

Ульцерогландулярная форма туляремии

¹ А. Л. РОССИНА, ¹ С. Б. ЧУЕЛОВ, ² А. А. КОРСУНСКИЙ, ² О. А. КАЩЕНКО, ² И. Г. ЛЮБЕЗНОВА, ² А. Е. АТАПИНА,
² О. А. ДОЛГУШИНА, ² А. В. ТЕБЕНКОВ, ¹ О. В. ШАМШЕВА

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² Детская городская клиническая больница №9 им Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва, Россия

В статье представлен краткий обзор литературы, посвященный туляремии, показана текущая эпидемическая ситуация по туляремии в России и разобрана характерная клиническая картина ульцерогландулярной формы туляремии. Приводится клинический

ilar papers at core.ac.uk

Ulceroglandular form of Tularemia

¹ A. L. Rossina, ¹ S. B. Chuelov, ² A. A. Korsunskiy, ² O. A. Kaschenko, ² I. G. Lyubeznova,
² A. E. Atapina, ² O. A. Dolgushina, ² A. V. Tebenkov, ¹ O. V. Shamsheva

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russia

² Children's Clinical Hospital №9 named after G. N. Speransky, Moscow, Russia

The article provides a brief literature review on tularemia, shows the current epidemic situation of tularemia in Russia and analyzes the characteristic clinical picture of the ulceroglandular form of tularemia. A clinical example of an ulceroglandular form of tularemia in a child.

Keywords: tularemia, ulceroglandular form, children

Для цитирования: А. Л. Россина, С. Б. Чуелов, А. А. Корсунский, О. А. Кащенко, И. Г. Любезнова, А. Е. Атапина, О. А. Долгушина, А. В. Тебенков, О. В. Шамшева. Ульцерогландулярная форма туляремии. *Детские инфекции*. 2019; 18(3):67-71 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-67-71>

For citation: A. L. Rossina, S. B. Chuelov, A. A. Korsunskiy, O. A. Kashchenko, I. G. Lyubeznova, A. E. Atapina, O. A. Dolgushina, A. V. Tebenkov, O. V. Shamsheva. Ulceroglandular form of tularemia. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2019; 18(3):67-71 <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2019-18-3-67-71>

Контактная информация: Россина Анна Львовна (Anna Rossina), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia; rosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5914-8427>

Туляремия — природноочаговая зоонозная инфекция, вызываемая небольшой (размеры — 0,2—0,5 × 0,7—1,0 мкм) неспорообразующей грамотрицательной коккобациллой *Francisella tularensis*. Последняя подразделяется на подвиды *holarctica*, *tularensis*, *novicida* и *mediasiatica* [1]. В нашей стране встречается *F. tularensis* ssp. *holarctica*, резервуаром которой в природе являются грызуны и зайцеобразные. *F. tularensis* устойчива в окружающей среде, особенно при низких температурах. Возбудитель туляремии высоко патогенен для человека [2].

Факторы патогенности *F. tularensis*. Полисахаридная капсула защищает микроорганизм от распознавания иммунной системой, лизиса компонентами комплемента и фагоцитоза. Липополисахарид (эндотоксин) является неотъемлемым компонентом клеточной мембраны, необходимым для правильного функционирования микроорганизма. Включает в свой состав липид А, олигосахаридное ядро и О-антиген. Является слабым иммуногеном. Пили IV типа построены из 5—6 субъединиц PilE1–PilE6. Участвуют в адгезии и колонизации клеток макроорганизма, агрегации бактериальных клеток, движении, формировании биопленок. Регулятор MglA (macrophage growth locus A) контролирует транскрипцию генов *F. tularensis*, необходимых для выхода из фагосомы и внутриклеточного размножения. Белки наружной мембраны (outer membrane proteins — OMPs) способствуют адгезии, инвазии, выходу из фагосом, размножению в клетках хозяина, участвуют в захвате необходимого для мета-

болизма железа. OMPs рассматриваются как потенциальный антигенный компонент разрабатываемых вакцин против туляремии. Остров патогенности Франциселлы (Francisella Pathogenic Island — FPI) — участок генома бактерии, кодирующий синтез факторов патогенности. Система секреции VI типа (type VI secretion system — T6SS) кодируется FPI. Представляет собой структуру, предназначенную для «инъекции» эффекторных молекул внутрь клетки хозяина. Среди «инъектируемых» внутрь клеток макроорганизма молекул фигурируют кислая фосфатаза AspA, каталаза-пероксидаза KatG, супероксиддисмутаза SodB. AspA обладает фосфолипазной и липазной активностью, ингибирует кислородный взрыв нейтрофилов, играет роль в выходе из фагосомы и внутриклеточном размножении. KatG участвует в нейтрализации активных форм кислорода и азота. SodB обеспечивает устойчивость *F. tularensis* к кислородным радикалам [3].

F. tularensis способна противостоять бактерицидной активности сыворотки крови, фагоцитозу, размножаться в макрофагах нейтрофилов, при помощи которых распространяется по макроорганизму. Возбудитель может поражать дендритные, эпителиальные, эндотелиальные клетки, гепатоциты и т.п. [4].

Заражение происходит трансмиссивным (через укусы клещей, комаров, слепней и др.), контактным (через кожу и слизистые), алиментарным при употреблении загрязненной пищи или воды и ас-

пирационным путем — при вдыхании воздушно-пылевого аэрозоля, содержащего возбудитель [2].

В Российской Федерации природные очаги туляремии широко распространены, встречаясь практически по всей территории. Активизация природных очагов приводит к крупным эпидемическим вспышкам, охватывающим сотни и тысячи людей, описанным в центрально-европейской части России, Западной Сибири, Поволжье. В недавнем прошлом такие вспышки имели место в Башкортостане (1998 г.), Дагестане (1999 г.), Центральном федеральном округе (2005 г.), Архангельской области (2010 и 2012 гг.) [5]. В последние годы туляремией ежегодно заболевает около сотни человек в год [6].

Исключение составляет 2013 год, когда наблюдалась крупная вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске (Ханты-Мансийский автономный округ — ХМАО), охватившая 1005 человек, в том числе 157 детей, и связанная с активацией природного очага пойменно-болотного типа [5].

Выделяют несколько клинических форм туляремии: ульцерогландулярную (язвенно-бубонную), glandулярную (бубонную), офтальмическую (глазно-бубонную), легочную, абдоминальную (желудочно-кишечную), ангинозно-бубонную, генерализованную и другие [2]. Ульцерогландулярная форма составляет от 45 до 85% всех случаев туляремии и является доминирующей формой заболевания, вызванного *F. tularensis* ssp. *holarctica*. На нее приходится более 90% случаев туляремии в Европе. Заражение чаще происходит при укусе инфицированного членистоногого. Клинические симптомы обычно появляются через 3—6 дней (от 1 до 3-х недель) после заражения. Отмечается повышение температуры тела до 38—40°C, головная боль, озноб, боли в мышцах и общая слабость. В области входных ворот проявляется болезненное пятно, в центре которого образуется папула, пузырь, пустула и, наконец, язва с приподнятыми краями и гнойным отделяемым. В отсутствие этиотропной терапии язвы могут сохраняться неделями. Язвы заживают с образованием рубцов. Локализация поражений зависит от пути инфицирования: после укуса клеща первичный аффект наблюдается на туловище, в промежности, на ногах, голове или шее; при укусе комаров и слепней — на открытых участках тела; в случае контакта с больным животным поражаются ладони и предплечья. Отмечается увеличение и умеренная болезненность регионарных лимфоузлов, которые остаются не спаянными с окружающими тканями и между собой. При отсутствии антибактериальной терапии лимфатические узлы увеличиваются в течение 7—10 дней, после чего в 30—40% случаев происходит их нагноение и образование свища с выделением гноя [1].

Несмотря на нередкость данной патологии для нашей страны, при встрече с таким пациентом практические врачи нередко испытывают определенные трудности, связанные с плохим знанием эпидемиологии и клиники туляремии, которая представляется им каким-то нечастым экзотическим заболеванием. Содействию в ликвидации этого пробела в образовании и посвящена данная публикация, в которой мы хотим наглядно проиллюстрировать на основе собственного опыта течение ульцерогландулярной формы туляремии.

Клиническое наблюдение

Ребенок Ч. (возраст 1 год 1 месяц) был доставлен в ГБУЗ «ДГКБ № 9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» родителями 29.08.2019 на 10-е сутки от начала заболевания с жалобами на упорную гипертермию.

Из анамнеза: девочка от 2-ой беременности (1-я — 2016 г., мальчик, здоров), протекавшей без особенностей, от 2-х своевременных самостоятельных родов с массой при рождении 3100 г, длина 50 см. На грудном вскармливании до 1 года. Раннее развитие по возрасту. Вакцинация: по индивидуальному графику: БЦЖ-М в роддоме, V1—V2 против гепатита В, V1—V2 пентаксим. Аллергические реакции: на лекарственные препараты не выявлено, на citrusовые — сыпь. Перенесенные заболевания: ОРВИ 3 раза, в июле 2019 в Сочи — острый инфекционный энтерит (в течение 3-х дней жидкий стул).

Эпидемиологический анамнез: Дома все здоровы. Ребенок постоянно проживает в г. Ивanteeвка (Московская область); с 22.07.2019 по 05.08.2019 находилась в г. Сочи (жила с родителями в гостинице); с 10.08.2019 по 14.08.2019 выезжала в г. Калининград.

Из анамнеза заболевания: С 12.08.2019 родители обратили внимание на появление на передней поверхности левой голени ребенка папулы, которую расценили как след от укуса насекомого. В дальнейшем элемент на голени сохранялся, увеличиваясь в размерах медленно, кожного зуда не было, болезненности не отмечалось, появился струп серого цвета на поверхности элемента. С 20.08.2019 регистрировался подъем температуры тела до 39,5°C без катаральных явлений. 21.08.2019 ребенок был осмотрен педиатром по месту жительства, назначена антибактериальная терапия и противовирусная (цефиксим, рекомбинантный интерферон-альфа в свечах). На фоне назначенного лечения сохранялась стойкая лихорадка до 39,5°C; плохо купирующаяся антипиретиками. В анализе крови клиническом, выполненном в частном медицинском центре: лейкоцитоз до 14,4 тыс./мкл без сдвига лейкоцитарной формулы «влево» (палочкоядерные нейтрофилы 1%, сегментоядерные нейтрофилы 27%, моноциты 12%, лим-

фоциты 59%), ускорение СОЭ до 43 мм/ч; в анализе мочи — лейкоциты 10—20 в поле зрения. 24.08.2019 при осмотре педиатром частной клиники, антибактериальная терапия была отменена. 27.08.2019 в течение дня отмечалась нормотермия, но 28.08.2019 температура тела вновь повысилась до 38°C, в связи с чем ребенок в ночь на 29.08.2019 был госпитализирован в нашу клинику.

При поступлении 29.08.2019 в 0 часов 45 минут состояние ребенка средней тяжести. Температура тела: 37,4°C. ЧСС: 120 ударов в минуту. ЧД: 28 в минуту. АД: 90/60 мм.рт.ст. Вес: 9000 г. Явления интоксикации умеренно выражены. Ребёнок среднего физического развития, удовлетворительного питания. На осмотр реагирует негативно. Кожные покровы бледно-розовые, единичные папулы на левой стопе и на лобке. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отмечается умеренная гиперемия небных дужек, миндалины без наложений. Appetit сохранен. Воду пьет. Рвоты нет. Голос звонкий. Костно-мышечная система — без особенностей. Носовое дыхание затруднено, отделяемое скудное. Перкуторно определяется ясный легочный звук. Аускультативно дыхание пуэрильное, равномерно проводится во все отделы, хрипов нет. Сердечные тоны звучные, ритм правильный, выслушивается систолический шум. Живот мягкий, доступен пальпации во всех отделах, безболезненный. Печень +2,5 см из-под края реберной дуги. Селезёнка +0,5 см. Стула на момент осмотра не было. Мочится самостоятельно, удовлетворительным объемом, моча светлая прозрачная, половые органы сформированы правильно по женскому типу. Менингеальной симптоматики нет. Очаговой неврологической симптоматики нет.

Status localis: в нижней трети левой голени — язва с неровными краями, окруженная воспалительным валиком, диаметром 0,5—0,7 см.

При исследовании гемограммы от 29.08.2019 — лейкоцитоз 23,9 тыс./мкл.

При поступлении девочка осмотрена хирургом, проведено удаление корочки, покрывающей язву, наложена повязка с мазью «Левомеколь».

По данным первичного осмотра и оценки анамнестических данных был установлен предварительный диагноз: «Острая респираторная вирусная инфекция. Пиелонефрит (?). Инфицированный укус насекомого».

Назначена антибактериальная терапия (сульфамициллин (амписид) в дозе 400 мг x 3 р/д внутримышечно).

При осмотре в инфекционном отделении днем 29.08.2019 ребенок продолжал лихорадить до 38,5°C; состояние соответствовало средней степени тяжести, самочувствие не страдало; кожа была блед-

но-розовой окраски, с единичными папулами на левой стопе и лобке. Аускультативно сохранялось пуэрильное дыхание, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны были звучными, пульс ритмичным. Живот был доступен глубокой пальпации, печень пальпировалась на 2,5 см ниже края реберной дуги, селезён-



Рисунок 1. Туляремия, ульцерогландулярная форма. Кожные изменения на 18-й день болезни, первый день этиотропного лечения (29.08.2019)

Figure 1. Tularemia, ulceroglandular form. Skin changes on the 18th day of the disease, the first day of etiotropic treatment (08.29.2019)



Рисунок 2. Туляремия, ульцерогландулярная форма. Кожные изменения на 26-й день болезни, 9-й день этиотропного лечения (06.09.2019)

Figure 2. Tularemia, ulceroglandular form. Skin changes on the 26th day of the disease, the 9th day of etiotropic treatment (09.06.2019)

Таблица 1. Показатели клинического анализа крови в динамике
Table 1. Indicators of a clinical blood test in dynamics

Показатель	Ед.	Min	Max	29.08.19.	04.09.2019	06.09.2019
Эритроциты	млн/мкл	3,1	5,2	3,51	3,81	3,75
Гемоглобин	г/л	96	131	100,2	104	104
Тромбоциты	тыс/мкл	217	497	365	553	521
Лейкоциты	тыс/мкл	6	17,5	23,97	12,4	13
Эозинофилы	%			—	1	1
Базофилы	%			—	1	3
Гематокрит	%	31	44	29	32	31
Палочкоядерные	%	0	8	3	1	1
Сегментоядерные	%	17	60	40	11	13
Лимфоциты	%	20	70	47	79	74
Моноциты	%	1	11	10	7	8
СОЭ	мм/ч	0	20	—	43	28

ка — на 0,5 см от реберной дуги на вдохе. Стул был оформлен, мочился ребенок в подгузник обильно. Менингеальные знаки не регистрировались.

Отмечалось увеличение паховых лимфатических узлов до 1,0 x 1,2 см, болезненность при пальпации. Кожа над лимфатическими узлами была не изменена, при пальпации они оставались эластичными и подвижными. Периферические лимфатические узлы других групп пальпировались единичные, размером до 0,3—0,5 см, эластичные, безболезненные, подвижные.

В нижней трети левой голени после удалении повязки: язва с неровными подрытыми краями и сухим дном, окруженная воспалительным валиком, диаметром 0,5—0,7 см (рис. 1).

С учетом имеющихся клинико-анамнестических данных (лихорадка в течение 10 дней, появление первичного аффекта в виде язвы в зоне, доступной для укусов насекомых, регионарный лимфаденит, лейкоцитоз в периферической крови, отсутствие эффекта от применения цефиксима), у ребенка заподозрена туляремия, назначено серологическое исследование для подтверждения диагноза, бактериологическое исследование мазка с поверхности язвы.

Проведена коррекция антибактериальной терапии: назначен амикацин в дозе 15 мг/кг/сутки внутримышечно.

При УЗ-исследовании органов брюшной полости и почек от 30.08.19: эхографические признаки не-

значительной гепатомегалии без изменения эхоструктуры паренхимы. На рентгенограмме органов грудной клетки от 29.08.2019 очаговые и инфильтративные тени не определяются. Тень сердца широко прилежит к диафрагме, КТИ 0,55. Видна тень вилочковой железы. Синусы свободны. Контуры диафрагмы четкие, ровные.

При бактериологическом исследовании крови на стерильность от 30.08.19: рост микрофлоры не выявлен. При бактериологическом исследовании мазка с поверхности язвы от 30.08.19: рост микрофлоры не выявлен. РПГА с шигеллезными, комплексным сальмонеллезным, иерсиниозными и псевдотуберкулезным диагностикумом от 02.09.2019 — отрицательна.

В биохимическом анализе крови от 30.08.2019 отмечалось незначительное повышение содержания С-реактивного белка (9,6 мг/л при норме до 8,2 г/л), IgA (0,65 при норме 0,1—0,4 г/л) и IgM (2,05 при норме 0,4—0,8 г/л).

В анализах мочи от 29.08.2019 и 07.09.2019 — без патологических изменений.

Диагноз был подтвержден выявлением anti-Francisella tularensis в РПГА в титре >1:320 (>1:100 условно-диагностический титр у невакцинированных лиц) от 30.08.2019.

Установлен клинический диагноз: А21.0 Туляремия, ульцерогландулярная форма, средней степени тяжести.

Продолжено проводимое лечение.

По данным УЗ-исследования лимфатических узлов паховых областей от 02.09.19, выполненного на 22-й день заболевания: справа и слева определяются множественные лимфатические узлы, обычной эхоструктуры, с четкими и ровными контурами, не спаянные между собой и окружающими тканями, расположенные по цепочке, максимальным размером справа 5 x 2,5 мм, слева — 14 x 4 мм, без признаков абсцедирования.

По данным лабораторных исследований регистрировалась положительная динамика в виде уменьшения выраженности лейкоцитоза, снижения СОЭ (табл. 1.).

Антибактериальная терапия амикацином проводилась в течение 10 дней. На фоне проводимого лечения наблюдалась отчетливая положительная динамика в виде нормализации температуры тела (нормотермия с вечера 30.08.2019), угасания симптомов интоксикации, сокращения размеров язвы с ее эпителизацией (рис. 2).

По завершению антибактериального лечения ребенок выписан домой, рекомендовано диспансерное наблюдение реконвалесцента туляремии по месту жительства.

Заключение

Таким образом, туляремия у ребенка, протекавшая в ульцерогландулярной форме, была заподозрена на 18-й день заболевания на основании эпидемиологического анамнеза (возможный укус насекомого), характерной клинической картины (упорная лихорадка, своеобразный первичный аффект) и подтверждена обнаружением специфических антител в сыворотке крови. Этиотропная терапия эффективным в отношении *Francisella tularensis* препаратом (группы аминогликозидов — амикацином) привела к быстрому улучшению общего состояния и обратному развитию местного процесса.

При обращении больных с описанной выше клинической симптоматикой все заинтересованные специалисты (педиатры, инфекционисты, дерматологи, хирурги) должны учитывать возможность наличия у пациентов заболевания туляремии.

Литература:

1. Cieślak P., Knap J., Bielawska-Drózd A. *Francisella tularensis* — review. *Post. Mikrobiol.* 2018; 57(1): 58—67. (In Polish)
2. СП 3.1.7.2642-10 Профилактика туляремии. СП 3.1.7.2642-10. Профилактика туляремии. Санитарные правила. 2010. SP 3.1.7.2642-10. Prevention of tularemia. Sanitary regulations. 2010. (In Russ.)
3. Formińska K., Zasada A. A. *Francisella tularensis* — podstępny patogen. *Post. Mikrobiol.* 2017; 56(2): 187—195. (In Polish).

4. Celli J., Zahrt T.C. Mechanisms of *Francisella tularensis* Intracellular Pathogenesis. *Cold Spring Harb. Perspect Med.* 2013; 3(4): a010314.
5. Мещерякова И.С., Добровольский А.А., Демидова Т.Н., Трансмиссивная эпидемическая вспышка туляремии в г. Ханты-Мансийске в 2013 году. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2014; 5(78): 14—20.
Meshcheryakova I.S., Dobrovolsky A.A., Demidova T.N., Transmissible epidemic outbreak of tularemia in the city of Khanty-Mansiysk in 2013. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika.* 2014; 5 (78): 14—20. (In Russ.)
6. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации
http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php
Information on infectious and parasitic diseases in the Russian Federation
http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php (In Russ.)

Информация о соавторах:

Чуелов Сергей Борисович (S.B. Chyelov), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Российская Детская Клиническая Больница, Москва; rosann@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6737-4184>

Корсунский Анатолий Александрович (A. A. Korsunskiy), д.м.н., профессор, главный врач ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1201-0073>

Кашенко Ольга Александровна (O. A. Kaschenko), заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3169-6691>

Любезнова Ирина Геннадьевна (I. G. Lyubeznova), врач-инфекционист, заведующий 9 инфекционным отделением ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7807-880X>

Атапина Анастасия Евгеньевна (A. Y. Atapina), врач-педиатр 9 инфекционного отделения ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5450-2677>

Долгушина Ольга Анатольевна (O. A. Dalgushina), врач-педиатр, заведующий 2 приемным инфекционным отделением ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8169-8230>

Тебенков Александр Валентинович (A.V. Tebenkov), заместитель главного врача по инфекционным заболеваниям ГБУЗ ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ, Москва; dgkb9@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2276-4592>

Шамшева Ольга Васильевна (Olga Shamsheva), д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Статья поступила 15.09.2019

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported