

Abstract

M. D. Chemych,
N. G. Malysh,
N. I. Ilna,
V. V. Ilna,
Sumy State University, 2
Rymського-Korsakova str., Sumy,
Ukraine, 40007

TULAREMIA: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Rationale. Due to the stability of the natural cells of tularemia, the considerable spread of *Francisella tularensis* in nature, the multiplicity of routes of transmission of the pathogen, the complexity of the diagnosis and the severity of the clinical course of tularemia determine its significance in modern infectious pathology.

Purpose. Evaluate the epidemiological situation with tularemia in Ukraine and the world, to investigate the probable risks of its complication.

Materials and methods. The paper uses PubMed databases, EMBASE, reporting materials of the department of especially dangerous infections, field observations data and laboratory research results of the Sumy Regional Laboratory Center of the Ministry of Health of Ukraine. When processing materials used methods of epidemiological, statistical research, Excel program, Statistica 6.0

Results. Tularemia is an endemic disease for non-arctic and paleo-arctic regions, found mostly in the northern hemisphere. In Ukraine and in adjacent to its borders, states of isolated cases of a disease on tularemia are registered. The main reservoirs of *Francisellatularensis* and sources of infection are rodents. Among the carriers a special place is occupied by ticks. Infection of people occurs more often in natural cells.

Conclusions. It is likely that the current epidemiological situation is "the tip of the iceberg", since this disease, due to its multiplicity, is not aetiologically verified, and the cases of tularemia that appear are hidden under the mask of other diseases. For objective assessment and prediction of the epizootic and epidemiological situation with tularemia in the region it is necessary to conduct a complete epidemiological monitoring.

Keywords: tularemia, *Francisella tularensis*, epidemiological situation, rodents, ticks.

Corresponding author: malysh.ng@gmail.com

Резюме

М. Д. Чемич,
Н. Г. Малиш,
Н. І. Ільїна,
В. В. Ільїна,
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова,
2, м. Суми, Україна, 40007

ТУЛЯРЕМІЯ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Актуальність. *Francisella tularensis* належить до патогенів найвищого пріоритету, які мають найбільший вплив на людську популяцію внаслідок легкості поширення, високої летальності, створення панічних настроїв, спеціальних заходів органів охорони здоров'я.

Мета роботи. Оцінити епідеміологічну ситуацію з туляремії в Україні та світі, дослідити ймовірні ризики її ускладнення.

Матеріали і методи. У роботі використані бази даних PubMed, EMBASE, звітні матеріали відділу особливо небезпечних інфекцій, статистичні форми обліку щеплень, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень ДУ «Сумський обласний лабораторний центр МОЗ України».

Результати. Туляремія є ендемічним захворюванням для неарктичного і палеоарктичного регіонів, зустрічається в основному у

північній півкулі. В Україні та у суміжних з її кордонами державах реєструються поодинокі випадки захворювання на туляремію. Основними резервуарами *Francisella tularensis* і джерелами інфекції є гризуни. Серед переносників особливе місце займають кліщі. Інфікування людей найчастіше відбувається у природних осередках.

Висновки. Імовірно, що сучасна епідеміологічна ситуація є «вершиною айсбергу», оскільки туляремія, зважаючи на багаточисельність, етіологічно не верифікується, а випадки недуги, що виявляються, ховаються під маскою інших захворювань. Для об'єктивної оцінки і прогнозування епізоотичної та епідеміологічної ситуації з туляремії у регіоні необхідно проводити повноцінний епізоотологічний моніторинг з урахуванням чисельності, видового складу і інфікованості основних джерел і переносників даної інфекції.

Ключові слова: *Francisella tularensis*, епідеміологічна ситуація, гризуни, кліщі.

Резюме

Н. Д. Чемич,
Н. Г. Мальш,
Н. І. Ільїна,
В. В. Ільїна,

Сумський державний університет, ул. Римського-Корсакова, 2, г. Суми, Україна, 40007

ТУЛЯРЕМИЯ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Актуальность. *Francisella tularensis* относится к патогенам высшего приоритета, которые имеют наибольшее влияние на человеческую популяцию вследствие легкости распространения, высокой летальности, создания панических настроений, специальных мероприятий органов охраны здоровья.

Цель работы. Оценить эпидемиологическую ситуацию по туляремии в Украине и мире, исследовать вероятные риски её осложнения.

Материалы и методы. В работе использованы базы данных PubMed, EMBASE, отчетные материалы отдела особо опасных инфекций, статистические формы учета прививок, данные полевых наблюдений и результаты лабораторных исследований ГУ «Сумской областной лабораторный центр МЗО Украины».

Результаты. Туляремия является эндемическим заболеванием для неарктического и палеоарктического регионов, встречается в основном в северном полушарии. В Украине и в соседствующих с её границами государствах регистрируются единичные случаи заболевания туляремией. Основными резервуарами *Francisella tularensis* и источниками инфекции являются грызуны. Среди переносчиков особое место занимают клещи. Инфицирование людей чаще всего происходит в природных условиях.

Выводы. Вероятно, что современная эпидемиологическая ситуация — это «вершина айсберга», поскольку туляремия, учитывая многогранность проявлений, этиологически не верифицируется, а случаи болезни, что выявляются, прячутся под маской других заболеваний. Для объективной оценки и прогнозирования эпизоотической и эпидемиологической ситуации по туляремии в регионе необходимо проводить полноценный эпизоотологический мониторинг с учетом численности, видового состава и инфицированности основных источников и переносчиков данной инфекции.

Ключевые слова: туляремия, *Francisella tularensis*, эпидемиологическая ситуация, грызуны, клещи.

Автор, відповідальний за листування: malysh.ng@gmail.com



Вступ

Протягом тисячоліть інфекційні хвороби супроводжували людство. Ціла низка з них, такі як грип, гепатит, кишкові інфекції тощо, не втратили своєї актуальності і сьогодні. Про менш поширені хвороби згадують лише тоді, коли інфекція виходить із-під контролю. Виникнення та поширення таких хвороб органи охорони здоров'я застосовують зневажливо: з'являються труднощі з діагностикою, лікуванням і профілактикою, що неминує призводить до зростання захворюваності і летальності.

Зважаючи на стійкість природних осередків туляремії (50–80 років), значне поширення *F. tularensis* у природі, множинність шляхів передачі збудника, потенційну можливість його використання як біологічної зброї, залучення у циркуляцію патогенного агента великої кількості теплокровних тварин і членистоногих, можливість контамінації води і харчових продуктів, складність діагностики і тяжкість клінічного перебігу туляремії визначають не лише важливість проблеми профілактики цього захворювання, а й її значущість у сучасній інфекційній патології.

Туляремія – природно-осередкове зоонозне інфекційне захворювання бактеріальної етіології з множинними механізмами передачі збудника, що характеризується загальною інтоксикацією, лихоманкою і, залежно від механізму передачі збудника, ураженням лімфатичних вузлів, дихальних шляхів, травного тракту, зовнішніх покривів та інших органів і систем [1–4]. Збудник туляремії *F. tularensis*, згідно класифікації, відноситься до родини *Brucellaceae*, роду *Eubacteriales*, за своїми властивостями є мікроорганізмом II групи патогенності, внаслідок чого туляремія має статус особливо небезпечного інфекційного захворювання. *F. tularensis* належить до патогенів найвищого пріоритету, які мають найбільший вплив на людську популяцію внаслідок легкості поширення, високої летальності, створення панічних настроїв і вимагають спеціальних заходів органів охорони здоров'я [5].

У 1972 р. світові держави підписали Конвенцію про заборону розробки, виробництва та накопичення запасів бактеріологічної (біологічної) і токсинної зброї та про їх знищення. Однак, мікроорганізми, що застосовуються у якості біологічної зброї доступні не тільки державним структурам, а й приватним особам при наявності у них достатніх фінансових коштів. У світі існує понад 1500 колекцій культур різних збуд-

ників і придбати будь-який мікроорганізм досить просто. Невідомо, коли і де може бути зроблена спроба біотероризму, які біологічні агенти будуть використані, яким буде масштаб проведеної акції, і які будуть її наслідки. Тому, відносно до цього типу зброї кожна людина є незахищеною [4, 3, 6].

Мета роботи – оцінити епідеміологічну ситуацію з туляремії в Україні та світі, дослідити ймовірні ризики її ускладнення.

Матеріали і методи. У роботі використані звітні матеріали відділу особливо небезпечних інфекцій, карти епідеміологічного обстеження, статистичні форми обліку щеплень, екстрені повідомлення про туляремію, дані польових спостережень і результати лабораторних досліджень ДУ «Сумський обласний лабораторний центр МОЗ України», бази даних PubMed, EMBASE.

При обробці матеріалів використовували методи епідеміологічного, статистичного дослідження, програму Excel, Statistica 6.0

Результати досліджень та їх обговорення.

Загальновідомо, що вперше туляремія була діагностована у 1910 р. у США. В Європі ця хвороба у людини реєструється з 1917 р. (Австрія), з 1926 р. – у Норвегії, Німеччині, Чехословаччині, Франції, Польщі, Швеції. У країнах Азії недуга виявлена в Японії – у 1924 р., Туреччині – у 1936 р., Китаї – у 1958 р. У Північній Америці перші випадки захворювання встановлені у Канаді – у 1930 р., Мексиці – у 1944 р., Венесуелі – у 1948 р. [6]. На території бывшего СРСР перші випадки туляремії виявлені у 1926–1928 рр. У 1940 р. зареєстрований спалах туляремії, що охопив 140 тисяч осіб. У 1946–1956 рр. на теренах бывшего СРСР проводилася масова імунізація проти туляремії, завдяки чому інцидентність знизилася до 1000–2000 випадків на рік [24].

Зараз туляремія є ендемічним захворюванням для неарктичного і палеоарктичного регіонів, зустрічається в основному у північній півкулі (30–71⁰) північної широти (Північна Америка, Європа, Російська Федерація, Іран, Китай, Японія) [1, 3, 7–10]. Доведено, що ріст захворюваності на туляремію спостерігається у країнах, де відбуваються військові конфлікти. Так, внаслідок війни, у Косово у період 2001–2010 рр. була зареєстрована найвища річна захворюваність серед країн Європи – 5,2 на 100 тис. нас. У Швеції, Фінляндії, Словаччині, Чехії, Норвегії, Сербії-Чорногорії, Угорщині, Болгарії та Хорва-



тії показники сягають, відповідно, 2,80, 1,19, 1,0, 0,81, 0,42, 0,4, 0,36, 0,21 та 0,15 на 100 000 нас. З 1995 по 2012 рр. частота реєстрації випадків туляремії в усіх країнах Європейського Союзу варіювала від 282 до 1685. Все частіше туляремію діагностують у Туреччині, лише у 2011 р. виявлено 2151 випадків [10]. Про туляремію в Африці і Південній Америці немає повідомлень, причини даного явища невідомі. Австралію тривалий час вважали вільною від туляремії. Однак у 2011 р., з'явилось повідомлення про встановлення діагнозу туляремії у жительки Австралії, в анамнезі хвороби – укусу опосума ringtail [11].

Доведено, що туляремія може тривало існувати у природі. Вона уражує більше 100 видів ссавців, птахів, рептилій і риб [31]. Основними резервуарами *F. tularensis* і джерелами інфекції є гризуни (миші, шури, білки, норки, бобрині та зайці). Серед домашніх тварин – вівці, свині, велика рогата худоба, коні. Інфікування людей частіше відбувається у природних осередках. Кліщі, мухи і москіти відповідальні за передачу туляремії ссавцям [12–15]. *F. tularensis* може до двох тижнів виживати у комах. Серед переносників особливе місце займають кліщі, оскільки вони забезпечують сталість туляремійних бактерій у природі. Кліщі передають збудника диким або домашнім тваринам під час укусів. Зазвичай вони найбільш активні влітку [33]. Кліщі роду *Ixodes*, *Dermocentor* або *Rhipicephalus* є головними резервуарами туляремії у Європі та у більшості регіонів Америки, мухи (*Amblyoma*, *Dermocentor*, *Crysops*) є найбільш значущими переносниками в інших регіонах. Вони переносять *F. tularensis* у західній частині США та у Росії. У скандинавських країнах більшість випадків туляремії пов'язано з укусами комарів *Aedes*, *Culex* [36].

Збереженню *F. tularensis* у природі сприяють і птахи. Вони відіграють велику роль у поширенні даного агента в усьому світі, оскільки є носіями тих же кліщів, що гризуни і зайці [37].

Усі ссавці відносно збудника туляремії розподіляються на 3 групи: сприйнятливі та високочутливі (гризуни, комахоїдні і зайцеподібні); сприйнятливі, але малочутливі (польова миша, усі види шурів і ховрахів, білки, їжаки, бобрині та деякі інші види ссавців); недостатньо сприйнятливі та практично нечутливі (до них належить більшість видів хижих ссавців і сільськогосподарських тварин) [6, 31].

Умови формування природних осередків залежать від клімату, ландшафту, наявності гризунів, перелітних птахів, переносників. Розрізняють трансмісивний, промисловий, водний, побутовий, харчовий, сільськогосподарський, виробничий, водний (колодязний), траншейний (позиційний), мисливсько-харчовий типи захворюваності. У залежності від домінування типу захворюваності розвиваються ті чи інші форми туляремії. Так, ангінозно-бубонна форма поширена у регіонах з водним, харчовим типом захворюваності, виразково-бубонна форма – з трансмісивним [32].

В організм людини збудник туляремії потрапляє через мікротравми шкіри і неушкоджену слизову оболонку мигдаликів, ротоглотки, шлунково-кишкового тракту, дихальних шляхів, очей. Випадків передачі від людини до людини не зареєстровано. Зараження людей найчастіше відбувається внаслідок укусу комах, контакту з зараженими тваринами або продуктами тваринного походження [13, 14, 16]. Також описані випадки інфікування при прийомі їжі або контакті із забрудненою водою, зерном, мулом, укусах тварин [15–18].

Ступінь активності епізоотичного процесу безпосередньо визначає можливість виникнення випадків захворювань серед населення [31, 17]. Про інтенсивність епізоотії свідчать показники інфікованості джерел, резервуарів і переносників збудника туляремії. Наочним показником у даному випадку є відсоток позитивних знахідок інфекційного агента і його компонентів (ДНК, антигенів) в організмі сприйнятливих тварин і об'єктах зовнішнього середовища. Провісником можливого неблагополуччя території з туляремії є збільшення чисельності резервуарів і переносників інфекції, перш за все гризунів [17].

Спалахи не є незвичайним явищем у ендемічних районах туляремії. Дослідниками встановлено позитивна кореляція між щільністю тварин-резервуарів та кількістю випадків туляремії у людей [20, 21]. Після десятиліть благополуччя у регіонах можуть виникати спалахи туляремії [40].

Як свідчать опубліковані результати наукових робіт, під дією різних антропогенних факторів (будівництво гідровузла, іригаційні заходи, сільськогосподарська діяльність) на епізоотичних територіях змінюється чисельність і видовий склад резервуарів і переносників інфекції. Так, за даними епідеміологічного нагляду, проведеного у Волгоградській області Російської



Федерації (РФ), змінився основний резервуар туляремії: замість водяного щура, головним джерелом недуги стала миша полівка. При цьому, активно впроваджується в епізоотію і домова миша. Істотно знизилася у даному регіоні і роль основних переносників туляремії – кліщів *R. rossicus* [22].

Туляремія реєструється впродовж року, однак частота випадків захворюваності нерівномірна у різні сезони і залежить від регіону. У Турції, наприклад, у 91,5 % випадків недугу діагностують у серпні-березні [24]. В інших країнах, зокрема РФ, спостерігається два підйоми захворюваності: у квітні – травні (25,2 %) та у вересні-жовтні (28,9 %). Підйоми захворюваності, дослідники пояснюють підвищенням весняної активності кліщів і весняними польовими роботами. Осіннє підвищення пов'язане залученням населення до сільськогосподарських робіт і масовим виїздом людей на дачні ділянки, полювання і риболовлю [22].

У гендерній структурі туляремії більшості країн превалюють чоловіки [30]. Встановлено, що захворюваність на туляремію чоловіків (76 %) є у три рази вищою ніж жінок (24 %). Це пов'язано з особливостями діяльності чоловіків – фермерство, землеробство, риболовля, полювання, що визначає їх частіший контакт з природним середовищем [22]. Однак в окремих країнах, зокрема у Туреччині, жінки хворіють на туляремію частіше [24], що обумовлено, за думкою дослідників, їх більшою активністю у домашніх справах (тривалий і постійний контакт із забрудненою водою, їжею).

Туляремія зазвичай уражує дорослих осіб. Середній вік становить 38,7 року для жінок та 30,6 – для чоловіків [24]. У віковій структурі частка осіб віком 20–29 років є найбільшою (34 %). Питома вага вікової категорії: 15–19 років складає – 21,3 %, 30–39 років – 17 %. Діти віком до 14 років становлять 6,1 %, особи віком 50–59 років та старше 60 складають, відповідно, 6,4 і 2,1 % від загального числа хворих [22].

За даними літератури на сучасному етапі серед хворих переважають міські жителі (40,4 %), які інфікувалися у більшості випадків за місцем роботи і на дачних ділянках, а також під час риболовлі, полюванні і на тимчасових сільськогосподарських роботах. Із загальної кількості учнів і студентів, що захворіли на туляремію, 50 % вказували, що відпочивали на дачі та займалися риболовлею. Непрацюючі сільські та міські жителі склали 17,0 і 14,9 %, відповідно. У

сільських районах 75 % хворих інфікувалися при веденні домашнього господарства, прибиранні приміщень для утримання худоби, заготівлі сіна та інших видах сільськогосподарських робіт. Водночас, серед міських жителів 25 % хворих причиною інфікування називали укуси кліщів під час риболовлі і купання у водоймах, а 50 % пов'язували захворювання з перебування у місцевості з високою чисельністю гризунів [22]. Міські жителі, які захворіли на туляремію, у 75 % випадків були не щеплені, сільські – у 42,1 %.

Таким чином, дачники, мисливці, рибалки, особи, що займаються веденням домашнього господарства у сільській місцевості є групами ризику щодо захворюваності на туляремію

Залежно від регіону може переважати той чи інший тип захворюваності. Так, у Поволжі РФ переважає побутовий епідеміологічний тип захворювання (49 %). Водний і промисловий типи складають 17 і 15 %, відповідно. У меншій мірі зараження відбувалося при укусі комахами (9 %), вживання в їжу забруднених продуктів (6 %) і на сільськогосподарських роботах (4 %) [22].

Загальновідомо, що активними осередками туляремії є такі, у яких реєструються захворювання людей, виділяють культури збудника туляремії від дрібних ссавців (гризуни, комахоїдні), кровосисних комах (кліщі, комарі), інших об'єктів довкілля, регулярно виявляються антитіла у дрібних ссавців або антиген до туляремійного мікробу з погадок птахів, екскрементів хижих ссавців. У малоактивних осередках туляремії – в якому не реєструються захворювання людей, але є поодинокі виділення збудника або туляремійного антигену в об'єктах довкілля [6].

Різноманітність природних ландшафтів та біоценозів на території України створює сприятливі умови для довготривалого існування природно-осередкових інфекцій, у тому числі і таких як туляремія. Офіційна реєстрація хвороби в Україні здійснюється з 1941 року. Природні осередки виявлені практично на усій території України де циркулює холарктичний підвид *F. tularensis*, який відрізняється помірною патогенністю для людини і тварин. Масова імунізація населення проти туляремії в Україні, яку почали проводити з 1949 року, в умовах широкого поширення епізоотій, призвела до різкого зниження захворюваності. У цих умовах, на тлі значного зниження епізоотичного потенціалу природних осередків, щорічно протягом тривалого часу (до 1973 року) продовжували щепити-



ся до 4,5 млн. осіб на рік. Були проведені дослідження з встановлення зв'язку між кількістю щорічно щеплених проти туляремії осіб та захворюваністю на туляремію за період з 1949 по 1973 рр. [44]. Дослідниками було доведено відсутність прямого кореляційного зв'язку між цими масивами даних ($r = -0,069$), що є свідченням відсутності прямої залежності захворюваності населення на туляремію від кількості вакцинованого населення [1]. Після 1974 р. в Україні почали застосовувати більш диференційований підхід до імунізації населення проти туляремії, що дозволило знизити кількість щорічно щеплених осіб майже у 10 разів. Найбільш виражені темпи зниження імунізації населення спостерігалося після 1999 р., коли щорічне число осіб, охоплених вакцинацією, скоротилося з 234 тис. у 1990 р. до 111 тис. у 1999 р. У 2005 р. кількість осіб, щеплених проти туляремії, склала усього 15 тис. При цьому щорічно знижувалася кількість щеплених і на ензоотичних територіях.

Одночасно із зниженням обсягів імунізації відбулося і зниження імунного прошарку на неблагополучних з туляремії територіях. До 1980 р. показник становив близько 90 %, а після 1990 р. не перевищував 60 %. Однак, це зниження не позначилося на рівні захворюваності, оскільки як і раніше реєструвалися поодинокі випадки захворювання.

Немає сумніву, що різке зниження захворюваності на туляремію на початку 50-х років минулого століття було також пов'язано і з багатьма іншими факторами. Значну роль відіграла антропогенна трансформація, господарське освоєння територій, зміни умов землекористування, сільськогосподарських технологій (автоматизація, механізація і хімізація), проведення цілого ряду інших протиепідемічних і профілактичних заходів.

Отже, є усі підстави вважати, що утримання епідемічного процесу туляремії на спорадичному рівні може бути досягнуто за умови охоплення імунізацією контингентів населення із груп ризику, а також при диференційованому проведенні комплексу протиепідемічних та профілактичних заходів в осередку інфекції. Масова імунізація населення проти туляремії не може вважатися виправданою ні з епідеміологічної, а ні з економічної точок зору.

Крім того, аналізуючи захворюваність на туляремію осіб із груп ризику з 1959 по 2008 рр., було встановлено, що у структурі захворілих на туляремію частка щеплених осіб склала 14,0 %.

Тобто імунізація проти туляремії, як і імунізація проти багатьох інших інфекцій, не гарантує повний захист від можливого захворювання раніше вакцинованих осіб.

У сучасних умовах епізоотична активність осередків туляремії підтверджується виявленням культур туляремійного мікробу як від домових мишей, так і від кліщів, антитіл у домових мишей та антигенів з погадок птахів. Частота реєстрації туляремії в Україні продовжує зменшуватися. Якщо у 1999 р. було виявлено 140 випадків туляремії (по 70 в Одеській та Миколаївській областях), то у 2005 р. – лише 17 (8 – у Сумській, 5 – у АР Крим, 4 – на Волині). За останні 10 років (2007–2016 рр.) в Україні випадки туляремії реєстрували у Донецькій, Київській, Тернопільській і Черкаській областях (рис. 1).

Сумщина розташована у межах двох природних зон – лісостепової та поліської. Територією області протікають 165 річок, знаходиться 33 великих озера і понад 1600 ставків і водоймищ. Методами узагальнення і аналізу накопиченого матеріалу нами був досліджений епідемічний процес туляремії у Сумській області за останні 70 років. Встановлено, що на Сумщині туляремія є одним з найбільш поширених природно-осередкових інфекційних захворювань. Перші випадки туляремії (всього 75) в області зареєстровані ще у 1945 р. У 1948 р. туляремію виявили у 98 осіб, у 1949 р. – у 187. Перші щеплення проти туляремії були проведені у 1947 р., коли провакцинували 929 осіб, у 1949 р., згідно архівних даних, – 205827. З 1950 р. епідеміологічна ситуація з туляремії була відносно благополучною. Поодинокі випадки недуги зареєстровані лише у 1968, 1973, 2000 рр.

Однак, з 2004 р. епідеміологічна ситуація у Сумській області дещо ускладнилася, медичну допомогу з приводу туляремії надано 5 особам, у 2006 р. – діагноз підтверджено в 11, при цьому показник захворюваності на туляремію у регіоні перевищував середньоукраїнський у 17,4 раза. З метою стабілізації епідемічної ситуації у 2007 р. за кошти епідфонду МОЗ України на ензоотичних територіях Сумщини проти туляремії було щеплено 66279 осіб. Проведена імунізація сприяла зниженню захворюваності: у 2007 р. було зареєстровано 1 випадок туляремії, у 2008 р. – 2, у 2009 р. – 1. У 2010 та 2011 рр. епідеміологічна ситуація знову змінилася (виявлено 6 та 11 випадків захворювання, відповідно). Інфікування більшості сталося під час відпочинку у природних умовах, під час праці на городі, у господарстві.



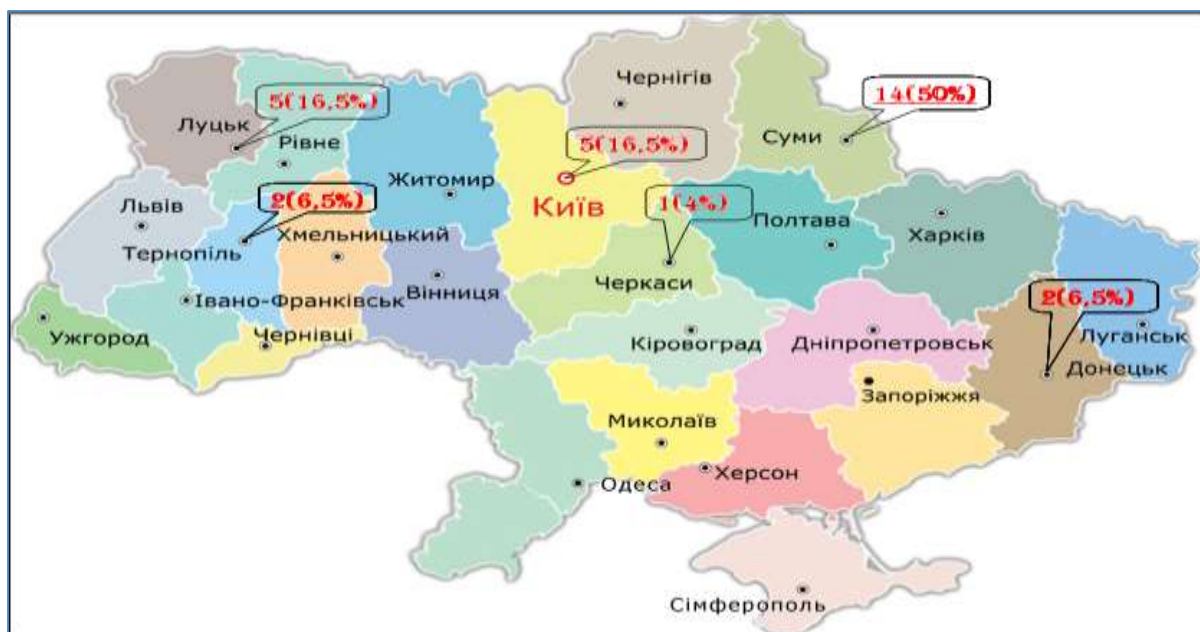


Рисунок 1 – Розподіл випадків туляремії в Україні (2006–2016 рр.)

Усю територію Сумщини вважають єдиним, високоактивним природним осередком туляремії. Епізоотії гризунів встановлені у 11 районах області з 18. Ландшафтні та кліматичні особливості території сприяють виникненню і функціонуванню природних осередків інфекції (рис. 2). Незважаючи на скорочення об'ємів епізоотологічного обстеження, зменшення кількості лабораторних досліджень, про активність природних

осередків туляремії свідчить те, що на території області не тільки реєструються випадки захворювань людей на дану нозологію, а й виділяють культури збудника від кровосисних членистоногих (кліщі), регулярно виявляють у дрібних ссавців (миші) антитіла до туляремійних мікробів, з погадок птахів, що були зібрані на території осередків туляремії, антигени

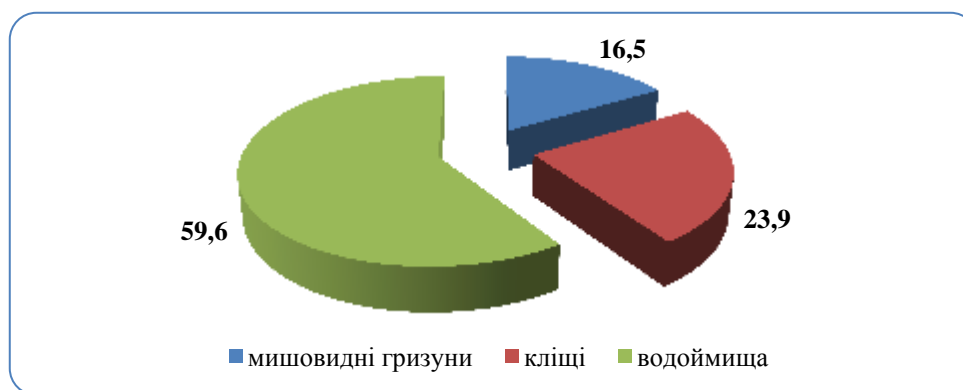


Рисунок 2 – Частота ізоляції *F. tularensis* (1959–2011 рр., %)

Загальновідомо, що інтенсивність епізоотій оцінюється за ступенем інфікованості дрібних ссавців, членистоногих переносників, проб води (у % від числа досліджених екземплярів або кількості проб) по кількості позитивних знайомок антитіл до туляремії, туляремійного антигену в погадках і екскрементах.

Так, у 2011 р. у Шосткинському та Краснопільському районах від іксодових кліщів було виділено 2 культури збудника туляремії. При

дослідженні погадок птахів (екскрементів хижих птахів) працівниками лабораторії особливо небезпечних інфекцій були виявлені антигени збудника туляремії: титри антигену у серологічних реакціях мали як високі показники (1:160 і вище), так і низькі (1:20–1:40), що свідчило як про недавню епізоотію, так і про більш віддалені її терміни. В околицях 20 населених пунктів Сумської області були отримані серопозитивні результати на туляремію від іксодових кліщів



(від 1:40 до 1:320). Загалом, позитивними відносно туляремії виявилось 31,2 % іксодових кліщів, що були зібрані і, зняті з корів, коней, собак. В Охтирському районі виявили серопозитивну (титр 1:160) домашню мишу.

У хворих на туляремію найчастіше реєстрували бубонну і виразково-бубонну форми (рис. 3).

Таким чином, Сумська область є ензоотичною з туляремії, оскільки у регіоні реєструються випадки захворювання людей, були ізольовані культури збудника та виявлені туляреміїні антигени в об'єктах довкілля.

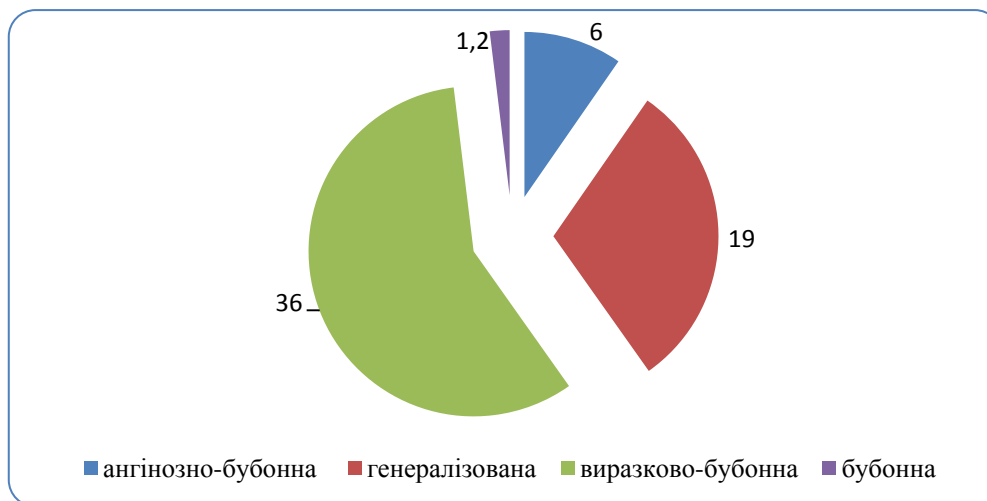


Рисунок 3 – Розподіл клінічних форм туляремії (2001–2011 рр., %)

У даний час *F. tularensis* поділяється на чотири підвиди, що складаються з *F. tularensis subsp. tularensis* (тип А), *F. tularensis subsp. holarctica* (тип В), *F. tularensis subsp. mediasiatica*, *F. tularensis subsp. novicida* [31]. Загальновідомо, що збудник туляремії є високопатогенним: інюляція чи інгаляція 10–50 бактерій спричиняє розвиток недуги. *F. tularensis* – стійка до умов навколишнього середовища, особливо низьких температур. Особливе значення для виживання туляреміїного мікробу у природі має амеба (*Acanthamoeba Castellani*). Бактерії можуть виживати протягом багатьох років у воді, ґрунті, бруді, болоті, екскрементах тварин, замороженому м'ясі [34, 35]. Водночас, збудник туляремії достатньо чутливий до різних фізичних (ультрафіолетові промені, іонізуюча радіація, висока температура) та хімічних чинників [23].

Вищезазначені властивості *F. tularensis*, у певній мірі обумовлюють шляхи інфікування, від яких у значній мірі залежить клінічна картина туляремії.

Поліморфізм клінічних ознак, від легких безсимптомних і грипоподібних форм до тяжкої блискавичної фатальної інфекції, обумовлює значний інтерес до цієї нозології дослідників і практикуючих лікарів [2, 11, 16]. У людей клінічні симптоми хвороби залежать від вірулентності бактерії, кількості, способу інфікування і

імунітету людини. Туляремія може бути виявлена як лише серопозитивні випадки без симптомів взагалі. За даними досліджень, проведених у Туреччині, частка безсимптомної туляремії варіює від 4 до 19 % [24]. Були визначені фактори, асоційовані з несприятливим перебігом захворювання (тобто смерть, рецидив, тривалий період одужання): фонові захворювання (наприклад, алкоголізм, цукровий діабет, стан імуносупресії) пізні звернення за медичною допомогою, затримка у призначенні раціональної антибактеріальної терапії [25].

За класифікацією ВООЗ розрізняють 7 клінічних форм туляремії: glandularна (бубонна); oculoglandularна (очно-бубонна); ulceroglandularна (виразково-бубонна); anginoglandularна (ангінозно-бубонна); splenoglandularна (абдомінальна); toracalна (легенева); septicна (генералізована); неуточнена. Структура клінічних форм варіює у залежності від територіального розташування природного осередку. Так, у Туреччині 99 % усіх випадків хвороби перебігають у вигляді ангінозно-бубонної форми [24]. Згідно, повідомлень американських дослідників, у США частота реєстрації бубонної форми туляремії знаходиться у діапазоні від 10 до 26 % випадків, виразково-бубонна – від 45 до 85 %, легенева, очно-бубонна, ангінозно-бубонна – складає < 5% [26].

Питома вага бубонної форми туляремії на територіях Росії у сучасних умовах становить – 50 %, ангінозно-бубонна і легенева форми – по 23,8 %. Частка виразково-бубонної форми складає – 2,3 %. При цьому, середньо-тяжкий перебіг захворювання спостерігали у 68,1 % випадків, легкий – у 29,8 %, тяжкий – у 2,1 %. Серед хворих з легким перебігом туляремії нещеплених було 42,8 %, середньо-тяжким – 68,8 %, тяжким – 100 % [22].

Зважаючи на поліморфізм клінічних ознак, при зверненні людей до медичних закладів правильний первинний діагноз встановлюється не завжди, і хворих госпіталізують з діагнозами: «лихоманка неясної етіології», «інфекційний мононуклеоз», «ангіна», «пневмонія», «ГРЗ», «лімфаденіт», «туберкульоз», «лептоспіроз» та «паратиф». За даними досліджень, проведених у РФ, діагноз «туляремія» був поставлений лише 25,4 % випадках, «туляремія під питанням» – у 16,4 % [22].

Дослідниками з Франції описаний випадок туляремії у вагітної жінки. У пацієнтки протягом 3-х тижнів спостерігалось збільшення шийного лімфатичного вузла зліва, у подальшому з'явився біль у горлі, лихоманка. Незважаючи на лікування амоксициліном (3 г на добу) протягом 10 днів, симптоми хвороби зберігалися. Результати обстеження на ВІЛ, гепатити В та С, віруси краснухи, простого герпесу, парвовірус, Епштейна-Барра, цитомегаловірус, *Treponema pallidum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia*, *Brucella*, *Legionella* spp., *Bartonella* виявилися негативними. Хворій був призначений на 13 днів ще один курс амоксициліну. Після короткочасного клінічного поліпшення стан пацієнтки погіршився: відбулося нагноєння лімфатичного вузла, некроз. Лімфовузол був видалений. Оскільки туляремія не реєструвалася на території, де пацієнтка проживала, діагноз туляремії не розглядався. Зважаючи на перебіг захворювання, лікарі при детальному зборі епідеміологічного анамнезу звернули увагу на те, що хвора вдома тримала кролів. Зі слів пацієнтки, ознак хвороби кролі не мали. Використовуючи ПЛР у реальному часі, ДНК *F. tularensis* були виявлені у зразках матеріалу, відібраного з уражених лімфатичних вузлів. IgM та IgG виявлені у зразках сироватки крові пацієнтки [39].

Діагноз туляремія традиційно ґрунтується на зіставленні результатів алергічного і серологічних досліджень з остаточним діагностичним критерієм – чотириразовим або ще більшим зби-

льшенням титрів антитіл між сироватками гострої фази і фази одужання. Дослідники вказують на недоліки серологічної діагностики туляремії, у тому числі труднощі з отриманням зразків клінічного матеріалу у гострий період та у період одужання (особливо з неспецифічною клінічною картиною), перехресну реактивність з іншими бактеріями, пригнічення серологічної відповіді антибактеріальною терапією і тривале збереження рівня титру антитіл [27].

Для серологічної діагностики застосовують, зазвичай, реакцію аглютинації (РА) або реакцію пасивної гемаглютинації (РПГА). Інші серологічні методи, наприклад, ІФА, застосовують у сумнівних випадках та для підтвердження достовірності результатів, досягнутих іншими методами (РА і РПГА). РПГА є найбільш чутливим методом серологічної діагностики і використовується як для ранньої, так і ретроспективної діагностики, а також для визначення імунологічного стану щеплених. У хворих на туляремію титри антитіл, зазвичай, зростають у кінці 1-го або на 2-му тижні захворювання, через 1–1,5 місяця титри у РПГА досягають максимальних показників (1: 10000 – 1: 20000, іноді вище), після чого знижуються і на рівні 1:100–1:200 зберігаються тривалий час.

У патогенезі туляремії інфекції значну роль відіграє розвиток гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ), виявлення якої може бути методом алергічної діагностики туляремії. Метод заснований на особливостях організму людини, відповідати місцевою алергічною реакцією у вигляді гіперемії та інфільтрату на введення туляреміїного антигену (тулярина). У хворих на туляремію людей шкірна алергічна реакція стає позитивною з 3–5-ї доби хвороби, рідше – у більш пізні терміни і зберігається багато років, завдяки чому алергічний метод застосовується для ранньої або ретроспективної діагностики, і є суворо специфічним. У щеплених живою вакциною також виникає алергічна реактивність, але вона розвивається повільніше (через 10–15 днів після вакцинації). Алергічна відповідь у вакцинованих зберігається 5–6 років, іноді довше і може бути методом визначення збереження післявакцинального імунітету.

Ще одним перспективним методом діагностики туляремії, що використовується наразі є реакція лізису лейкоцитів (РЛЛ). РЛЛ базується на підрахунку зруйнованих лейкоцитів сенситивізованого організму під впливом специфічного алергену (антигену) (*in vitro*). Вона стає позитив-



ною вже у перші дні після вакцинації або захворювання (3–4 день), утримується протягом багатьох років (у перехворілих – до 40 років) [28].

Як додатковий метод діагностики туляремії у людини може бути рекомендована ПЛР, за допомогою якої можна виявити специфічну ДНК у різних біологічних субстратах. ПЛР позитивна у початковому гарячковому періоді захворювання, тому її вважають цінним методом ранньої діагностики хвороби.

Використання бактеріологічного методу при діагностиці туляремії можливе, однак у порівнянні з біологічним методом малоефективне, оскільки в організмі хворого туляремії бактерії містяться у малій кількості. Крім того, дослідження з виділення збудника від хворого проводяться лише у спеціально обладнаних лабораторіях, що мають дозвіл на роботу із збудником туляремії (П група патогенності мікроорганізмів) [5].

Біологічна проба є найчутливішим способом виявлення туляремії бактерій у будь-якому досліджуваному матеріалі, у тому числі і при дослідженні матеріалу від хворих людей. Однак навіть біологічний метод не завжди надійний, тому що не в будь-якому зразку матеріалу, взятому від хворого, є життєздатні бактерії. У виділеннях із шкірної виразки і у пунктаті із ураженого лімфатичного вузла збудник туляремії може бути виявлений протягом 3 тижнів від початку захворювання, рідко пізніше. Відомі випадки виділення збудника із мокротиння, матеріалу, взятого із зіву (з мигдаликів) або кон'юнктиви очей. У рідкісних випадках вдається виділити збудника із крові, але не пізніше першої декади хвороби.

При діагностиці туляремії необхідно враховувати клінічні, епідеміологічні та лабораторні дані. Відповідно до розпорядження Кабінету Міністрів України від 26 листопада 2014 року №1141-р «Про схвалення розроблених Міністерством охорони здоров'я планів імплементації деяких актів законодавства ЄС», МОЗ України від 28.12.2015 р. за № 905 був виданий наказ «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації». Ці критерії встановлюють визначення випадків інфекційних захворювань для подання звітів до мережі Європейського Союзу. Клінічні, епідеміологічні та лабораторні критерії застосовуються для приведення до єдиного формату звітності про випадки інфекційних та паразитарних захворювань і порі-

вняння даних у мережі ЄС. Впроваджується триступенева система визначення випадку захворювання: можливий – з клінічними критеріями, без епідеміологічних чи лабораторних доказів захворювання; ймовірний – з клінічними критеріями і епідеміологічним зв'язком, підтверджені – мають бути лабораторно підтверджені та можуть відповідати або не відповідати клінічним критеріям. Визначення підтвердженого випадку дуже специфічне і менш чутливе, тому більша частина виявлених підтверджених випадків буде вірною, хоча деякі випадки й не будуть враховані.

У Наказі зазначено, що клінічним критерієм випадку захворювання на туляремію є: будь-яка особа, у якої з виразково-бубонною формою хвороби – є шкірна виразка та регіонарна лімфаденопатія; з бубонною – збільшені і болючі лімфатичні вузли без видимих виразок; з очно-бубонною – кон'юнктивіт та регіонарна лімфаденопатія; з оро-фарингеальною – шийна лімфаденопатія та принаймні один із таких трьох симптомів: стоматит, фарингіт, тонзиліт, з інтестинальною – принаймні один із таких трьох симптомів: біль у животі, блювання, пронос; з пневмонічною – пневмонія; тифоподібною – принаймні один із таких двох симптомів: гарячка без ранніх місцевих ознак і симптомів, септицемія.

До лабораторних критеріїв туляремії відноситься: виділення збудника із клінічного зразка; виявлення нуклеїнових кислот *F. tularensis* у клінічних зразках; виявлення специфічних анти-тіл до *F. tularensis*.

До епідеміологічних критеріїв відноситься принаймні один із таких трьох епідеміологічних зв'язків: контакт із спільним джерелом, передача від тварини до людини, контакт із забрудненими продуктами харчування/питною водою.

Враховуючи дані критерії випадок туляремії класифікують як ймовірний або підтверджений (табл. 1).

Туляремія у випадках ранньої діагностики ефективно лікується антибіотиками. Лікування спрямовано у першу чергу на ерадикацію *F. tularensis*. Існує ряд антибіотиків, ефективних для лікування туляремії, зокрема, препарати групи аміноглікозидів (стрептоміцин є препаратом вибору) [29]. Можливе використання фторхінолонів, але клінічний досвід і дані *in vitro* щодо їх ефективності обмежені. Крім того, застосовуються тетрацикліни і хлорамфенікол; однак при цьому частіше, ніж при використанні аміноглікозидів, виникають рецидиви через бактеріостатичну дію препаратів.



Таблиця 1– Класифікація випадку

Визначення випадку	Критерії
А. Можливий випадок	Не визначається
Б. Ймовірний випадок	Будь-яка особа, що відповідає клінічним критеріям і має епідеміологічний зв'язок
В. Підтверджений випадок	Будь-яка особа, що відповідає клінічним та лабораторним критеріям

Основу профілактики туляремії складають: щеплення живою протитуляремійною вакциною населення, що мешкає на ензоотичних територіях та контингенту, що підлягає ризику інфікування, проведення санітарно-гігієнічних заходів з попередження інфікування людей, заходи по зниженню лоймопотенціалу природних осередків (дезинфекція, дератизація та дезінсекція).

Дезінфекція, дезінсекція та дератизація повинні плануватися і проводитися на підставі результатів епізоотичного обстеження і супроводжуватися оцінкою ефективності проведених заходів.

Висновки

1. В Україні та у суміжних з її кордонами державах реєструються поодинокі випадки захворювання на туляремію. Можливо, що сучасна епідеміологічна ситуація є «вершиною айсбергу», оскільки це захворювання, зважаючи на багатолітність, етіологічно не верифікується, а випадки туляремії, що виявляються, ховаються під маскою інших захворювань.

2. Відносно стабільна ситуація із захворюваністю на туляремію в Україні не повинна заспокоювати фахівців закладів охорони здоров'я та санепідагляду, оскільки збудники продовжують циркулювати серед тваринної популяції як в Україні, так і в інших країнах світу, у тому числі країнах-сусідах нашої держави.

Перспективи подальших досліджень

Проблема епідеміологічного нагляду за зоонозними особливо небезпечними інфекціями загалом, і туляремією зокрема, в Україні у сучасних складних соціально-економічних умовах, є надзвичайно актуальною. У перспективі з метою удосконалення профілактики туляремії,

забезпечення епідеміологічного благополуччя населення з туляремії у сучасних умовах вимагає нових підходів у вирішенні цієї проблеми і корекції профілактичних заходів. Необхідна оптимізація планування епізоотолого-епідеміологічного обстеження, спрямованого на виявлення конкретних місць і умов зараження у діючих осередках і пошук нових; створення баз даних із захворюваності, чисельності носіїв, переносників, карт епідеміологічного районування території за ступенем ризику зараження людей. Це дозволить диференційовано визначати обсяги протиепідемічних заходів.

3. Для об'єктивної оцінки і прогнозування епізоотичної та епідеміологічної ситуації з туляремії у регіоні необхідно проводити повноцінний епізоотологічний моніторинг з урахуванням чисельності, видового складу і інфікованості основних джерел і переносників даної інфекції.

4. Необхідно покращити рівень матеріально-технічної бази лабораторної мережі, забезпечити її сучасним обладнанням та діагностикумами з метою швидкої індикації та ідентифікації патогенів.

5. Комплексне проведення заходів специфічного (щеплення) та неспецифічного (дератизація, дезінсекція, індивідуальні засоби захисту та ін.) характеру сприятиме зниженню захворюваності на туляремію.

вважаємо за необхідне: активізувати дослідження із діагностики туляремії, з впровадженням у практику сучасних технологій, постійно досліджувати зареєстровані ензоотичні території та виявляти нові, з наступним визначенням їх епізоотичного потенціалу.



References (список літератури)

1. Otto P, Kohlmann R, Müller W, Julich S, Geis G, Peters M, Johannes Wolf P, Karlsson E, Forsman M, Myrtenäs K, Tomaso H. [Hare-to-Human Transmission of Francisella tularensis subsp. Holarctica]. *Germany Emerging Infectious Diseases.* 2015; 21(1):153-155. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
2. Asano S, Mori K, Yamazaki K, Sata T, Kanno T, Sato Y, Kojima M, Fujita H, Akaike Y, Wakasa H. [Temporal differences of onset between primary skin lesion and regional lymph node lesions for tularemia in Japan: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 19 skin cases and 54 lymph node cases]. *VirchowsArch.* 2012;(460):651–658.
3. Wang Y, Peng Y, Hai R, Xia L, Li H, Zhang Z, Cai H, Liang Y, Shen X, Yu D, Birdsell D, Wagner DM, Keim P. [Emerging Diversity of Francisella tularensis Subsp. Holarctica Lineages]. *China Infectious Diseases.* 2014;20(7):1191-1194. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
4. Aktas D, Celebi B, EmirhanIsik M, Tutus C, Ozturk H, Temel F, Kizilaslan M, Zhu BP. [Oropharyngeal Tularemia Outbreak Associated with Drinking Contaminated Tap Water]. *Emerging Infectious Diseases* 2013;21(12): 2194-2196. Retrieved from <http://www.cdc.gov/eid>
5. Andreychyn M, Kopcha V. *Bioteroryzm: Medychnaprotydiya.* Ternopil. Ukrmedknyha Publ, 2005. 298 p.
6. Chumakov M, Shafeyev M, Zorina L. *Tulyaremiya. Epidemiologiya i profilaktika.* Kazan' . KGMU Publ, 2003. 47 p.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Tularemia. United States, 2001-2010.] *MMWR Morb. MortalWklyRep* 2013;62(47):963-966.
8. Wayne Conlan J. [Francisella tularensis: A Red-blooded Pathogen.] *J InfectDis.* 2011;204(1): 6-8.
9. Timofeev V, Bakhteeva I, Titareva G, Kopylov P, Christiany D, Mokrievich A, Dyatlov I, Vergnaud G. Russian isolates enlarge the known geographic diversity of Francisella tularensis subsp. Mediasiatca. *PLOS ONE.* 2017;(09)1-20. Retrieved from <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183714>
10. Zargar A, Maurin M, Mostafavi E. Tularemia, are emerging infectious disease in Iran and neighboring countries. *Epidemiology and Health* 2015;37:e2015011p. 1-6.
11. Gürcan Ş. [Epidemiology of tularemia] *Balkan medical journal.* 2014;31(1):3-10
12. World Health Organization. [WHO guidelines on tularamia] 2015. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/tularemia/resources/whotularemiamanual.pdf>.
13. Myrtenna K, Marinov K, Johansson A, Niemcewicz M, Karlsson E, Bystrom M, Forsman M [Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria]. *Infection Ecology and Epidemiology* 2016;6. Retrieved from: <http://dx.doi.org/10.3402/iee.v6.32838>
14. F Fleming JK, Baca JT. [Update on Emerging Infections: News From the Centers for Disease Control and Prevention]. *Annals of Emergency Medicine.* 2016;68(1):117-118.
15. Jackson J, McGregor A, Cooley L, Ng J, Brown M, WeiOng C, Darcy C, Sintchenko V [Francisella tularensis Subspecies holarctica Tasmania, Australia, 2011]. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(9): 1484–1486.
16. Maleyev VV, Martynov VA, Klochkov IN. [Kliniko-endoskopicheskaya kharakteristika ostroy erozivno-yazvennoy patologii verkhnikh otdelov ZHKT u bol'nykh gemorragicheskoy likhoradkoy s pochechnym sindromom, leptospirozom i tulyaremiyey]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2014;3:48-55.
17. Polishchuk MV. [Epizooto-epidemiologicheskiiye aspekty formirovaniya zabolevayemosti tulyaremiyey v Ryazanskoy oblasti] *Nauka molodykh.* EruditioJuvenium Publ. 2016;3:16-19.
18. Aravena-Román M, Merritt A, Inglis TJ. *New Microbes and New Infections.* 2015;10(8):75-77.
19. Foley JE, Nieto NC. [Tularemia]. *VetMicrobiol.* 2010;140:332–8.



20. Gyuranecz M, Reiczigel J, Krisztalovics K, Monse L, Szabóné GK, Szilágyi A. Factors influencing emergence of tularemia, Hungary, 1984–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1379–81. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1808.111826>
21. Possums R, Eden JS, Rose K, Ng J, Shi M, Wang Q, Sintchenko V, Holmes E. [Francisella tularensis subsp. Holarcticain]. *Emerging Infectious Diseases.* 2017;23(7):1196-1201 Retrieved from: <http://www.cdc.gov/eid>
22. Chayka AN, Savchenko ST, Alekseyev VV. [Epidemiologicheskiy nadzor za tulyaremiyey na territorii Volgogradskoy oblasti v sovremennykh usloviyakh]. *Vestnik VolGMu.* 2017;№ . 19-21p
23. Nakaz MOZ Ukrayiny vid 23.07.2003 №342 [Pro zakhody shchodo profilaktyky zakhvoryuvan na tulyaremiyu]
24. Kılıç S. [A General Overview of Francisella tularensis and the Epidemiology of Tularemia in Turkey]. *Flora.* 2010;15:37–58.
25. UPMC Center for Health Security. [Francisella Tularensis (Tularemia)]. 2014;2 Retrieved from: <http://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/publications/francisella-tularensis-fact-sheet>
26. [USAMRIID's Medical Management of Biological Casualties Handbook]. *Six the d. Fort Dietrich, Maryland: U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Diseases.* 2005:56-57.
27. Hepburn MJ, Simpson AJH. [Tularemia: current diagnosis and treatment options] *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008;6(2):231–240.
28. Kravtsov AL, Klyuyeva SN, Shchukovskaya TN, Bugorkova SA. [Effekt immunomodulyatorov i protivotulyaremiynoy vaktsinatsii na apoptoz i lizis splenotsitov, vzaimodeystvuyushchikh in vitro c tulyarinom]. *Probl. osobo opasnykh inf.* 2017;3:90–94.
29. Gürcan S. [Francisella tularensis and tularemia in Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41(4):621-36.
30. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E. [Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management]. *JAMA.* 2001;285:2763–73. PMID: 11386933
31. Gürcan Ş, VarolSaraçoğlu G, Karadenizli A, Özkayın EN, Öztürk ŞZ, Çiçek C. [Tularemia as a result of outdoor activities for children in the countryside]. *Turk J Med Sci.* 2012;42:1044–9.
32. Kılıç S. [A General Overview of Francisella tularensis and the Epidemiology of Tularemia in Turkey]. *Flora.* 2010;15:37–58.
33. Şahin M. [Francisella tularensis' in Vektörleri ve Doğal Rezervuarları In: Gürcan Ş., editor. Francisella tularensis ve Tularemi]. *İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.* 2009:139–60.
34. General Directorate of Primary Health Services Zoonotic Diseases Department. [Field Guidance for the Control of the Tularemia Disease]. *Ankara: Başak Matavacılık.* 2011:1-18.
35. Petersen JM, Mead PS, Schriefer ME. [Francisella tularensis: an arthropod-borne pathogen]. *VetRes.* 2009;40:1–9. PMID: PMC2695023.
36. Padeshki PI, Ivanov IN, Popov B, Kantardjiev TV. [The role of birds in dissemination of Francisella tularensis: first direct molecular evidence for bird-to-human transmission]. *Epidemiol Infect.* 2010;138:376–9. PMID: 19664305
37. Girina AA, Dobrovol'skiy AA, Kurganskaya AY, Koshileva NA, Shcheglinkova NY, Nikolayeva GD. [Vspyshka tulyaremi v Khanty-Mansiyske v 2013 g.: kliniko-epidemiologicheskiye osobennosti v detskoj populyatsii]. *Zhurnal infektologii.* 2015;7(4):83-88 p.
38. Dentan FC, Pavese P, Pelloux I, Boisset S, Brion JP, Stahl JP, Maurin M. [Treatment of Tularemia in Pregnant Woman]. *Emerging Infectious Diseases.* 2013;19(6):996-998. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/eid>
39. Myrtannas K, Marinov K, Johansson A. [Introduction and persistence of tularemia in Bulgaria]. *Infect Ecol Epidemiol.* 2016;6:32838. DOI:10.3402/iee.v6.32838
40. Yevstegneyeva VA, Chestnova TV, Smol'yaninova OL. [O neyrosetevom modelirovanii i prognozirovanii epizootiy tulyaremi na territorii Tul'skoy oblasti].



- Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy.* 2014;1.
41. Trevisanato SI. [The “Hittite plague”, an epidemic of tularemia and the first record of biological warfare]. *Med Hypotheses.* 2007;69:1371–4. PMID: 17499936
42. Kukharkina OV, Borisova IA, Borisova OA. [Biologicheskyy terrorizm i yego negativnyye posledstviya (obzor)]. *Trudy Federal'nogo tsentra okhrany zdorov'ya zhivotnykh.* 2013; 11(1):142-156 p.
43. Herasymenko TV, Mohilevskyy LY, Khablo ZA. [Imunoprofilaktyka tulyaremiyi v Ukrayini u suchasnykh umovakh]. *Infektsiyni khvoroby.* 2010; 4:59-62 p.
- (received 27.02.2018, published online 01.04.2018)**
- (одержано 27.02.2018, опубліковано 01.04.2018)**

