

## Туляремия: современная эпидемиология и вакцинопрофилактика\*

(К 80-летию создания первой туляремийной лаборатории в России)

И.С. Мещерякова

Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва (info@gamaleya.org)

### Резюме

В 2009 году исполнилось 80 лет со дня образования первой туляремийной лаборатории в России. Ее создателем и руководителем до 1948 года был видный ученый Л.М. Хатеневер. В течение последующих 40 лет лабораторией руководил Н.Г. Олсуфьев. Все годы существования она являлась научно-организационным центром по проблеме туляремии в стране. Итогом многолетней работы лаборатории стало создание стратегии и тактики профилактики туляремии в конце XX – начале XXI столетия.

Туляремия – природно-очаговая, зоонозная инфекция, природные очаги которой широко распространены на большей части территории Российской Федерации.

Возбудитель туляремии – *Francisella tularensis* – обладает высокой патогенностью для человека: 10 – 50 бактерий при их инокуляции или ингаляции приводят к развитию инфекционного процесса, что определяет место данного возбудителя в высшей категории – А, среди наиболее опасных патогенных микроорганизмов – потенциальных агентов биологического оружия и средств биотерроризма.

В последние годы наметились некоторые особенности эпидемиологического проявления туляремии в природных очагах инфекции. Она стала проявлять себя не только спорадическими случаями и небольшими вспышками, но и достаточно интенсивными групповыми заболеваниями. Наиболее серьезная эпидемическая вспышка имела место в центральной части Европейской России в 2005 году. При этом более 75% заболевших были жителями города и около 20 – 30% – дети до 14-летнего возраста.

Основным способом профилактики инфекции остается вакцинация высокоэффективной живой туляремийной вакциной. В течение последнего десятилетия число вакцинированных (и ревакцинированных) против туляремии в Российской Федерации составляло от 1,5 до 2,5 млн человек ежегодно.

**Ключевые слова:** туляремия, эпидемиология, природные очаги, диагностика, вакцинопрофилактика

### *Tularemia: Contemporary Epidemiology and Vaccinal Prevention (To 80-year the First Tularemia Laboratory in Russia)*

I.S. Meshcheryakova

N.F. Gamaleya Institute for Epidemiology & Microbiology, Moscow (info@gamaleya.org)

### Abstract

The first tularemia laboratory in Russia was founded in 1929. Its founder and head from 1929 to 1948 was a prominent scientist L.M. Khatenever. From 1949 to 1988, the laboratory was headed by the leading expert on tularemia in the country, Corresponding Member of USSR AMS N.G. Olsufjev. During all its life the laboratory has been a science-organizational and advisory center of the country on tularemia. Scientific substantiation of the strategy and tactics of tularemia control at the junction of the 20th and 21st centuries can be deemed the grand total of the basic and scientific-practical developments of the laboratory.

Tularemia is a zoonosal infection with natural focality. Tularemia foci are widely distribution and occur epidemically over large parts of Russia. *Francisella tularensis* is the subject in a high category A for medical public health management following use as biological weapon of terrorism. The causative agent of tularemia is one of the most infectious pathogenic bacteria known, requiring inoculation or inhalation of as a few as 10 – 50 organisms to cause disease.

In recent years we could reveal some peculiarities of epidemiological manifestation of tularemia in natural foci in Russia. Tularemia was not only as sporadic infection but as rather intensive epidemic outbreaks; especially manifest itself in Central region of European Russian in 2005. Over 75% of patients were engaged in urban areas. Annually about 20 – 30% of children up to 14 years old comprised.

The basic way for tularemia control in Russia remains vaccination with the effective live vaccine. During last years the number of vaccinated (and revaccinated) persons have retied up to 1.5 – 2.5 million in Russian Federation.

**Key words:** tularemia, epidemiology, natural foci, diagnostic, vaccinal prevention

### Введение

В 2009 году исполнилось 80 лет со дня создания первой туляремийной лаборатории в России. Первоначально лаборатория входила в Микробиологический институт Наркомздрава РСФСР, в 1931 году была переведена в Контрольный институт вакцин и сывороток им. Л.А. Тарасевича, в 1937 – во Всесоюзный институт экспериментальной медицины (ВИЭМ), а с 1945 года и по настоящее время функционирует в составе НИИЭМ

им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Ее создателем и первым руководителем был крупный ученый, профессор Л.М. Хатеневер. Под его руководством интенсивно изучались практически все научные и прикладные аспекты туляремии: эпидемиология, микробиология, иммунодиагностика, терапия, профилактика, а также были разработаны первые диагностические и лечебные препараты. Основные достижения в изучении туляремии отражены в многочисленных работах сотрудников лаборатории и обобщены

\* Докладывалось на Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные проблемы природной очаговости болезней» (к 70-летию теории академика Е.Н. Павловского о природной очаговости болезней), ноябрь 2009 г., Омск.

в сборнике «О диагностике, клинике и лечении туляремии» [13].

Наиболее значимым и приоритетным открытием стало создание Н.А. Гайским и Б.Я. Эльбертом живой туляремийной вакцины, которая до настоящего времени является главным средством профилактики инфекции.

С 1949 по 1988 год руководителем лаборатории и продолжателем дела изучения и решения проблем туляремии в нашей стране был член-корреспондент АМН СССР, профессор Н.Г. Олсуфьев. Этот период ознаменован крупными фундаментальными и прикладными разработками, многие из которых не утратили актуальности и в настоящее время. Так, впервые была научно обоснована и получила практическую реализацию теория типизации природных очагов туляремии, осуществлено моделирование инфекции на разных видах диких животных, определившее роль каждого вида в эпизоотическом процессе [10, 12]. Разработана оригинальная концепция внутривидовой таксономии возбудителя, получившая мировое признание и полное подтверждение при использовании современных молекулярно-генетических методов исследования [5, 16]. Созданы и применяются на практике эффективные тест-системы для иммунологической диагностики туляремии [4, 5].

В настоящее время лаборатория успешно развивает все основные направления научных исследований в области микробиологии возбудителя (таксономия, антигенная структура, молекулярная биология), эпидемиологии, природной очаговости, а также совершенствования диагностики и профилактики туляремии.

В течение всех лет существования лаборатория была не только научно-исследовательским, но и научно-организационным, методическим и консультативным центром по туляремии в СССР, а затем в России. С 2000 года лаборатория является Центром Минздравсоцразвития России по этой опасной инфекции.

Итогом фундаментальных и научно-практических разработок лаборатории стало создание стратегии и тактики профилактики туляремии в России в начале нынешнего столетия [6 – 8].

Туляремия – зоонозная природно-очаговая инфекция – в настоящее время по уровню регистрируемой заболеваемости занимает относительно скромное место в структуре инфекционной патологии человека в РФ. Вместе с тем актуальность проблемы определяется различными факторами и особенностями эпидемиологического проявления инфекции, возбудитель которой относится к так называемым критическим биологическим агентам категории А. Возбудитель туляремии обладает высокой патогенностью для человека: инокуляция или ингаляция 10 – 50 бактерий приводит к развитию инфекционного процесса при практически 100%-ной восприимчивости организма человека к инфекции [14, 15].

**Целью настоящего исследования** является анализ современной эпизоотической и эпидемиологической ситуации по туляремии для определения стратегии и тактики профилактики этой опасной инфекции в России в ближайшие годы.

#### Материалы и методы

Материалами служили статистические данные по заболеваемости туляремией в России в течение последнего десятилетия, результаты серологического обследования больных и привитых против этой инфекции людей, а также эпизоотологические данные по обследованию природных очагов. При этом использовались бактериологические, серологические, молекулярно-генетические методы, большинство из которых разработаны в лаборатории туляремии НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи. Использованы данные о специфической профилактике у людей живой туляремийной вакциной из штамма 15 НИИЭГ. Все статистические материалы предоставлены Федеральной службой и территориальными управлениями Роспотребнадзора.

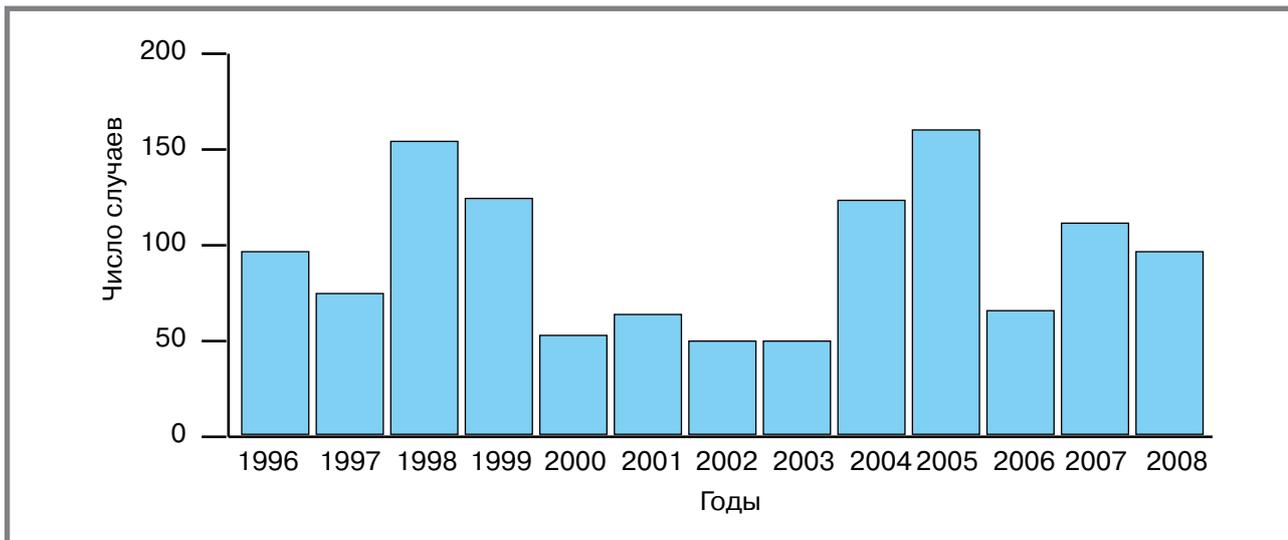
#### Результаты и обсуждение

В последние годы туляремия проявлялась в основном спорадической или вспышечной заболеваемостью с числом случаев от 50 до 120 (исключение – 2005 г.): всего за 1998 – 2008 годы зарегистрировано около 2000 случаев инфекции (рис. 1). При этом от 60 до 70% заболеваний приходится на Центральный, Сибирский и Северо-Западные федеральные округа (рис. 2).

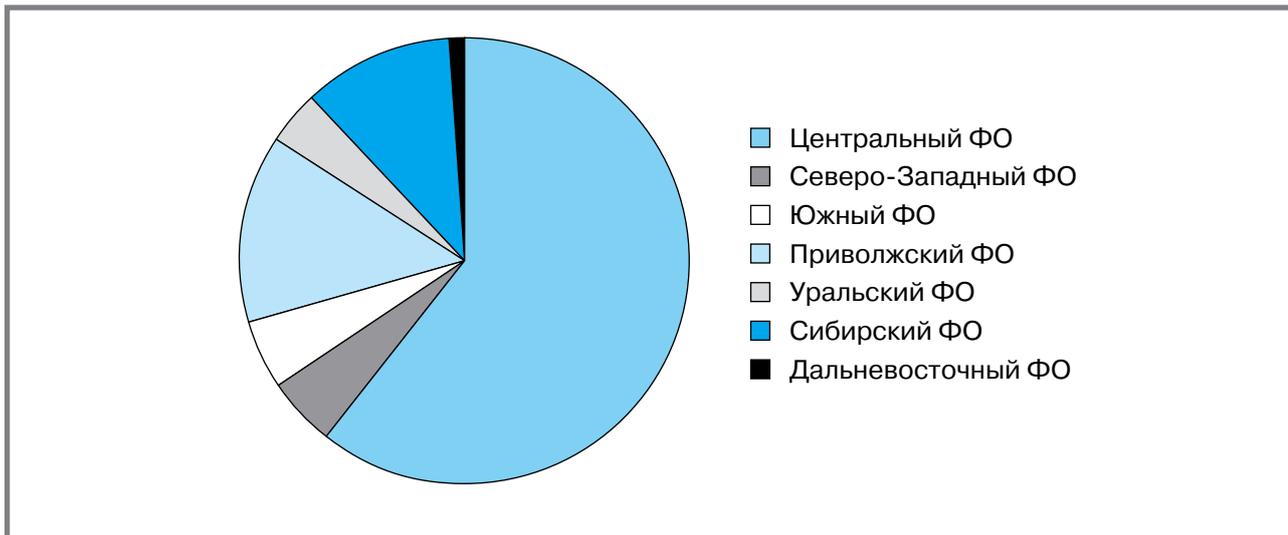
Вместе с тем наметились устойчивые тенденции к изменению эпидемиологического проявления туляремии: в большинстве регионов РФ отмечена выраженная «урбанизация» заболеваемости – на долю городского населения приходится от 70 до 80% от числа зарегистрированных больных, до 20 – 30% увеличилось число заболевших детей в возрасте до 14 лет. «Урбанизация» туляремии, как и других зоонозов, обусловлена рядом факторов: повышением темпов роста городского населения; расширением границ городов за счет освоения природно-очаговых территорий; нарастанием контактов городского населения с природой при отсутствии вакцинации против туляремии.

В 90-х годах прошлого столетия туляремия нередко проявлялась и в виде отдельных групповых заболеваний, включающих десятки случаев: в Москве (1995 г.), Смоленской области (1995 г.), республиках Башкортостан (1998 г.) и Дагестан (1999 г.). Во всех упомянутых случаях причиной возникновения заболеваний стал недостаточный эпидемиологический надзор за инфекцией: ослабление контроля за качеством питьевой воды, продуктов питания (молока), объемом и качеством вакцинации (50% заболевших подлежали вакцинации, но привиты не были), а также отсутствие необходимой информации об эпизоотологической ситуации на данной территории [3, 11].

**Рисунок 1.**  
**Заболеваемость туляремией в РФ (1996 – 2008 гг.)**



**Рисунок 2.**  
**Заболеваемость туляремией в РФ по федеральным округам**

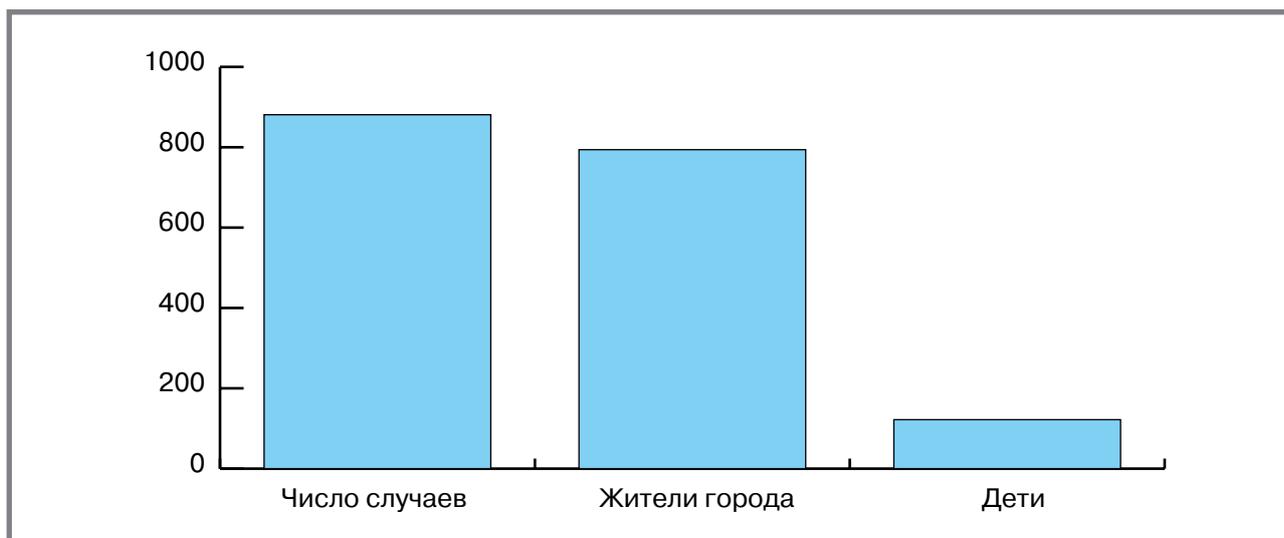


В 2005 году был зарегистрирован наиболее высокий за последние годы уровень заболеваемости туляремией – 881 случай в 35 субъектах Российской Федерации. Большая часть случаев отмечена летом, когда произошли трансмиссивные вспышки, охватившие шесть областей: Воронежскую (35 случаев), Рязанскую (135 случаев), Владимирскую (40 случаев), Московскую (403 случая, включая больных из Москвы), Нижегородскую (130 случаев), а также Свердловскую (33 случая). Всего заболело 776 человек, из которых 98 – дети до 14 лет. Факторами передачи возбудителя были вода и кровососущие двукрылые (в основном слепни). Ведущий механизм передачи – трансмиссивный, реже – контактный. Преобладали ulceroglandularная (язвенно-бубонная) и glandularная (бубонная) клинические формы заболевания при средней и легкой тяжести течения инфекционного процесса [9]. При этом сохранилась выраженная «урбанизация» инфекции – более 80% заболевших составляли жи-

тели города, а также дети до 14 лет – контингенты, не подвергавшиеся профилактическим прививкам (рис. 3).

Диагноз туляремии был установлен на основании эпидемиологического анализа и клинического проявления инфекции, а также подтвержден лабораторными исследованиями. Для этого был использован комплекс серологических методов диагностики: реакция агглютинации (РА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА), иммуноферментный анализ (ИФА). Традиционным методом, используемым в клинической практике, является РА. Однако этот метод недостаточно чувствителен: антитела у больного в диагностическом титре (1:100 и выше) выявляются лишь на 10 – 15-е сутки от начала болезни, и число их нарастает в течение последующих 7 – 10 дней, увеличиваясь в два – четыре раза, что свидетельствует о свежем случае туляремии. С помощью РПГА антитела у больного в диагностическом титре (1:100 и выше) обнаружи-

**Рисунок 3.**  
Структура заболеваемости туляремией в РФ в 2005 году



ваются через 7 – 10 дней от начала болезни, через три – четыре недели достигая титров 1:10 000 и выше. Наиболее ранняя диагностика (в течение первой недели заболевания) возможна с помощью ИФА. Между тем до настоящего времени этот наиболее эффективный метод серологической диагностики туляремии не находит широкого применения в клинической практике из-за отсутствия диагностической тест-системы для ИФА и доступен лишь специализированным научным лабораториям. Что касается полимеразной цепной реакции для диагностики туляремии, то она также не внедрена в клиническую практику, а традиционные бактериологические методы имеют лишь вспомогательное значение и не всегда эффективны [4, 5].

Вследствие запоздалой лабораторной диагностики (на 16-й и более день от начала болезни) и, соответственно, позднего применения этиотропных препаратов у больных наблюдалось развитие тяжелых и затяжных клинических форм туляремии, часто сопровождавшихся нагноением бубонов, что наглядно продемонстрировано во время вспышки 2005 года [9]. Поздняя диагностика сказывается также на своевременности проведения противоэпидемических мероприятий.

В связи с заметными изменениями эпидемиологической активности природных очагов и структуры заболеваемости особую значимость приобретают контроль за эпизоотическим состоянием очагов и прогнозирование их эпидемиологического проявления с внедрением новых технологий как в процесс их мониторинга, так и в совершенствование диагностики туляремии. Правильно выбранная тактика эпизоотологического мониторинга и лабораторного анализа позволяет получить информацию о состоянии природного очага и предпринять необходимые меры профилактики.

Природные очаги туляремии представляют собой устойчивые паразитарные системы, характе-

ризующиеся длительным существованием, постоянными эпизоотическими и эпидемиологическими проявлениями, способностью к трансформации под влиянием антропогенных и техногенных воздействий и трудностями оздоровления [10, 12]. Наиболее активные из них расположены в центральной части Европейской России, в Западной Сибири и приурочены к крупным водным экосистемам. Основными факторами, определяющими стабильность природных очагов туляремии, являются высокая экологическая пластичность возбудителя, множественность носителей инфекции среди грызунов, механизмов передачи инфекции и переносчиков, а также длительность сохранения возбудителя во внешней среде (особенно при низких температурах), гидрофильность возбудителя, способность переживать неблагоприятные условия в покоящейся форме. Принимая во внимание все вышеперечисленное, понятно, что комплекс специфических (вакцинация) и неспецифических (борьба с носителями и переносчиками) мер профилактики не может привести к полному оздоровлению, а тем более – к ликвидации природного очага, но существенно влияет на его эпидемиологические проявления [8, 10, 12].

Тем не менее в последние годы наблюдается снижение объема и периодичности эпизоотологических исследований природных очагов туляремии, что не позволяет достоверно судить об их эпизоотической активности. Резко снижен объем бактериологических исследований, наиболее трудоемких и дорогостоящих. Количество культур возбудителя, изолированных из различных объектов внешней среды, колеблется от 40 до 100 ежегодно по сравнению с десятками и сотнями культур, выделявшихся во второй половине прошлого столетия. Если заболеваемость туляремией в 2005 году зарегистрирована в 35 субъектах РФ, то культуры возбудителя выделены лишь на девяти территориях. При этом около половины всех выделенных культур прихо-

дится на водные источники, что подтверждает роль водных экосистем в сохранении и поддержании активности природных очагов. Прямое следствие сложившейся ситуации – описанная выше трансмиссивная вспышка туляремии 2005 года.

Наряду с традиционными методами все большее значение приобретают сегодня технологии иммуносерологического и молекулярно-генетического анализа, позволяющие при общем резком сокращении объема исследований своевременно оценить эпизоотологическую ситуацию и принять соответствующие меры профилактики. Наиболее эффективный контроль за туляремией осуществляет система иммуно- и генодетекции, основанная на методах быстрого обнаружения антигена, антител или ДНК возбудителя в различных объектах и биологических жидкостях без выделения культуры. В настоящее время разработаны и находят практическое применение следующие методы: реакция иммунофлюоресценции (РИФ), реакция пассивной гемагглютинации и ее варианты, модификации иммуноферментного анализа, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР). Чувствительность этих методов колеблется в пределах  $10^2 - 10^6$  КОЕ/мл, что позволяет выявлять возбудителя (его антигены или ДНК) в чистых и смешанных культурах, а также из объектов внешней среды [5].

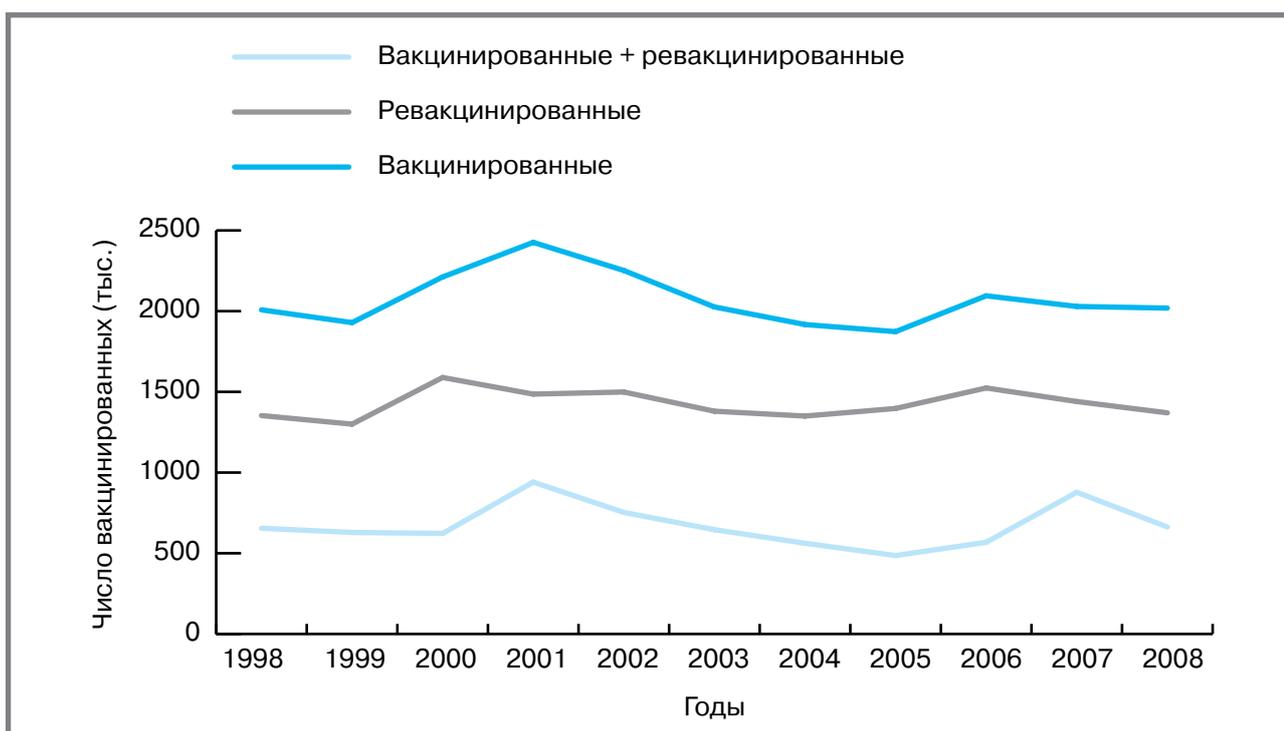
К сожалению, необходимый эпизоотологический мониторинг проводится не всегда (и не везде), поэтому нередко активизация природного очага обнаруживается лишь после регистрации случаев туляремии у людей. Последующее эпизоотологическое изучение территории часто не позволяет выявить возбудителя, и, таким образом, остается неустановленным источник инфекции.

В настоящее время туляремия оценивается как инфекция, относительно благополучная в эпидемиологическом плане, что определяется комплексом противоэпидемических мероприятий, среди которых основное место принадлежит иммунизации контингента групп риска высокоэффективной туляремийной вакциной.

В последние годы профилактическими прививками живой туляремийной вакциной охватывают от 1,5 до 2 млн человек (рис. 4). Согласно нормативной документации [5], вакцинации подлежат лица, проживающие на территории активных природных очагов туляремии, а также группы лиц с профессиональным риском заражения. Прививка обеспечивает длительный иммунитет против туляремии, защищая от инфекции в течение пяти и более лет. Контингентам, подлежащим вакцинации, через пять лет проводят ревакцинацию при условии отрицательных результатов иммунологических показателей. Вместе с тем объем профилактических прививок в последние годы снижается, что не могло не отразиться на эпидемиологической ситуации. Это ставит задачу уточнения контингента населения и групп риска, подлежащих вакцинации и ревакцинации, с учетом современных данных о сроках сохранности поствакцинального иммунитета.

Сегодня для установления уровня поствакцинального иммунитета разработаны и используются методы определения гуморального и клеточного иммунитета. Последний рассматривается как ведущий фактор в защите от инфекции. Накопленные за последние годы данные с применением комплекса современных иммунологических методов показа-

**Рисунок 4.**  
**Вакцинация и ревакцинация против туляремии в РФ (1988 – 2008 гг.)**



ли, что вакцинация обеспечивает длительный срок сохранения иммунитета (семь и более лет). В связи с установлением более длительного сохранения поствакцинального иммунитета встает вопрос о возможном пролонгировании срока ревакцинации против туляремии.

На данный момент единственным штаммом – продуцентом живой туляремийной вакцины является штамм 15 НИИЭГ, полученный еще в 40-х годах прошлого столетия, который требует постоянного контроля, а при необходимости – коррекции ценных иммунобиологических свойств. Поэтому остается актуальной разработка вакцин нового поколения (как живых, так и молекулярных). В НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи проводятся исследования по получению новых рекомбинантных вакцинных штаммов с повышенным уровнем экспрессии основного иммунодоминантного протективного антигена [2]. Проводятся также исследования по созданию молекулярных субъединичных (химических) вакцин, определены основные компоненты для создания таких препаратов [1]. Предварительные результаты показывают, что последние по уровню иммуногенности не могут

сравниться с живыми вакцинами, однако способны оказаться полезными для ревакцинации против туляремии, а также для экстренной профилактики в чрезвычайных ситуациях при одновременном применении с антибактериальными препаратами.

Проведенный анализ современной эпидемиологической ситуации по туляремии свидетельствует о необходимости совершенствования профилактики этой инфекции. В связи с этим основными задачами в настоящее время являются:

- обеспечение эпизоотологического и эпидемиологического мониторинга за природными очагами с учетом их типологии и активности паразитарной системы;
- создание вакцин нового поколения, обеспечивающих безопасную и эффективную защиту населения и групп риска от инфекции, в том числе при чрезвычайных ситуациях;
- разработка и внедрение в практическое здравоохранение современных иммуносерологических и молекулярно-генетических методов для индикации возбудителя (его антигенов или ДНК) и ранней диагностики инфекции.

## Литература

1. Волох О.А., Шепелев И.А., Фирстова В.В. и др. Оценка иммунобиологической активности препаратов С-комплекса возбудителя туляремии как перспективного компонента химических вакцин // Журн. микробиол. 2007. № 3. С. 16 – 21.
2. Кормилицына М.И., Шмаров М.М., Родионова И.В. и др. Характеристика рекомбинантных вакцинных штаммов *Francisella tularensis* с повышенной экспрессией белка TUL4 / I Междун. конф. «Молекулярная медицина и безопасность». – М., 2004. С. 99, 100.
3. Маненкова Г.М., Родина Л.В., Цвиль Л.А., Солодовников Ю.П. Молочная вспышка туляремии в Москве // Журн. микробиол. 1996. № 5. С. 123, 124.
4. Методические указания «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за туляремией»: МУ 3.1.2007-05. – М., 2005. – 59 с.
5. Мещерякова И.С. Таксономия, идентификация и иммунологическая диагностика возбудителя туляремии: Автореф. дис. ... д.б.н. – М., 1990. – 47 с.
6. Мещерякова И.С. Туляремия / Частная эпидемиология / Под ред. Б.Л. Черкасского. Т. 2. – 2002. С. 73 – 80.
7. Мещерякова И.С. Туляремия / Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке. / Под ред. В.И. Покровского, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасского. – М., 2003. С. 432 – 450.
8. Мещерякова И.С. Туляремия / Природная очаговость болезней: Исследования института им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. – М., 2003. С. 137 – 160.
9. Никифоров В.В., Кареткина Г.Н. Туляремия: от открытия до наших дней // Инфекционные болезни. 2007. Т. 5. № 1. С. 67 – 76.
10. Олсуфьев Н.Г., Дунаева Т.Н. Природная очаговость, эпидемиология и профилактика туляремии. – М.: Медицина, 1970. – 272 с.
11. Рогутинский С.В., Храмцов М.М., Авчинников А.В. и др. Эпидемиологическое расследование вспышки туляремии в Смоленской области // Журн. микробиол. 1997. № 2. С. 33 – 37.
12. Туляремия / Под ред. Н.Г. Олсуфьева, Г.П. Руднева. – М., 1960. – 439 с.
13. Хатеневер Л.М. О диагностике, клинике и лечении туляремии / Под ред. Л.М. Хатеневера. – М., 1946. – 108 с.
14. Dennis D.T., Inglesby T.V., Henderson D.A. et al. Tularemia as a biological weapon // JAMA, June 6, 2001. V. 285. № 21. P. 2763 – 2773.
15. Ellis J., Oyston C.F., Green M., Titball R.W. Tularemia // Clinical Microbiology Reviews. Oct. 2002. P. 631 – 646.
16. Sjoestedt F. Family XVII. *Francisellaceae*, genus *I. Francisella* / Brenner D.J. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. – NY, 2003. С. 201 – 210.

## ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

### 25 апреля – Всемирный день малярии

Девизом Дня борьбы с малярией стал лозунг «Обрати малярию вспять!».

Этот День был установлен на 60-й сессии Всемирной ассамблеи ВОЗ в мае 2007 года – сначала как День борьбы с малярией в Африке, а затем расширен до международных масштабов. Основная цель – призвать человечество к усилению борьбы с малярией, в частности: поддержать усилия высокоэндемичных стран в этом направлении, привлечь новых спонсоров к финансированию противомаларийных мероприятий, расширить научные исследования и способствовать внедрению достигнутых результатов в практику.

Из 6,58 млрд жителей земного шара приблизительно половина (3,3 млрд) подвергаются риску заражения малярией, в том числе 1,23 млрд – высокому риску в развивающихся странах Африки, Юго-Восточной Азии

и Латинской Америки. Малярия поражает от 300 до 500 млн людей и убивает более миллиона детей ежегодно.

Россия входит в группу стран, направляющих усилия на предупреждение восстановления местной передачи малярии. Впервые за 14 лет регистрации на территории Российской Федерации «завозных» и «местных» случаев малярии в 2009 году были отмечены лишь единичные случаи завозной малярии (преимущественно из тропических стран).

В 2008 году Россия выделила 20 млн долларов на борьбу с малярией в Африке. Часть этих средств предназначена для обучения менеджеров национальных программ здравоохранения эпидемиологическому надзору за малярией. Первые англоязычные трехнедельные курсы были организованы в июне 2009 года в Москве на базе Института медицинской паразитологии и тропических болезней им. Е.И. Марциновского ММА им. И.М. Сеченова.