

ТУЛЯРЕМИЯ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Л.В. Титова¹, О.В. Самодова¹, Е.А. Кригер¹, Т.А. Гордиенко², Н.В. Круглова¹, И.В. Щепина^{1,3}, Ю.В. Гонтова³

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, Архангельск, Россия

³ Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия

Tularemia in Arkhangelsk region: clinical and epidemiological aspects

L.V. Titova¹, O.V. Samodova¹, E.A. Krieger¹, T.A. Gordienko², N.V. Kruglova¹, I.V. Shhepina^{1,3}, Yu.V. Gontova³

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Department of consumer rights protection and human wellbeing in the Arkhangelsk Region, Arkhangelsk, Russia

³ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Цель: представить клинико-эпидемиологическую характеристику туляремии у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар и проанализировать возможные причины негладкого течения инфекции.

Материалы и методы: проведено ретроспективное когортное исследование с включением всех пациентов с туляремией, госпитализированных в период с 2010 по 2014 г. в центр инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы.

Результаты: среди заболевших преобладали взрослые, преимущественно лица женского пола (63,6 %). Чаще всего инфекция регистрировалась в июле (20,8 %) и августе (57,1 %). В структуре клинических форм 89,6 % занимали бубонная и язвенно-бубонная формы с локализацией бубонов в паховой и бедренной областях (92,2 %). Частота диагностических ошибок догоспитального этапа составила 54,1 %. Наиболее частыми диагнозами были лимфаденит и лихорадка неясного генеза. Позднее назначение антибактериальной терапии явилось фактором, способствующим негладкому течению заболевания.

Заключение: несмотря на многообразие клинических проявлений туляремии, для своевременной диагностики инфекции врачу необходимо помнить о наиболее манифестных симптомах болезни, которыми являются лихорадка и лимфаденит.

Ключевые слова: туляремия, эпидемическая ситуация, диагностика, антибиотики.

Введение

Туляремия — облигатный природно-очаговый, бактериальный зооноз, протекающий с интоксикацией, лихорадкой, развитием лимфаденита и поражением различных органов. Возбудитель туляремии — *Francisella tularensis* включен в высшую категорию А как потенциальный агент биотерро-

Abstract

Aim: to analyze epidemiological and clinical features of tularemia cases diagnosed between 2010 and 2014 and to identify factors associated with complications.

Methods: We conducted retrospective cohort study including all patients hospitalized with tularemia between 2010 and 2014.

Results: Most of tularemia cases were diagnosed in July (20,8 %) and August (57,1 %) among adult females (63,6 %). The most common forms were bubonic and ulcer-bubonic (89,6 %). Buboos were commonly found in the upper femoral and groin regions (92,2 %). Diagnostic errors were revealed in 54,1 % of cases. The most frequent misdiagnoses were lymphadenitis and fever of unknown origin. Delay in effective antibiotic therapy was associated with an increased rate of complications.

Conclusion: Tularemia has a diversity of clinical presentations. Doctors need to memorize the most common clinical signs of tularemia (fever and lymphadenitis) to make timely diagnosis.

Key words: tularemia, epidemiology, diagnosis, antibiotics.

ризма [1 – 4]. Микроб отличается устойчивостью во внешней среде и контагиозностью, достаточно всего лишь 10 – 50 возбудителей, попавших в организм человека через дыхательные пути, чтобы вызвать заболевание [5, 6]. Эпидемиологические особенности этого заболевания связаны с естественной зараженностью возбудителем более 100 видов позвоночных животных, преимущественно

представителей отряда грызунов. Сохранение возбудителя в природе и его передача возможны при участии кровососущих членистоногих. Природные очаги туляремии отличаются стойкостью, длительностью существования и способностью проявлять активность через много лет эпизоотического и эпидемического спокойствия [7], что связано с постоянным обменом возбудителем туляремии между переносчиками (кровососущими членистоногими) и прокормителями (грызунами). В поддержании эпизоотической активности природных очагов туляремии ведущая роль отводится воде [8]. На интенсивность и длительность персистенции тулярийного микроба в водных экосистемах существенное влияние оказывают температура и pH [8, 9]. Другим фактором риска, влияющим на поддержание заболеваемости, по мнению специалистов, может быть климатический. При потеплении отмечается повышение численности грызунов, расширение ареалов кровососущих членистоногих и увеличение их численности [10].

Заражение людей тулярией обычно происходит в летние месяцы, во время купания, посещения леса, работы на садово-огородных участках, на рыбалке или охоте, а также при употреблении некипячёной воды [1, 11]. Особенностью эпидемиологии туляремии является разнообразие источников, носителей, переносчиков, факторов передачи возбудителя, механизмов заражения, входных ворот инфекции.

Спорадический характер инфекции, разнообразие клинических проявлений туляремии, отсутствие в первые дни болезни специфических симптомов являются причинами диагностических ошибок, особенно при первичном обращении пациента не к врачу-инфекционисту, а к хирургам, терапевтам, педиатрам, дерматологам, врачам общей практики.

Цель исследования — представить клинко-эпидемиологическую характеристику туляремии у пациентов Архангельской области, госпитализированных в инфекционный стационар, и проанализировать возможные причины негладкого течения инфекции.

Материалы и методы

Представлены эпидемиологические данные по туляремии в Архангельской области и результаты ретроспективного когортного исследования, проведённого на базе центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы.

В исследование были включены все пациенты с тулярией, госпитализированные в период с 2010 по 2014 г. Для лабораторного подтверждения диагноза туляремии использовали реакцию агглютинации с тулярийным диагностикумом. В ка-

честве диагностического оценивали титр антител 1:100 и выше или нарастание в 4 и более раз [11].

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Хи-квадрат Пирсона использовался для сравнения частот. Для сравнения средних значений при анализе количественных признаков использовался критерий Манна — Уитни.

Результаты и обсуждение

На территории Российской Федерации тулярия проявляется спорадической заболеваемостью, групповыми случаями и эпидемическими вспышками. Инфекция наиболее распространена в пределах умеренного климатического пояса северного полушария [12]. К таким территориям относится и Архангельская область, расположенная на севере европейской части России. В состав области территориально входит Ненецкий автономный округ, 20 административных районов, 14 городов, 38 рабочих поселков, около 4000 сельских поселений. Площадь территории составляет 587,4 тыс. км². На территории области насчитывается 13 эндемичных по тулярии районов, в которых расположены 255 энзоотичных по тулярии населенных пункта (проживает 76 197 человек, в том числе детей — 5181) [13, 14]. При анализе многолетней ежегодной заболеваемости тулярией установлено, что показатели изменялись волнообразно. В отдельные годы заболеваемость тулярией населения Архангельской области значительно превышала аналогичные показатели по РФ (рис. 1) [15, 16].



Рис. 1. Показатели заболеваемости тулярией в Архангельской области и Российской Федерации (на 100 тыс. населения) с 1998 по 2014 г.

Максимальный уровень заболеваемости в Архангельской области отмечался в 2010 г., когда он составил 3,28 на 100 тысяч населения и в 41 раз превысил средний российский показатель (0,08 на 100 тыс. населения).

Среди заболевших тулярией в нашем регионе преобладали взрослые, их удельный вес в от-

дельные годы достигал 100%, только в 2013 г. удельный вес взрослых и детей был одинаковым (рис. 2).

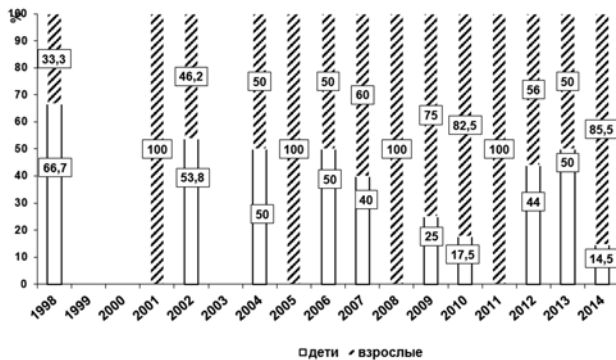


Рис. 2. Возрастная структура заболевших туляремией в Архангельской области за 1998–2014 гг. (%)

За период с 2010 по 2014 г. в центре инфекционных болезней было пролечено 77 пациентов с туляремией, среди которых преобладали взрослые — 75,3%, дети до 18 лет составили 24,7%, пациенты мужского пола — 36,3%, женского — 63,6%. Средний возраст детей был 10 лет; взрослых — 40 лет. Длительность госпитализации варьировала от 11 до 20 дней, средний койко-день составил 13. По месту проживания пациенты распределились следующим образом — 54,5% были жителями города Архангельска, остальные 45,5% проживали в районах области.

Диагноз «Туляремия» на догоспитальном этапе был поставлен только в 45,9% случаев, в структуре диагнозов направления в стационар отмечены: лимфаденит, лихорадка неясного генеза, пневмония, инфекционный мононуклеоз, острая кишечная инфекция, а также другие нозологические формы (20%), которые включали менингит, энцефалит, бронхит, полинейропатию, иерсиниоз, геморрагический васкулит, узловатую эритему, укус насекомого (рис. 3).

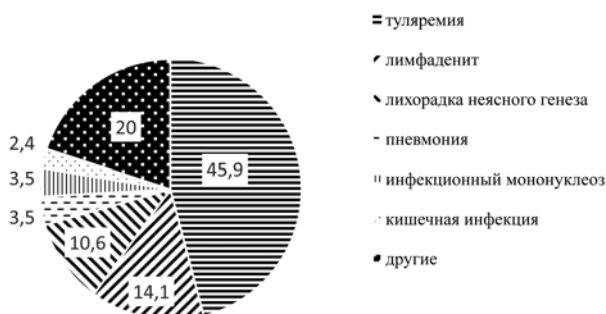


Рис. 3. Структура диагнозов направившего учреждения, %

При обращении пациентов за медицинской помощью наиболее частыми были жалобы на лихорадку, боли в области пораженных лимфоузлов, слабость, головную боль, миалгии, артралгии. Срок обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена варьировал от 2-го до 7-го дня от начала болезни, в среднем пациенты обращались за медицинской помощью на 4-й день болезни. Однако 14 пациентов обратились за помощью на 2–3-й неделе заболевания. Сроки направления в стационар составили от 4 до 13, в среднем — 7-й день от начала болезни. На первой неделе болезни были госпитализированы 54,5% пациентов, на второй — 20,8%, в более поздние сроки — 24,7%.

Средняя длительность лихорадки составила 8 дней и варьировала от 6 до 14 дней. У 40,3% лихорадка сохранялась в течение недели, у 28,6% — от 7 до 14 дней, у 19,4% — более 14 дней, у 11,7% пациентов длительность лихорадки не указана.

Анализ эпидемиологических данных показал, что большинство пациентов связывали заболевание с купанием в открытых водоёмах или укусом комаров и слепней, предполагаемый источник остался неизвестен в 12,0% случаев (рис. 4).



Рис. 4. Структура возможных путей и факторов передачи, %

Чаще всего инфекция регистрировалась в июле (20,8%) и августе (57,1%), реже в сентябре (11,7%) и июне (6,5%), единичные случаи были отмечены в феврале (2,6%) и мае (1,3%).

В структуре клинических форм болезни преобладали бубонная (гlandулярная) — 50,6% и язвенно-бубонная (ульцерогландулярная) — 39% (рис. 5).

По локализации бубонов чаще имели место бедренные (54,5%) и паховые (37,7%), реже — подмышечные (5,2%), подчелюстные (2,6%). Сроки появления бубонов были различными, чаще на первой неделе болезни (63,6%), но не в первые дни, реже на второй (36,4%).

Размеры бубонов в группе анализируемых клинических случаев варьировали от 3 до 12 см. Нагноение бубона отмечено у 15 пациентов (19,5%). В этой группе 6 человек обратились за медицин-

ской помощью только в конце второй, на третьей неделе от начала болезни. Пациенты с нагноением бубона чаще госпитализировались в более поздние сроки (3 и более недель от начала болезни) (60%), чем пациенты без нагноения (14,5%), $\chi^2(2) = 14,1$, $p = 0,001$. Частота нагноения не отличалась у детей и взрослых, $\chi^2(1) = 0,75$, $p = 0,39$, у лиц мужского и женского пола, $\chi^2(1) = 0,1$, $p = 0,74$. При нагноении бубона длительность лихорадки была в среднем на 3 дня дольше, чем при неосложнённом течении болезни, $U = 13,5$, $p = 0,07$.

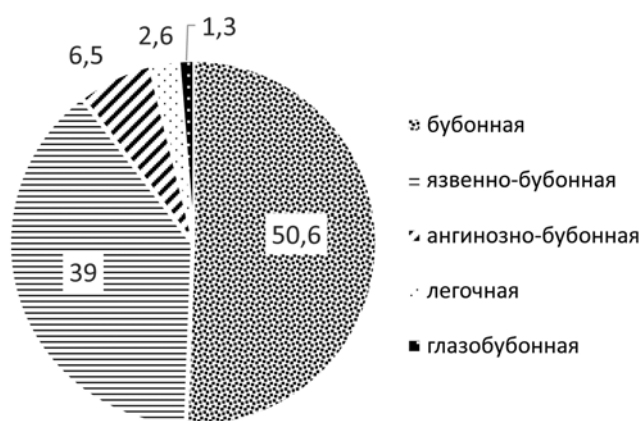


Рис. 5. Структура клинических форм туляремии, %

Для подтверждения диагноза использовали серологические тесты [3].

Средний титр антител в реакции агглютинации с тулярийным диагностикумом составил 1:800, минимальный — 1:100, максимальный — 1:12800, средний срок появления диагностического титра — 18-й день от начала болезни.

Все пациенты получали антибактериальную терапию и на догоспитальном этапе, и в стационаре. По частоте использования ведущие позиции занимали антибиотики из группы цефалоспоринов и фторхинолонов. Анализ спектра антибактериальных препаратов показал, что один курс антибиотиков был назначен в 24,7% случаев, два курса антибиотиков получили 41,5% пациентов, три курса различных антибиотиков — 19,5%, более трех курсов последовательно — 14,2%. Три пациента получили по 7 курсов антибиотиков. В качестве стартовой терапии только 10 человек (13%) получали аминогликозиды или тетрациклины. Мы не получили различий в частоте нагноения бубонов при использовании в качестве стартовой терапии тетрациклинов (доксциклин) или аминогликозидов (гентамицин), $\chi^2(1) = 1,71$, $p = 0,19$ по сравнению с другими препаратами, возможно, по причине недостаточного объема выборки. Большее значение имела своевременность назначения антибиоти-

ков при ранней диагностике инфекции. Пациенты с гладким течением заболевания, без нагноения бубонов получали меньше курсов антибиотиков, $\chi^2(1) = 23,3$, $p < 0,001$.

Анализ многолетней заболеваемости тулярией в Архангельской области свидетельствует о стойкости природных очагов пойменно-болотного и тундрового типа туляремии на территории региона, где, несмотря на отсутствие вспышек инфекции, спорадические случаи регистрируются ежегодно с резким ростом в отдельные годы, что может быть обусловлено острыми эпизоотиями туляремии среди мелких млекопитающих, высокой вирулентностью и устойчивостью циркулирующих штаммов возбудителя [8, 17]. По данным Территориального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, при проведении лабораторных исследований абиотических и биотических объектов внешней среды (пробы воды, мелкие млекопитающие, гнездовой материал, подснежные гнезда, погрызы) обнаружены антигены тулярийного микроба или антитела. Основными переносчиками туляремии в Архангельской области являются комары, слепни, клещи.

Характерная особенность туляремии — 100% восприимчивость к ней людей независимо от пола и возраста [18]. Преобладание в нашем исследовании взрослых можно объяснить относительно небольшой выборкой пациентов. Мы не получили достоверной статистически значимой разницы по гендерному признаку, доля женщин составила 63,6%, что можно объяснить демографическими особенностями населения Архангельской области.

Наши данные подтверждают урбанизацию этой инфекции, на которую указывают и другие авторы, вероятно, в связи с вакцинацией сельского населения энзоотичных по инфекции территорий и незащищенностью городского населения, подвергающегося риску инфицирования при выезде на территории природных очагов [7, 11, 13].

Разнообразие клинических форм туляремии, наличие симптомов, схожих с другими заболеваниями, неспецифичность начальных признаков приводят к несвоевременной диагностике, тем более что обращаются пациенты, как правило, к терапевту, врачу общей практики, хирургу, а не к инфекционисту. Предварительный диагноз туляремии, по нашим данным, был поставлен менее чем у половины пациентов. На трудности диагностики туляремии обращают внимание большинство исследователей, занимающихся этой проблемой [6, 19]. Пациенты с тулярией могут иметь от 1 до 6 клинических синдромов, частота появления которых зависит от пути инфицирования и клинической формы [6]. В то же время преобладание при направлении в стационар диагнозов «лимфа-

денит» и «лихорадка неясного генеза» указывает на то, что сочетание двух важных клинических признаков — лимфаденита и длительной лихорадки не было оценено должным образом врачами первичного звена.

Относительная доброкачественность течения, преобладание легких и средне-тяжелых форм может быть причиной поздней обращаемости пациентов за медицинской помощью, что согласуется с данными других авторов [20]. В нашем исследовании 18% пациентов обратились за медицинской помощью только на 2–3-й неделе заболевания. Это можно объяснить особенностями патогенеза туляремии и умеренной вирулентностью возбудителя [21]. Несмотря на наличие липополисахарида у *F. tularensis*, он не проявляет свойств классического эндотоксина и слабо индуцирует образование фактора некроза опухолей и оксида азота макрофагами, не стимулирует синтеза интерлейкина-1 полиморфно-ядерными клетками, в отличие от других грамотрицательных микроорганизмов, которые обычно вызывают развитие септического шока [19, 21].

Анализ эпидемиологических данных с уточнением возможных путей и вероятных факторов передачи, а также клинических форм с преобладанием бубонной и язвенно-бубонной (89,6%) позволяет сделать предположение о том, что пациенты, включенные в наше исследование, чаще заражались в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими-переносчиками (комарами, слепнями) и контактным путем, реже аэрозольным и фекально-оральным, так как доля ангинозно-бубонной и легочной форм была значительно меньше — 9,1%. Наши наблюдения подтверждают данные других авторов [22], ведь именно трансмиссивный и контактный пути передачи характерны для заражения летом, когда заболели 78% пациентов, аспирационный путь чаще реализуется поздней осенью, зимой и весной [18].

Локализация бубонов у детей и взрослых не имела различий, однако, по мнению зарубежных авторов [23], у взрослых поражаются преимущественно паховые лимфоузлы, у детей — шейные. У большинства пациентов (92,2%), которых мы наблюдали, было зарегистрировано вовлечение бедренных и паховых лимфатических узлов, что зависело от пути инфицирования.

Одной из клинических особенностей туляремии является длительная лихорадка, которая сохранялась, по нашим наблюдениям, от 6 до 14 дней, у одного из пациентов, не получавших лечения, — до 56 дней, что соответствует данным литературы [19]. При туляремии также возможна диссоциация между частотой пульса и температурой [19]. Мы не анализировали это соотношение по причине отсутствия необходимой информации в медицинской документации.

Являясь продуцентом β -лактамаз, возбудитель, естественно, устойчив к бета-лактамам антибиотикам [3], которые получали 58% пациентов в качестве стартовой терапии. Массивность антибактериальной терапии в виде нескольких курсов препаратов преимущественно широкого спектра действия, которые получали пациенты, можно объяснить тем, что антибиотики назначали без учета предполагаемого возбудителя инфекции — *Francisella tularensis*.

Заключение

Таким образом, Архангельская область является эндемичным регионом по туляремии, где эта инфекция сохраняет свою актуальность, спорадические случаи регистрируются ежегодно с резким ростом в отдельные годы. Заболеваемость людей может быть индикатором эпизоотического неблагополучия местности.

В структуре клинических форм чаще регистрировались бубонная и язвенно-бубонная (89,6%) формы с локализацией бубонов в паховой и бедренной областях (92,2%).

Частота диагностических ошибок догоспитального этапа составила 54,1%. Возможными причинами негладкого течения туляремии с нагноением бубонов были поздняя диагностика на догоспитальном этапе по причине отсутствия настороженности в отношении данной инфекции у врачей первичного звена здравоохранения, несвоевременное обращение за медицинской помощью пациентов и как следствие — отсроченное назначение антибактериальной терапии.

Практическим врачам, несмотря на многообразие клинических проявлений туляремии, необходимо помнить о наиболее манифестных симптомах болезни, которыми являются сочетание лихорадки и лимфаденита. Своевременная диагностика и терапия болезни являются залогом неосложненного течения болезни.

Литература

1. Ющук, Н.Д. Туляремия / Н.Д. Ющук, Г.Н. Кареткина // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. — 2006. — № 4. — С. 22–26.
2. Евстегнеева, В.А. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области / В.А. Евстегнеева, Т.В. Честнова, О.А. Смольянинова // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 1. — С. 1–9.
3. Maurin M. Tularemia: clinical aspects in Europe / M. Maurin, M. Gyuranecz // Lancet Infectious Diseases. — 2016. — №16. — P. 113-124.
4. Dennis, D.T. Tularemia as a biological weapon medical and public health management / D.T. Dennis, T.V. Inglesby, D.A. Henderson // The Journal of the American medical association. — 2001. — №21 — P. 2763-2773.
5. Ираклионина, Н.С. Природные очаги опасных и особо опасных возбудителей инфекционных заболеваний.

Туляремия / Н.С. Ираклионova, Е.Б. Сысуев, Е.С. Мась // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 9. — С. 118–119.

6. Feldman, K.A. Tularemia. Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2003. — № 6, P. 725-730.

7. Топорков, В.П. Состояние заболеваемости туляремией в Федеральных округах Российской Федерации с 1998 по 2005 год / В.П. Топорков, Л.Н. Величко, А.С. Васенин // Проблемы особо опасных инфекций. — 2007. — Т. 93. — С. 46–48.

8. Окунев, Л.П. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация в природных очагах туляремии сибирского и дальневосточного Федеральных округов в 2010 г. и прогноз на 2011 г. / Л.П. Окунев, А.В. Мазепа // Проблемы особо опасных инфекций. — 2011. — Т. 107. — С. 29–30.

9. Попов, В.П. Эпизоотологическая и эпидемиологическая обстановка в природных очагах туляремии на территории Центрального федерального округа Российской Федерации в 1992–2011 гг. / В.П. Попов, Д.С. Орлов, В.Е. Безсмертный // Проблемы особо опасных инфекций. — 2012. — Т. 114, № 4. — С. 10–14.

10. Безсмертный, В.Е. К оценке эпидемической и эпизоотической ситуации по туляремии в Российской Федерации / В.Е. Безсмертный, В.В. Горшенко, В.П. Попов // Проблемы особо опасных инфекций. — 2008. — Т. 96. — С. 8–12.

11. Профилактика туляремии. Санитарно-эпидемиологические правила СПЗ.1.7.2642 — 10.

12. OIE Manual of Diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals Sixth Edition, 2008.

13. Демидова, Т.Н. Анализ заболеваемости туляремией в Архангельской области / Т.Н. Демидова, В.В. Горшенко, И.С. Мещерякова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2014. — № 25. — С. 60–62.

14. Архангельская область. Режим доступа: <http://WWW.Arhangelskobl.ru>.

15. Официальный сайт Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области. — Режим доступа: <http://29.rosпотребнадзор.ru>.

16. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Архангельской области в 2011 году : региональный доклад, 2012. — С. 16.

17. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотическая и эпидемиологическая ситуация по туляремии в Российской Федерации в 2015 году и прогноз на 2016 год / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — №1. — С. 28–32.

18. Никифоров, В.В. Туляремия: от открытия до наших дней / В.В. Никифоров, Г.Н. Кареткина // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 67–76.

19. Hepburn, M.J. Tularemia / M.J. Hepburn, A.M. Friedlander, Z.F. Dembek // Medical Aspects of Biological Warfare. — 2007. — P. 167-184.

20. Мусабекова, И.Н. Туляремия в Актобинской области / И.Н. Мусабекова // Медицинский журнал западного Казахстана. — 2012. — № 4. — С. 128–129.

21. Ellis, J. Tularemia / J. Ellis, P. Oyston, M. Green, R. Titball // Clinical microbiology reviews. — 2002. — № 4. — P. 631–646.

22. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Э. Фаучи [и др.]. — М.: Практика — Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2005. — С. 1183–1187.

References

1. Yuschuk, N.D. Tularemia / N.D. Yuschuk, G.N. Karetkina // Vrach: Ezheimesyachnyy nauchno-prakticheskiy i publitsisticheskiy zhurnal. — 2006. — N4. — S. 22-26.

2. Evstegneeva, V.A. O neyrosetevom modelirovani i prognozirovani epizootiy tulyaremii na territorii Tulskey oblasti / V.A. Evstegneeva, T.V. Chestnova, O.L. Smolyaninova // Vestnik novykh meditsinskih tekhnologiy. — 2014. — # 1. — S. 1-9.

3. Maurin M. Tularemia: clinical aspects in Europe / M. Maurin, M. Gyuranecz // Lancet Infectious Diseases. — 2016. — №16. — P. 113-124.

4. Dennis, D.T. Tularemia as a biological weapon medical and public health management / D.T. Dennis, T.V. Inglesby, D.A. Henderson // The Journal of the American medical association. — 2001. — №21 — P. 2763-2773.

5. Iraklionova, N.S. Prirodnyye ochagi opasnykh i osobo opasnykh vozбудiteley infektsionnykh zabolevaniy. Tulyaremia / N.S. Iraklionova, E.B. Syisuev, E.S. Mas // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. — 2013. — # 9. — S. 118-119.

6. Feldman, K.A. Tularemia. Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2003. — № 6, P. 725-730.

7. Toporkov, V.P. Sostoyanie zabolevaemosti tulyaremii v Federalnykh okrugakh Rossiyskoy Federatsii s 1998 po 2005 god / V.P. Toporkov, L.N. Velichko, A.S. Vasenin // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2007. — T. 93. — S. 46-48.

8. Okunev, L.P. Epizootologo-epidemiologicheskaya situatsiya v prirodnykh ochagakh tulyaremii sibirskogo i dalnevostochnogo Federalnykh okrugov v 2010 g. i prognoz na 2011 g. / L.P. Okunev, A.V. Mazepa // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2011. — T. 107. — S. 29-30.

9. Popov, V.P. Epizootologicheskaya i epidemiologicheskaya obstanovka v prirodnykh ochagakh tulyaremii na territorii Tsentralnogo federalnogo okruga Rossiyskoy Federatsii v 1992–2011 gg. / V.P. Popov, D.S. Orlov, V.E. Bezsmertnyy // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2012. — T. 114, # 4. — S. 10–14.

10. Bezsmertnyy V.E., Gorshenko V.V., Popov V.P. K otsenke epidemicheskoy i epizooticheskoy situatsii po tulyaremii v Rossiyskoy Federatsii. // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2008. — T. 96. — S. 8-12.

11. Profilaktika tulyaremii. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP3.1.7.2642 — 10.

12. OIE Manual of Diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals Sixth Edition, 2008.

13. Demidova, T.N. Analiz zabolevaemosti tulyaremii v Arhangelskoy oblasti / T.N. Demidova, V.V. Gorshenko, I.S. Mescheryakova // Dalnevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. — 2014. - # 25. — S. 60-62.

14. Arhangelskaya oblast. Rezhim dostupa: <http://WWW.Arhangelskobl.ru>.

15. Ofitsialnyy sayt Upravleniya Federalnoy sluzhby po nadzoru v sfere zaschityi prav potrebitelya i blagopoluchiya cheloveka po Arhangelskoy oblasti. Rezhim dostupa: <http://29.rosпотребнадзор.ru>.

16. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Arhangelskoy oblasti v 2011 godu / regionalnyy doklad, 2012. — S.16.

17. Kudryavtseva, T.Yu. Epizooticheskaya i epidemiologicheskaya situatsiya po tulyaremii v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu i prognoz na 2016 god. / T.Yu. Kudryavtseva, D.V. Trankvilevskiy, A.N. Mokrievich, V.P. Popov, N.S. Morozova // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2016. — # 1. — S. 28-32.

18. Nikiforov, V.V. Tulyaremiya: ot otkryitiya do nashih dney / V.V. Nikiforov, G.N. Karetkina // Infektsionnye bolezni. — 2007. — Т.5 — # 1. — S. 67-76.

19. Hepburn, M.J. Tularemia / M.J. Hepburn, A.M. Friedlander, Z.F. Dembek // Medical Aspects of Biological Warfare. — 2007. — P. 167-184.

20. Musabekova, I.N. Tulyaremiya v Aktyubinskoy oblasti / I.N. Musabekova // Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazakhstana. — 2012. — # 4. — S. 128-129.

21. Ellis J. Tularemia / J. Ellis, P. Oyston, M. Green, R. Titball // Clinical microbiology reviews. — 2002. — № 4. — P. 631-646.

22. Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Harrisonu. / E. Fauchi [i dr.]. — M.: Praktika — Mak-Grou-Hill (sovmestnoe izdanie), 2005. — S.1183-1187.

Авторский коллектив:

Титова Лариса Владимировна — профессор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-921-240-46-40, e-mail: titovalav@mail.ru

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Кригер Екатерина Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Гордиенко Татьяна Александровна — начальник отдела санитарного надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области; тел.: 8(8182)20-06-56; e-mail: arkh@29.rospotrebnadzor.ru

Круглова Наталья Владимировна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-902-199-84-15, e-mail: nataschacruglova@yandex.ru

Щепина Ирина Валентиновна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, заведующая детским отделением Центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-911-596-88-04, e-mail: irendoc@yandex.ru

Гонтова Юлия Валерьевна — врач детского отделения Центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы; тел.: +7-911-557-49-96, e-mail: ord.4io@aokb.ru