

М.А. ПРОЙДАКОВ

ДИАГНОСТИКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУЛЯРЕМИИ

ЛЕКЦИЯ

для студентов

медицинских ВУЗов

Ростов-на-Дону

2014 г.

Пройдаков М.А. Диагностика и принципы лечения туляремии: лекция для студентов медицинских ВУЗов/ М.А.Пройдаков. – Ростов-на-Дону, НЕО-ПРИНТ, 2014. – 15 с.

В лекции кратко изложены методические основы диагностики и принципы лечения туляремии.

Лекция предназначена для студентов медицинских ВУЗов.

Автор:

Пройдаков М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рецензенты:

Романова Е.Б. - доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и детских инфекционных болезней ФПК и ППС ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук;

Усаткин А.В. - заведующий инфекционным отделением №5 МБУЗ ГБ №1 им. Н.А. Семашко города Ростова-на-Дону, кандидат медицинских наук.

© ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, 2014 г.

© Пройдаков М.А. 2014 г.

Туляремия – заболевание, имеющее сравнительно короткую, если так можно выразиться, **«официальную» историю**. Как самостоятельная нозологическая единица она была выделена американским бактериологом Френсисом (Francis E.) лишь в 1921 году. На территории Советского Союза эта болезнь зарегистрирована еще на 5 лет позже – в 1926 году. В хронологическом порядке Россия была третьей страной, после США и Японии, в которых к тому времени туляремия была уже известна. Еще до того как, началось распознавание этого заболевания у людей, американскими исследователями Г. Мак-Коем (Mc Coy G.W.) и Ш. Чепином (Chapin C.W.) в 1911 году был обнаружен возбудитель заболевания, который они выделили во время эпизоотии т.н. земляных белок (разновидность сусликов) в районе озера Туляре в Калифорнии. По названию озера и была именована впервые выявленная болезнь.

Заболевание, конечно же, существовало задолго до указанных открытий. В XIX веке были описаны эпидемические вспышки и отдельные заболевания в нашей стране и за рубежом, получившие название «чумоподобных заболеваний» или названные «минимальная чума» (*Pestis minor*), «амбулаторная чума» (*Pestis ambulans*). Представленная симптоматика этих заболеваний очень мало отличается от современного описания бубонных форм туляремии.

Актуальность данной инфекции обусловлена несколькими моментами.

Туляремия распространена в Европе, Азии, Африке и Северной Америке, а в **Ростовской области эндемичными являются 35 из 43 сельских районов**.

Сходство клинической картины и совпадение природных очагов **туляремии и чумы** определяет необходимость правильной и своевременной диагностики указанного заболевания.

Учитывая возможность реализации трансмиссивного механизма передачи инфекции, в частности, через укусы комаров, высока вероятность возникновения **эпидемических вспышек** этого заболевания.

В связи с тем, что туляремия является природно-очаговой инфекцией ее **невозможно ликвидировать**.

Кроме того один из штаммов возбудителя туляремии рассматривается как вероятное **бактериологическое оружие**.

Определение данного заболевания может быть сформулировано следующим образом:

«Туляремия – острая, природно – очаговая, зоонозная инфекционная болезнь, вызываемая бактерией, носящей название - *Francisella tularensis*, передающаяся различными путями и характеризующаяся полиморфизмом

клинических проявлений - лихорадкой, интоксикацией, образованием лимфаденитов и склонностью к затяжному течению».

Возбудитель туляремии - *Francisella tularensis* - представляет собой довольно мелкие по микробным масштабам коккоподобные палочки (0,3-0,5 мкм), неподвижные, грамотрицательные, без спор. Обладает набором **факторов патогенности** - **капсулой**, как раз и угнетающей фагоцитоз, ферментом **нейраминидазой**, который способствует прикреплению бактерии к клеткам-мишеням и, как и все грамотрицательные виды, **эндотоксином**, вызывающим при разрушении микробной клетки общие симптомы интоксикации у человека. Предпочитает расти при температуре 37°C и pH 6,7-7,2 с обязательным наличием кислородных условий. Палочки туляремии **очень плохо растут на обычных питательных средах**. Чувствительны к обычным дезинфицирующим веществам, нагреванию, прямым солнечным лучам и банальным антибиотикам — стрептомицину, левомицетину и тетрациклину. *F.tularensis* в вирулентной форме (с капсулой) имеет 2 типа антигенов - О (соматический) и Vi (капсульный антиген). О-антиген сходен с таким же антигеном у бруцелл и иерсиний.

Выделяют три т.н. *географические расы* *F. tularensis*:

1. Голарктическая (тип В) -распространенная в странах северного полушария и вызывающая легкие формы болезни у человека.
2. Среднеазиатская — малопатогенная для лабораторных животных, в частности, для кроликов.
3. Неарктическая (тип А) — встречается только в Северной Америке и может вызывать тяжелые формы болезни у человека. Именно эта форма рассматривается, как вероятное бактериологическое оружие. Так как при заражении возбудителем этого типа лабораторные животные (кролики) погибают при введении всего одной микробной клетки. В то время как при использовании других типов — доза должна быть не менее 1 миллиарда клеток.

В эпидемиологическом отношении туляремия - *природно-очаговая инфекция*. Природные очаги туляремии это такие географические зоны, в которых возбудитель циркулирует среди животных, без участия человека. На этой территории благополучно (или не очень) бок о бок сосуществуют 1) возбудитель заболевания, 2) чувствительное к нему животное, и 3) реализуется механизм передачи возбудителя от одного животного к другому (через объекты внешней среды, или через переносчиков - кровососущих

насекомых). Такие очаги существуют во всех регионах России в Европе, Америке и Африке.

Основные **источники инфекции** при туляремии - грызуны, обитающие как в дикой природе, так и в жилище человека (например – домовая мышь). Или животные являющиеся объектом промысла - зайцы, водяные крысы, ондатры и др.

Человек может заразиться туляремией различными путями, представленными в таблице 1.

Таблица №1

Пути заражения туляремией

1. Контактный
2. Водный
3. Пищевой
4. Воздушно – пылевой
5. Трансмиссивный

Контактный путь заражения реализуется через кожные покровы или слизистую оболочку глаз при соприкосновении с больными или павшими грызунами, либо с субстратами внешней среды (например с водой), загрязненными выделениями больных туляремией зверьков.

Возбудитель туляремии может попасть в организм человека **через пищеварительный тракт**. Это происходит при употреблении инфицированной **воды** или недостаточно термически обработанной **пищи**.

Заражение туляремией возможно при переборке соломы, зерна и овощей, транспортировке сена, даче корма скоту, уборке складских помещений. При этом реализуется т.н. **аспирационный или воздушно – пылевой путь** передачи.

Заболевания **трансмиссивного** типа возникают в результате передачи инфекции комарами и слепнями, реже иксодовыми клещами и отмечаются исключительно в теплый период года.

Установлено, что заражение туляремией трансмиссивным или аспирационным путем может быть достигнуто введением в организм единичных бактерий. Заражение через конъюнктиву глаз происходит при нанесении на нее сотен микробов, тогда как для заражения через желудочно-кишечный тракт или неповрежденную кожу нужны миллионы бактерий.

Заболевания туляремией могут наблюдаться в виде отдельных случаев или эпидемических вспышек. Заражение возможно в любом возрасте, при этом отмечается почти 100% восприимчивость к инфекции.

Механизм развития патологического процесса при туляремии имеет определенную этапность. Схема патогенеза была предложена еще академиком Г.П.Рудневым и состоит из следующих фаз:

- 1) внедрение и первичная адаптация возбудителя;
- 2) фаза лимфогенного заноса;
- 3) фаза первичных регионарно-очаговых и общих реакций;
- 4) фаза гематогенных метастазов и генерализации;
- 5) фаза вторичной полиочаговости;
- 6) фаза реактивно-аллергических изменений;
- 7) фаза обратного метаморфоза и выздоровления.

Последовательность всех фаз патогенеза не обязательна для каждого случая, инфекционный процесс может остановиться на первых фазах.

Возбудитель болезни проникает через кожу и слизистую оболочку, даже неповрежденные. В месте внедрения тулярийного микроорганизма нередко развивается воспалительный процесс, т. н. **первичный аффект** который сопровождается массивным размножением франциссел, после чего они пассивно (током лимфы) заносятся в регионарные лимфатические узлы, вызывая в них воспаление. Таким образом формируется один из главных признаков заболевания – увеличенный и воспаленный **лимфатический узел – бубон**. Микробы, попавшие в лимфоузлы продолжают размножаться, частично гибнут, выделяя эндотоксин. Высвободившийся эндотоксин вызывает местно явления аденита и незначительного периаденита, а поступая в кровь, он обуславливает явления общей **интоксикации** и **лихорадку**. Это соответствует первым **трем патогенетическим фазам** (внедрения и первичной адаптации возбудителя; лимфогенного заноса; первичных регионарно-очаговых и общих реакций). На этом этапе инфекционный процесс при туляремии в большинстве случаев останавливается и вступает в стадию обратного метаморфоза и выздоровления.

В некоторых случаях защитная функция лимфатических узлов оказывается недостаточной и возбудитель проникает в ток крови. Наступает бактериемия, что приводит к метастазированию. В результате чего возникает множественное увеличение лимфатических узлов, развиваются гранулемы и некротические язвы в различных органах и тканях (печень, селезенка, легкие), т.е. происходит **генерализация процесса**. Это соответствует **4,5 и 6 фазам патогенеза**.

Выздоровление (7 фаза патогенеза) происходит, как правило, медленно. Этому периоду свойственно наличие длительного и беспорядочного субфебрилитета, особенно в фазе обратного развития бубонов. Отмечается значительная адинамия, общая слабость, астенизация, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев.

Клинические проявления болезни представлены в таблице №2.

Таблица №2.

Клиническая модель туляремии

Л и х о р а д к а	+++++
И н т о к с и к а ц и я	+++++
Первичный аффект на коже	+++
Б у б о н ы	++++
ГЛС	++
Пневмония	<+
Конъюнктивит	<+
Ангина	+

Инкубационный период при туляремии чаще продолжается от 3 до 7 дней. Иногда он сокращается до нескольких часов или удлиняется до 3 недель. Заболевание, как правило, начинается остро с **лихорадки** и **интоксикации**. Температура повышается до фебрильных цифр и может сопровождаться ознобом. Больных беспокоит головная боль, общая слабость, мышечные боли, тошнота, возможна рвота. В дальнейшем начинают выступать на первый план локальные изменения, связанные с **клинической формой** инфекции (табл.№3).

Таблица №3

Классификация туляремии

- I. По клинической форме
 1. Бубонная
 2. Кожно-бубонная (язвенно-бубонная)
 3. Глазо-бубонная
 4. Ангинозно-бубонная
 5. Абдоминальная

6. Легочная
7. Генерализованная (септическая)

II. По тяжести

1. Тяжелая
2. Среднетяжелая
3. Легкая

III. По длительности течения

1. Острая
2. Затяжная
3. Рецидивирующая

Бубонная форма туляремии характеризуется образованием воспалительного процесса в регионарном лимфатическом узле. При этой форме бубоны являются кардинальным признаком болезни и они связаны территориально с местом внедрения возбудителя. Бубоны бывают одиночные и множественные, односторонние и двусторонние, значительно варьируя по величине. Как правило, в процесс вовлекается не отдельный регионарный узел, а целая группа лимфатических узлов и отчасти прилежащие ткани. Однако явления периаденита при туляремии выражены слабо, и поэтому, чаще бубоны имеют четкие границы и легко смещаемы. Кожа над ними обычной окраски. Исходы туляремийных бубонов бывают разные: рассасывание, нагноение, изъязвление с последующим рубцеванием и, наконец, склерозирование. Рассасывание бубонов идет медленно, со сменой периодов улучшения и обострения. Это отражается на общей продолжительности туляремии, которая при бубонной форме может затягиваться до 3-4 месяцев и более.

Кожно-бубонная (язвенно-бубонная) форма туляремии характеризуется воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции и в регионарных лимфатических узлах. Иногда воспалительные изменения на коже выражены слабо или остались незамеченными, в этих случаях говорят о бубонной форме. Однако при тщательном осмотре почти всегда можно найти место первичного поражения (небольшой рубец и пр.). Обычно на месте внедрения возбудителя сначала появляется болезненное красное пятно, затем в центре его появляется папула, превращающаяся в везикулу, содержимое ее мутнеет (пустула), после разрушения которой образуется язва с гнойным отделяемым, окруженная ободком гиперемии и отека. В дальнейшем на дне язвы образуется корочка темного цвета. Язвы заживают медленно и обычно путем рубцевания. Первые признаки лимфаденита появляются на 2-3 день болезни. Чаще это подмышечные и шейные, несколько реже локтевые и еще реже бедренные и паховые лимфатические узлы.

Глазо-бубонная форма встречается редко и возникает при попадании на конъюнктиву инфицированной пыли или воды. Развивается преимущественно односторонний конъюнктивит с образованием язв, узелков, сопровождающихся лихорадкой и увеличением околоушных и подчелюстных лимфатических узлов. Возможно развитие кератита и перфорация роговицы. Процесс может привести к потере зрения в пораженном глазу.

При **ангинозно-бубонной форме** характерны местные проявления со стороны миндалин: гиперемия, гиперплазия, наличие налетов серовато-белого цвета, чаще на одной стороне, боли и затруднение при глотании. Дужки и язычок отечны и гиперемированы. Налеты сначала располагаются островками, позже сливаются, напоминая картину дифтерии зева. В дальнейшем может развиваться некротический процесс с образованием глубоких, медленно заживающих язв. Изменения в ротоглотке сопровождаются развитием регионарного лимфаденита. Появляются шейные, околоушные, подчелюстные бубоны с их обычным течением. Такая форма чаще встречается при реализации пищевого и особенно водного пути заражения.

При **абдоминальной форме** туляремии наиболее часто отмечаются боли в животе различной интенсивности и продолжительности, метеоризм, иногда задержка стула. Возможно также появление жидкого стула с примесью слизи. Заболевание сопровождается лихорадкой, ознобами, иногда тошнотой и рвотой. Болевой синдром обусловлен воспалительным процессом в мезентериальных узлах, который может быть настолько выраженным, что вызывает раздражение брюшины. У иных больных это приводит к хирургическому вмешательству в связи с признаками, свойственными заболеваниям, сопровождающимся симптомами «острого живота» (аппендицит, холецистит, терминальный илеит и др.).

Легочная форма туляремии возникает при аспирационном пути заражения и характеризуется развитием первичного воспалительного процесса в легких. Заболевание начинается остро с высокой лихорадки, общей интоксикации. Появляются боли в грудной клетке, кашель со скудной слизисто-гнойной, иногда кровавой мокротой. Физикально определяются признаки *очаговой пневмонии* – хрипы в легких, притупление перкуторного звука и т.п. Рентгенологической особенностью туляремийной пневмонии является значительное увеличение лимфатических узлов средостения. Болезнь может длиться до двух месяцев и более. Кроме такой первично-легочной формы, специфическая туляремийная пневмония может развиваться при других, чаще бубонных или кожно-бубонных формах туляремии. Такой альвеолярно-метастатический вариант вторичных туляремийных пневмоний, возникающий вследствие гематогенного заноса, характеризуется наличием многоочаговости в легких и присоединением осложнений (абсцедирования, плеврита и т.п.). В случае аэрогенного инфицирования могут наблюдаться и

более легкие варианты поражений органов дыхания, при которых лихорадка и интоксикация выражены умеренно, а заболевание продолжается 8-10 дней. Этот так называемый «гриппоподобный», или, правильнее, *бронхитический* вариант легочной формы туляремии характеризуется поражением трахеи, крупных и средних бронхов. Объективно это симптоматика бронхита (першение в ротоглотке, кашель сухой или со скудной мокротой, сухие хрипы и т.п.)

При *генерализованной форме* туляремии кардинальным является развитие общих признаков болезни без предшествующих локальных изменений, которые и в дальнейшем отсутствуют. Это единственная клиническая форма туляремии без первичных изменений на коже или в лимфатических узлах. При ней наблюдаются выраженные головные и мышечные боли, адинамия, анорексия. Лихорадка длится до 3 недель и более, а температура носит волнообразный характер. При этой форме чаще, чем при других, наблюдается *сыпь*. Высыпания обычно типа экссудативной полиморфной эритемы, которая локализуется чаще симметрично на нижних и верхних конечностях в виде «перчаток», «гетр», «носков». Сыпь может сопровождаться отеком суставов преимущественно кистей и стоп, их болезненностью.

В настоящее время летальность при туляремии не превышает 2%, при отсутствии антибиотикотерапии этот показатель был существенно выше.

Клиническая картина туляремии не содержит патогномоничных симптомов и для постановки предварительного клинического диагноза используется метод **дифференциальной диагностики**. Ее проведение зависит от выбора **очевидного симптома или синдрома**.

Так как, наиболее частым клиническим проявлением туляремии является бубон, прежде всего, требуется провести разграничения с такими заболеваниями, **сопровождающимися увеличением лимфатических узлов** (таб. №4).

Таблица №4.

**Заболевания, при которых может отмечаться увеличение
лимфатических узлов**

1.	Чума.
2.	Туляремия.
3.	Вторичные банальные лимфадениты.
4.	Инфекционный мононуклеоз.
5.	Гематологические заболевания. (лимфогранулематоз и др.)
6.	Другие (более 300 заболеваний)

Трудности дифференциальной диагностики бубонной формы **туляремии и чумы** связаны с отсутствием явных клинических противоречий при этих заболеваниях. Так, обе нозологические формы с самого начала сопровождаются лихорадкой и интоксикацией, которые обычно носят умеренный характер при туляремии. Локализация бубонов, варианты их исхода (рассасывание, нагноение или склерозирование) аналогичны при туляремии и чуме. Может учитываться лишь относительная редкость периаденита, отсутствие гиперемии кожи и меньшая болезненность туляремийного бубона по сравнению с чумным. Таким образом, отличия бубонной формы туляремии и чумы носят относительный характер и не могут служить критерием для исключения какого-либо из указанных заболеваний.

Вторичные лимфадениты, также как и бубонная форма туляремии характеризуются острым началом, лихорадкой, общей интоксикацией и сходными местными проявлениями. Последние выражаются болезненностью регионарного лимфоузла, его увеличением, затруднением движений, развитием периаденита и аналогичными исходами – рассасывание или нагноение с последующим вскрытием.

При дифференциальной диагностике таких лимфаденитов необходимо учитывать, что при них обязательно имеются на коже дистальнее регионарного лимфоузла проявления первичного очага в месте входных ворот в виде инфицированной раны, панариция, флегмоны и т. п. Кроме того при таких лимфаденитах часто наблюдаются лимфангоиты и местные отеки, отсутствующие при туляремии. В случае обнаружения указанных признаков они могут рассматриваться только, как противоречия 2-го типа, что не позволяет достоверно исключить туляремию в такой ситуации.

При некоторых гематологических заболеваниях, в частности, при **лимфогранулематозе**, может возникнуть необходимость проведения дифференциальной диагностики с туляремией. При обоих заболеваниях отмечается увеличение лимфоузлов, сопровождающееся лихорадкой и имеющее тенденцию к подострому течению. Местные проявления лимфаденита абсолютно идентичны: четкие контуры, умеренная болезненность, интактная кожа над бубоном, отсутствие периаденита. Обычно значительные трудности для дифференциальной диагностики с туляремией представляют острые формы лимфогранулематоза. Заболевание при этом протекает остро, с высокой температурой и без выраженного вовлечения в процесс периферических лимфатических узлов, но с поражением печени и селезенки, лимфатических узлов средостения или забрюшинных, а также внутренних органов. Такое течение не противоречит туляремии, но свойственно генерализованной форме этой инфекции, каковая и не может быть исключена при соответствующей клинической картине.

Сходство клинической картины туляремии и **инфекционного мононуклеоза** обусловлено наличием лихорадки, интоксикации и лимфаденопатии. При этих заболеваниях лихорадка и интоксикация носит умеренный характер. Увеличение лимфоузлов, сопровождается болезненностью. Обычно кожа над ними не изменяется. Отсутствуют, или слабо выражены, явления периаденита. То есть, нет клинических признаков, позволяющих четко разграничить эти болезни. Единственным отличием является то, что при бубонной форме туляремии, как правило, увеличивается один лимфоузел или одна регионарная группа лимфоузлов. В то время как при инфекционном мононуклеозе поражение лимфоузлов обычно носит системный характер. Однако это не позволяет гарантировано исключать инфекционный мононуклеоз, т.к. он может протекать и с явлениями моноаденита.

При наличии изменений на коже в месте внедрения возбудителя туляремии очевидным симптомом может явиться **язвенно – некротическое поражение кожи**. Перечень заболеваний, требующих дифференциально - диагностического поиска представлен в таблице №5.

Таблица №5

Заболевания, протекающие с язвенно-некротическим поражением кожи

1.	Сибирская язва
2.	Туляремия
3.	Чума и др.

Разграничение кожной формы туляремии и **чумы** крайне затруднительно в связи с отсутствием признаков противоречащих тому или иному заболеванию. Это в обоих случаях язвенно – некротическое поражение кожи имеющее одинаковые внешние проявления. Можно лишь отметить менее выраженные - болезненность язвы и степень интоксикации при туляремии..

Кожная форма **сибирской язвы**, имея внешнее сходство с язвенным поражением кожи при туляремии, отличается от нее по некоторым клиническим признакам. Так последовательное появление элементов на коже в виде пятна, папулы, везикулы, пустулы, свойственны обоим заболеваниям, но только при сибирской язве эти изменения сопровождаются кожным зудом и протекают без лихорадки и интоксикации. И только после появления язвенного элемента, повышается температура и появляются симптомы общей интоксикации. Отличительной чертой сибиреязвенного поражения кожи является его безболезненность и выраженная отечность, распространяющаяся на соседние анатомические области.

Ангинозно – бубонная форма туляремии предусматривает проведение дифференциальной диагностики с заболеваниями, при которых наблюдается ангинозный синдром (таб.№6).

Таблица №6

Заболевания, протекающие с ангинозным синдромом

1.	Ангина, вызванная условно-патогенными микроорганизмами (лакунарная, фолликулярная, язвенно-некротическая)
2.	Дифтерия
3.	Инфекционный мононуклеоз
4.	Заболевания системы крови (лейкоз, агранулоцитоз)
5.	Туляремия
6.	Ангина, осложненная паратонзиллярным абсцессом и др.

Изменения в ротоглотке, развитие регионарного лимфаденита, сопровождающееся лихорадкой и интоксикацией свойственны всем заболеваниям в вышеуказанном перечне. При ангинозно-бубонной форме туляремии не только отсутствуют патогномичные признаки, но и патологический процесс в ротоглотке может соответствовать любому из представленных заболеваний. Поэтому гарантировано исключить эту форму туляремии из группы заболеваний, сопровождающихся ангинозным синдромом, не представляется возможным.

Глазо – бубонная форма туляремии носит, как правило, односторонний характер и не имеет принципиальных отличий от банального конъюнктивита другой этиологии; за исключением того, что при туляремийной природе конъюнктивита регионарный лимфаденит является более выраженным.

Легочная форма туляремии отличается от легочной формы чумы отсутствием в подавляющем большинстве случаев кровавой мокроты, более длительным и сравнительно легким течением, а также благоприятным исходом. От крупозной пневмонии туляремийная отличается менее бурным началом, более слабой интоксикацией, отсутствием циклического течения, относительно скудными аускультативными и перкуторными данными и вялым, затяжным течением. Эта форма туляремии практически не отличается от, так называемых атипичных пневмоний (орнитозной, риккетсиозной, легионеллезной и т.п.).

Абдоминальная форма туляремии аналогична симптоматике мезаденитов при других заболеваниях (иерсиниозы, брюшной тиф, сальмонеллезы и т.п.).

Генерализованная форма туляремии представляет собой сепсис с развитием полиорганной патологии, отсутствием цикличности течения, не имея клинических отличий от сепсиса другой этиологии. В этом случае исходным признаком заболевания может быть **лихорадка**, предусматривающая, при проведении дифференциальной диагностики, соответствующий перечень нозологических единиц (таб. №7). И, при этом, исключить, как и любой другой сепсис, не представляется возможным.

Таблица №7

Перечень заболеваний, при которых может отмечаться лихорадка

1.	Грипп и другие ОРВИ
2.	Очагово - воспалительные заболевания, вызванные условно-патогенной флорой (пневмония, пиелонефрит, холецистохолангит, синуситы, абсцесс, флегмона, рожа и др.)
3.	Сепсис (генерализованная форма заболеваний, вызванных условно-патогенной флорой)
4.	Туберкулез (очаговый и милиарный)
5.	Инфекционные заболевания зоонозной природы (лептоспироз, бруцеллез, иерсиниозы, лихорадка Западного Нила, болезнь Лайма и другие боррелиозы, туляремия, чума и др.)
6.	Острые вирусные гепатиты
7.	Брюшной тиф, паратифы А и В
8.	Менингококковая инфекция (назофарингит, менингит, менингококкемия)
9.	Заболевания, протекающие с менингеальным и (или) энцефалитическим синдромами (первичные и вторичные бактериальные менингиты, вирусные менингиты и энцефалиты и др.)
10.	Эпидемический вшивый тиф (сыпной тиф) и другие риккетсиозы
11.	Малярия (трехдневная, четырехдневная и тропическая)
12.	Геморрагические лихорадки и др.

При туляремии, как при всякой природно – очаговой инфекции, эпидемиологический анамнез имеет определенное значение для диагностики этого заболевания. Но, учитывая множественность путей заражения, отсутствие эпидданных не позволяет полностью исключить туляремию.

Учитывая полиморфизм клинической картины туляремии и ее сходство с другими заболеваниями, решающее слово при постановке окончательного диагноза принадлежит **дополнительным методам** обследования. При этом несомненно достоверным является обнаружение возбудителя болезни в материале от больного человека (или трупа), взятого в соответствии с клинической формой заболевания.

Для **бактериологического и биологического** исследования берут пунктат из бубона (любая форма с лимфаденитом), гнойное отделяемое конъюнктивы (при глазо – бубонной форме), пленку из миндалин (ангинозно – бубонная форма), испражнения (абдоминальная форма), мокроту (легочная форма), а также кровь (при любой из форм). У трупов отбирают кусочки органов. Поскольку прямым посевом на стандартные питательные среды выделить эти бактерии не удастся (плохо растут) сначала проводят заражение чувствительных к туляремии лабораторных животных (морские свинки и белые мыши). А когда животные погибнут (мыши на 3 день, свинки – на 8), из их внутренних органов выделяют франциселлы, но при посеве на специальные среды, содержащие желток или цистеин с кровью. Затем запускается стандартная процедура идентификация выращенных бактерий.

Забор материала, его доставка, бактериологическое и биологическое исследование осуществляются с соблюдением всех правил техники безопасности, регламентирующих работу с возбудителями особо опасных инфекций. Таким образом выделение от больного культуры возбудителя доступно лишь специально оснащенным лабораториям и применяется преимущественно с исследовательскими целями. В широкой практике используются серологический и аллергический методы лабораторной диагностики. **Серологические исследования** на туляремию можно производить можно производить в любой диагностической лаборатории.

В настоящее время наиболее широко распространена **реакция пассивной гемагглютинации (РПГА)**. В качестве антигена применяют туляремийный диагностикум (убитая формалином взвесь туляремийных бактерий). Только нарастание титров в динамике (не менее чем в 4 раза) подтверждает диагноз. К экспресс – методам ориентировочной серологической диагностики туляремии относится **микросерореакция агглютинации**. Берут каплю сыворотки больного и каплю неразведенного туляремийного диагностикума, содержащего 5 млрд. микробных клеток в 1 мл. Реакция считается положительной в случаях выпадения хлопьев на предметном стекле. Однако она не отражает динамики нарастания титров антител и не является ранним методом диагностики. Можно использовать

иммуноферментный анализ (ИФА), который по чувствительности в 10 – 20 раз превышает другие методы серологической диагностики туляремии.

Кожно - аллергическая проба с тулярином – относится к высокоспецифичным и относительно ранним тестам (положительна уже на 3- 5 день болезни). Тулярин вводят внутрикожно по 0,1 мл в среднюю треть предплечья с ладонной стороны. Учет реакции производят через 24 – 48 часов, считая ее положительной при наличии инфильтрата, болезненности и гиперемии диаметром от 0,5 см и более. Только одна гиперемия, исчезающая через сутки, расценивается как отрицательный результат.

Для правильной трактовки результатов серологического и аллергологического методов необходимо учитывать возможность анамнестической и прививочной реакции.

Ценным методом ранней диагностики туляремии является **полимеразная цепная реакция (ПЦР)**, которая может быть положительной с начала лихорадочного периода.

Клиническое и биохимическое исследование периферической крови является малоинформативным для диагностики туляремии. Следует лишь отметить, что, несмотря на бактериальный характер заболевания, в **общем анализе крови** чаще регистрируется лейкопения и относительный лимфоцитоз.

Лечение больных туляремией, так как они не представляют опасности для окружающих, может быть проведено в любом стационаре, но традиционно проводится в инфекционном. Для лечения этой бактериальной инфекции применяют различные группы антибиотиков: аминогликозиды, макролиды, тетрациклиновые препараты, левомицетин и др. Но до настоящего времени наиболее эффективным является **стрептомицин**. Обычно его назначают внутримышечно в дозе 0,5г 2 раза в день, а при легочных и генерализованных формах до 2 г в сутки. Курс лечения продолжают в течение 5 – 6 дней после нормализации температуры. Можно назначать **доксциклин** по 0,2 г в сутки, или **канамицин** по 0,5 г 4 раза в сутки, или сизомицин по 0,1 г 3 раза в сутки. **Второй ряд антибиотиков** включает цефалоспорины III поколения, **рифампицин и левомицетин**.

До развития нагноения при наличии кожных язв и бубонов проводят **местное лечение** – компрессы, мазевые повязки и др. При появлении флюктуации производят широкий разрез бубонов и опорожнение от гноя и некротических масс.

Назначают **патогенетическую терапию** с использованием дезинтоксикационных средств, сердечно – сосудистых и антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов.

Выписка больных из стационара осуществляется при наступлении клинического выздоровления. Склеротизация бубонов не является противопоказанием к выписке. Восстановительный период длительный.

Иммунопрофилактика туляремии состоит из экстренной (химиопрофилактика) и специфической (вакцинация).

Химиопрофилактика проводится одним из антибактериальных препаратов - рифампицином (по 0,3 2 раза в сутки), доксициклином (0,2 1 раз в сутки) или тетрациклином (0,5 3 раза в сутки) - в течение 5 дней.

Для **специфической иммунопрофилактики** используют **живую аттенуированную противотулярийную вакцину**. Прививку производят путем скарификации на коже плеча. Детей можно иммунизировать с 7 - летнего возраста. Иммунитет после прививки сохраняется на протяжении 5 лет. Контингент для проведения вакцинирования определяется санитарно – эпидемиологическими правилами.