. 83—87.
27. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по туляремии на территории Российской Федерации в 2019 г. и прогноз на 2020 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций.* — 2020. — № 1. — С. 21—32. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-21-32>
28. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Bystrom M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11): 3903—8. <https://doi.org/10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005>
29. Сорокин, В.М. Дифференциация подвидов *Francisella tularensis* методом INDEL-типирования / В.М. Сорокин // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2022. — Т. 99, № 2. — С.193—202. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-189>
30. Dahlgren F.S., Mandel E.J., Krebs J.W., Massung R.F., McQuiston J.H. Increasing incidence of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophilum* in the United States, 2000—2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85:124—131
31. Farlow J., Wagner D.M., Dukerich M., Stanley M., Chu M., Kubota K., et al. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11:1835—1841.
32. Bishop A., Wang Hsiao-Hsuan, Donaldson T. G., Brockinton E. E., Kothapalli E., Clark S., Vishwanath T., Canales T., Sreekumar K., Grant W. E., Teel P.D. Tularemia cases increase in the USA from 2011 through 2019. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2023; 3: 100116. <https://doi.org/10.1016/j.crvb.2023.100116>
33. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms.* 2020 Oct; 8(10): 1597. Published online 2020 Oct 16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
34. Gurycová D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol.* 1998 Dec;14(8):797-802. <https://doi.org/10.1023/a:1007537405242>.
35. Олсуфьев, Н.Г. Подвидовая систематика *Francisella tularensis* / Н.Г. Олсуфьев, И.С. Мещерякова // *Int J Syst Bacteriol.* — 1983. — № 33. — С. 872—874.
36. Никифоров, В.В. Туляремия: от открытия до наших дней / В.В. Никифоров, Г.Н. Кареткина // *Инфекционные болезни.* — 2007. — № 5 (1) . — С. 67—76.
37. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill.* 2015; 20(33):21209. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209>.
38. Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms.* 2021. Jun 28; 9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>
39. Dryselius R., Hjertqvist M., Mäkitalo S., Lindblom A., Lilja T., Eklöf D. Lindström A.S. Large outbreak of tularemia, central Sweden, July to September 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii=1900603. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900603>
40. Dienst F.T. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J. La. State Med. Soc.* 1963.115: 114-127
41. Evans M. E., Gregory D. W., Schaffner W., McGee Z. A. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:251—269
42. Kugeler K.J., Mead P.S., Janusz A.M., et al. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2009;48: 863—70
43. Sjöstedt A. Tularemia epidemiology pathogen history, physiology and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29
44. Рубис, Л.В. Редкие клинические случаи туляремии / Л.В. Рубис, О.В. Екимова // *Журнал инфектологии.* — 2023. — Т.15, №1. — С. 134—138. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-134-138>
45. Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms.* 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
46. Демидова, Т.Н. Современная эпидемиологическая ситуация по туляремии в Северо-Западном федеральном округе России / Т.Н. Демидова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2016. — Т. 5, № 90. — С. 14—23. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
47. Утенкова, Е.О. Туляремия как причина лимфаденопатий у взрослых и детей / Е.О. Утенкова, Л.В. Опарина, Л.В. Малкова // *Журнал инфектологии.* — 2019. — Т.11, № 3. — С. 27—31. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31>
48. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections.* 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
49. Johansson A., Berglund L., Sjöstedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases.* 2001;33 (2):267—268. <https://doi.org/>
50. Overholt E.L. et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad-spectrum antibiotics. *American Journal of Medicine.* 1961; 30:785—806.

51. Burke DS (1977). Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live *Francisella tularensis* vaccine in prevention of laboratory acquired tularemia. *The Journal of Infectious Diseases*. 1977; 135(1):55–60.

52. Rusnak J.M. et al.. Risk of occupationally acquired illness from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. *Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science*. 2004; 2(4):1–13.

53. ВОЗ. Практическое руководство по биологической безопасности в лабораторных условиях. 3-е издание. — Женева: ВОЗ, 2004. — С. 10

54. Jones B.D., Faron M., Rasmussen J.A., Fletcher J.R. Uncovering the components of the *Francisella tularensis* virulence stealth strategy. *Front. Cell. Infect. Microbiol*. 2014; 4:32. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00032>

55. Кудрявцева, Т.Ю. Генетическое разнообразие семейства *Francisellaceae*, анализ ситуации по заболеваемости туляремией на территории Российской Федерации в 2021 г. и прогноз на 2022 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2022. — № 1. — С. 6–14. — <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-6-14>

56. Мещерякова, И.С. Оценка современной эпизоотологической и эпидемиологической активности природных очагов туляремии в Российской Федерации / И.С. Мещерякова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2015. — № 1. — С. 221.

57. Feldman K. A. Tularemia. *J. Am. Vet. Med. Assoc*. 2003; 222: 725–730. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.725>

58. Jia Q., Horwitz M.A. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 May 15;8:154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00154>. PMID: 29868510; PMCID: PMC5963219.

59. Прилуцкий, А.С. Туляремия: этиология, эпидемиология, вакцинопрофилактика / А.С. Прилуцкий, Ю.Д. Роговая, В.Г. Зубко // *Университетская клиника*. — 2017. — Т.13, № 2. — С. 231–237.

60. Мокриевич, А.Н. Иммуногенность и реактогенность штамма *Francisella tularensis* 15/23-1 ресА — кандидата для создания новой живой туляремийной вакцины / А.Н. Мокриевич [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2015. — Т. 14, № 6. — С. 74–86. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-74-86>

References

1. WHO Guidelines on Tularaemia. World Health Organization; 2007. p.125 или ВОЗ — WHO Guidelines on Tularemia:Epidemic and Pandemic Alert and Responses. Geneva:WHO Press. 2007:1–115

2. Kudryavtseva T.Yu., Mokrievich A.N. Tularemia in the world. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021; 11 (2): 249-264. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TTW-1380> (in Russian)

3. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Borzenko M.A., Pichurina N.L., Pavlovich N.V., Noskov A.K., Trankvilevsky D.V., Khranov M.V., Dyatlov I.A. Multidrug Resistance of *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Epizootiological and Epidemiological Analysis of the Situation on Tularemia in the Russian Federation in 2022 and Forecast for 2023. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2023; 1:37–47. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-1-37-47>

4. Derya Karataş Yeni, Fatih Büyüç, Asma Ashraf, M. Salah ud Din Shah Tularemia: a re-emerging tick-borne infectious disease. *Folia Microbiologica*. 2021; 66:1–14 <https://doi.org/10.1007/s12223-020-00827-z>

5. Oyston P.C.F., Sjøstedt A., Titball R.W. Tularaemia: bioterrorism defence renews interest in *Francisella tularensis*. *Nat Rev Microbiol*.2004; (2): 967–78.

6. Rotz L., Khan A., Lillibridge S.et al. Public Health Assessment of Potential Biological Terrorism Agents. *Emerging Infectious Diseases*. — 2002; 8 (2): 225–230.

7. Maurin M., Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016;16: 113–24. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00355-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00355-2)

8. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., Ascher M.S., Eitzen E. et al. Tularemia as a biological weapon — Medical and public health management. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*.2001; 285(21):2763–2773

9. Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A. et al.Tularemia outbreak investigation in Kosovo: Case control and environmental studies. *Emerging Infection Diseases*. 2002; 8 (1): 69–73.

10. Rusev I.T. Zakusilo V.N. Epidemic outbreaks and epizooty of tularemia as consequences of aviation bombing in Kosovo. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology. Medicina*. 2012; 3(2):71–80. (in Russian)

11. Maurin M. *Francisella tularensis* as a potential agent of bioterrorism?, Expert Review of Anti-infective Therapy. 2015;13(2):141-144.

12. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.986463>

13. Sayapina L.V., Bondarev V.P., Olefir Yu.V.Current State of the Vaccine Prophylaxis of Particularly Dangerous Infections. 2016; 2:107–110. <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-2-107-110>

14. Kudryavtseva T.Yu. Epidemic Activity of Natural Tularemia Foci in the Territory of the Russian Federation in 2018 and Forecast of the Situation for 2019 / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019; 1:32–41. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>

15. Rubis L.V. From conventional infections to infections causing emergencies. *Epidemiology and infectious diseases*. 2022; 1:6-10. *Epidemiology and infectious diseases*. (In Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2022.12.1.6-10>

16. SanPiN 3.3686-21 «Sanitary and epidemiological requirements for the prevention of infectious diseases». (In Russ.). Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru>

17. WHO. International Health Regulations, 3 edition. GENEVA: World Health Organization; 2016. 75 p.

18. Mokrievich A.N., Kravchenko T.B., Firstova V.V., Titareva G.M., Dyatlov I.A., Timofeev V.S. Tularemia: state of the problem and research methods (edited by Academician of the Russian Academy of Sciences I.A. Dyatlov). M. "Dynasty". — 2019: 264 p.

19. Centers for Diseases Control <https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html>

20. Pokrovskiy V.I., Onischenko G.G., Cherkasskiy B.A. The Evolution of Infectious Diseases in the 20th Century: A Guide for Physicians. M.: «Medicina»; 2003. p.184-214

21. Dwibedi C., Birdsall D., Lärkeryd A., Myrtenäs K., Öhrman C., Nilsson E., Karlsson E., Hochhalter C., Rivera A., Maltinsky S., Bayer B., Keim P., Scholz H.C., Tomaso H., Wittwer M., Beuret C., Schuerch N., Pilo P., Hernández Pérez M., Rodríguez-Lazaro D., Escudero R., Anda P., Forsman M., Wagner D.M., Larsson P., Johansson A. Long-range dispersal moved *Francisella tularensis* into Western Europe from the East. *Microb Genom*. 2016 Dec 12; 2(12): 000100. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000100>.

22. Faber M., Heuner K., Jacob D., Grunov R. Tularemia in Germany — a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018 Feb 16; 8:40. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.0004>

23. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in

- Austria // *Microorganisms*. 2020 Oct; 8(10): 1597. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
24. Hestvir G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fok N. J., Uhlorn, H., Artois M., Hannant D., Hutchings M.R., Matisson R., Yon L., Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. *Epidemiol. Infect.* 2015; 143: 2137–2160. <https://doi.org/10.1017/S0950268814002398>
25. Tularaemia. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC; 2021. (Cited 01 Apr 2021). [Internet] Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/tularaemia>
26. Meshcheryakova I.S. Tularemia: modern epidemiology and vaccination (on the occasion of the 80th anniversary of the creation of the first tularemia laboratory in Russia). *Epidemiology and vaccination*. 2010; 2 (51):17-22. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23>
27. Girina A.A., Dobrovol'skij A.A., Kurganskaja A.Yu., Koshilova N.A., Shheglinkova N.Yu., Nikolaeva G.D. The outbreak of tularemia in Khanty-Mansiysk in 2013: clinical and epidemiological features in children. *Journal Infectology*. 2; 7(4): 2015: 83-87
28. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kholin A.V., Mazepa A.V., Kulikalova E.S., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Epidemiological and Epizootiological Situation on Tularemia in Russia and Neighboring Countries in 2019, the Forecast for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020; 1:21–32. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-21-32>
29. Svensson K., Larsson P., Johansson D., Bystrom M., Forsman M., Johansson A. Evolution of subspecies of *Francisella tularensis*. *J. Bacteriol.* 2005; 187(11): 3903–8. <https://doi.org/10.1128/JB.187.11.3903-3908.2005>
30. Sorokin V.M., Vodopyanov A.S., Tsimbalistova M.V., Pavlovich N.V. Differentiation of the *Francisella tularensis* subspecies by the INDEL typing method. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2022;99(2):193–202. Сорокин В.М., 10.36233/0372-9311-189
31. Dahlgren F.S., Mandel E.J., Krebs J.W., Massung R.F., McQuiston J.H. Increasing incidence of Ehrlichia chaffeensis and Anaplasma phagocytophilum in the United States, 2000–2007. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011;85:124–131
32. Farlow J., Wagner D.M., Dukerich M., Stanley M., Chu M., Kubota K., et al. *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2005;11:1835–1841.
33. Bishop A., Wang Hsiao-Hsuan, Donaldson T. G., Brockinton E. E., Kothapalli E., Clark S., Vishwanath T., Canales T., Sreekumar K., Grant W. E., Teel P.D. Tularemia cases increase in the USA from 2011 through 2019. *Curr Res Parasitol Vector Borne Dis.* 2023; 3: 100116. <https://doi.org/10.1016/j.crpvbd.2023.100116>
34. Seiwald S., Simeon A., Hofer E., Weiss G. et al. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria // *Microorganisms*. 2020 Oct; 8(10): 1597. Published online 2020 Oct 16. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8101597>
35. Gurycová D. First isolation of *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur J Epidemiol.* 1998 Dec;14(8):797-802. <https://doi.org/10.1023/a:1007537405242>.
36. Olsufjev N. G., Meshcheryakova I. S. Subspecific taxonomy of *Francisella tularensis*. *Int J Syst Bacteriol.* 1983; 33:872–874.
37. Nikiforov V.V., Karetkina G.N. Tularemia: from discovery to the present day. *Infekts. bol. Moscow*; 2007; 5 (1): 67 – 76
38. Rossow H., Ollgren J., Hytönen J., Rissanen H., Huitu O., Henttonen H., Kuusi M., Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. *Euro Surveill.* 2015; 20(33):21209. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es2015.20.33.21209>.
39. Camille D. B., Hennebique A., Peyroux J., Pelloux I., Caspar Y., Maurin M. Presence of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* DNA in the Aquatic Environment in France. *Microorganisms*. 2021. Jun 28; 9(7):1398. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071398>
40. Dryselius R., Hjertqvist M., Mäkitalo S., Lindblom A., Lilja T., Eklöf D. Lindström A.S. Large outbreak of tularemia, central Sweden, July to September 2019. *Euro Surveill.* 2019;24(42):pii = 1900603. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.42.1900603>
41. Dienst F.T. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J.La. State Med.Soc.* 1963.115: 114-127
42. Evans M. E., Gregory D. W., Schaffner W., McGee Z. A. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:251–269
43. Kugeler K.J., Mead P.S., Janusz A.M., et al. Molecular epidemiology of *Francisella tularensis* in the United States. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 863–70
44. Sjöstedt A. Tularemia epidemiology pathogen history, physiology and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29
45. Rubis L.V., Ekimova O.V. Rare clinical cases of tularemia. *Journal Infectology*. 2023;15(1):134-138. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-1-134-138>
46. Abdellahoum Z., Maurin M., Bitam I. Tularemia as a Mosquito-Borne Disease. *Microorganisms*. 2021; 9: 26. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010026>
47. Demidova T.N., Popov V.P., Orlov D.S., Mikhaylova T.V., Meshcheryakova I.S. The current epidemiological situation with tularemia in the Northwestern Federal District of Russia. *Epidemiology and vaccination*. 2016; 5(90):14-23 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-5-14-23> /
48. Utenkova E.O., Oparina L., Malkova L.V. Tularemia as a cause of lymphadenopathy in adults and children. *Journal of Infectology*. 2019; 11 (3): 27-31. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-27-31>
49. Hennebique A., Boisset S., Maurin M. Tularemia as a waterborne disease: a review. *Emerging Microbes & Infections*. 2019; 8. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1638734>
50. Johansson A., Berglund L., Sjöstedt A., Tarnvik A. Ciprofloxacin for treatment of tularemia. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;33 (2):267–268. <https://doi.org/>
51. Overholt E.L. et al. An analysis of forty-two cases of laboratory-acquired tularemia. Treatment with broad-spectrum antibiotics. *American Journal of Medicine*. 1961; 30:785–806.
52. Burke DS (1977). Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live *Francisella tularensis* vaccine in prevention of laboratory acquired tularemia. *The Journal of Infectious Diseases*. 1977; 135(1):55–60.
53. Rusnak J.M. et al.. Risk of occupationally acquired illness from biological threat agents in unvaccinated laboratory workers. Biosecurity and bioterrorism: biodefense strategy, practice and science. 2004; 2(4):1–13.
54. WHO. Practical guidance on biological safety in the laboratory. 3rd edition. GENEVA: World Health Organization; 2004: 10 (In Russ.).
55. Jones B.D., Faron M., Rasmussen J.A., Fletcher J.R. Uncovering the components of the *Francisella tularensis* virulence stealth strategy. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2014; 4:32. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00032>
56. Kudryavtseva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Kulikalova E.S., Kholin A.V., Mazepa A.V., Trankvilevsky D.V., Khramov M.V., Dyatlov I.A. Genetic Diversity of the Family *Francisellaceae*, Analysis of the Situation on Tularemia Incidence in the Russian Federation in 2021, and Forecast for 2022. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2022; 1:6–14. (In Russian). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2022-1-6-14>
57. Meshcheryakova I.S., Mikhailova T.V., Demidova T.N., Kormilitsina M.I. Assessment of modern epizootological and epidemiological activity of natural foci of tularemia in the Rus-

sian Federation// Infectious diseases. 2015; 1: 221. (In Russian).

58. Feldman K. A. Tularemia. J. Am. Vet. Med. Assoc. 2003; 222: 725–730. <https://doi.org/10.2460/javma.2003.222.725>

59. Jia Q., Horwitz M.A. Live Attenuated Tularemia Vaccines for Protection Against Respiratory Challenge With Virulent *F. tularensis* subsp. *tularensis*. Front Cell Infect Microbiol. 2018 May 15;8:154. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00154>. PMID: 29868510; PMCID: PMC5963219.

60. Prilutsky A.S., Rogovaya Yu.D., Zubko V.G. Tularemia: etiology, epidemiology, vaccine prevention / University Clinic .2017; 13(2): 231-237. (In Russian).

61. Mokrievich A.N., Titareva G.M., Kombarova T.I., Gani-na E.A., Kravchenko T.B., Bakhteeva I.V., Vakhrameeva G.M., Mironova R.I., Borzilov A.I., Korobova O.V., Pavlov V.M., Dyatlov I.A. Immunogenicity and reactogenicity of Francisella tularensis Strain 15/23-1 recA — the candidate for a new live tularemia Vaccine. Epidemiology and vaccination.. 2015; 60(85): (In Russian). 74-86 <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-6-74-86>

Автор:

Рубис Людмила Викторовна — доцент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-900-458-00-89, e-mail: rublusja@mail.ru