Հայաստանի Գիտությունների Ազգային Ակադեմիա
Национальная Академия Наук Армении
National Academy of Sciences of Armenia

Հայաստանի Կենսաբանական Հանդես
Биологический Журнал Армении
Biological Journal of Armenia

• Փորձարարական և տեսական հոդվածներ • Экспериментальные и теоретические статьи •
• Experimental and theoretical articles •

Биолог. журн. Армении, 2-3 (75), 2023

DOI: 10.54503/0366-5119-2023.75.2-3-150

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ *AEDES VEXANS* В ПЕРЕДАЧЕ *FRANCISELLA TULARENSIS* В ТАВУШСКОМ МАРЗЕ, АРМЕНИЯ, 2017-2019

Л.Г. НИАЗЯН[1], Р.Р. ДАНИЕЛЯН[2], А.Ц. НАЗИНЯН[2], А.В. ВАНЯН[2], Л.В. ПАРОНЯН[2]

[1]Армянская ассоциация общественного здравоохранения, отдел реализации научных программ
[2]Национальный центр по контролю и профилактике заболеваний, МЗ РА
Lyudmila.Niazyan@gmail.com

Francisella tularensis (Ft) – грамотрицательная коккобактерия, возбудитель туляремии, является эндемичной в Армении с давних времен. В Европе, особенно в скандинавских странах (Финляндии и Швеции), за последние 30 лет было зарегистрировано несколько вспышек туляремии. В этих районах пик заболеваемости регистрируется в период с июня по сентябрь, причем более 50 % случаев приходится на август, что соответствует сезону появления комаров. Предметом наших иссследований были недавно зарегистрированные (2017/23; 2018/5; 2019/4) случаи заболеваемости туляремией среди людей в трех природно-экологических кластерах в Тавушской области без ранее регистрированных случаев на данной территории и без выявленного источника инфекции и предполагаемого пути его передачи. На основании эпидемиологических и клинических данных предложена взаимосвязь между укусами комаров и туляремией.

Aedes vexans – Francisella tularensis – климат – сезонность – тип ландшафтов – эпидемиология – клиническое проявление

Francisella tularensis-ը (Ft) Հայաստանում էնդեմիկ է եղել հնագույն ժամանակներից: Եվրոպայում, հատկապես Սկանդինավյան երկրներում (Ֆինլանդիա և Շվեդիա) վերջին 30 տարվա ընթացքում գրանցվել են մի քանի բռնկումներ: Այս տարածքներում հիվանդացության գագաթնակետը գրանցվում է հունիսից սեպտեմբեր ընկած ժամանակահատվածում, դեպքերի ավելի քան 50 %-ը գրանցվել է օգոստոսին, որը համապատասխանում է մոծակների ակտիվ սեզոնին: Մեր հետազոտության առարկան վերջերս (2017/23; 2018/5; 2019/4) Տավուշի մարզի երեք բնական և էկոլոգիական կլաստերներում գտնվող մարդկանց մոտ գրանցված տուլարեմիայի դեպքերն են՝ առանց այս տարածքում նախկինում գրանցված դեպքերի, առանց վարակի բացահայտված աղբյուրի և դրա փոխանցման ենթադրյալ ուղու: Համաճարակաբանական և կլինիկական տվյալների հիման վրա առաջարկվել է կապ մոծակների խայթոցի և տուլարեմիայի գրանցված դեպքերի միջև:

Aedes vexans – Francisella tularensis – կլիմա – սեզոնայնություն – լանդշաֆտների տեսակ – համաճարակաբանություն – կլինիկական դրսևորում

Historically, Francisella tularensis (Ft) is endemic in Armenia. In Europe, specifically in Scandinavian countries (Finland and Sweden), therewereseveral outbreaks reported over the last 30 years. In these areas, the disease peaks are recorded between June and September, with more

than 50 % of cases occurring during August, corresponding to mosquito emerging season. Although most of the recently reported (2017/23; 2018/5; 2019/4) cases inthree geographic clusters in Tavush marz
without previously documented tularemia casesand with not detected source of infection and a mode of transmission. All patients with glandular and ulceroglandular forms of tularemia reported onset of symptoms between July and September.The relationship between mosquito bites and tularemia is based on epidemiological and clinical data.

Aedes vexans – Francisella tularensis – Climate – Seasonality – Type of Landscapes – Epidemiology – Clinical manifestation

Туляремия – зоонозная системная природно-очаговая бактериальная инфекционная болезнь, характеризующаяся симптомами общей интоксикации, лихорадкой, воспалительными изменениями в области входных ворот инфекции, регионарным лимфаденитом, склонностью к затяжному течению. Возбудитель этой особо опасной инфекции – мелкая грамотрицательная коккобактерия *Francisella tularensis.*

Прогнозируемое изменение климата приведет к расширению некоторых природно-ландшафтных зон в Армении, таких как пустынные, полупустынные, засушливые и редколесные, что приведет к движению пустынных экосистем выше в горные на 250-400 м., что приведет к изменению состава и распределения природных очагов инфекций. Исследования, направленные на создание моделей изменения климата для прогнозирования изменений в передаче туляремии и возникновении эпизоотий показали, что увеличение средних летних температур на 2^0C может привести к увеличению продолжительности вспышек [10]. Повышение температуры может привести к движению на север видов растений и животных, связанных с зоонозными инфекционными заболеваниями, включая туляремию [8].

Изучение данных по изменению климата и прогнозам настораживает нас, поскольку в последние десятилетия в Армении, как и во всем мире, наблюдаются разнообразные процессы изменения климата, в частности, отмечено повышение температуры [1]. В течение последних 80 лет наблюдалось повышение годовой температуры на $0{,}85^0$C и уменьшение осадков на 6 %. По отношению к базовой норме 1961-1990 гг. были вычислены изменения температуры и осадков за 30-летние периоды 2011-2040, 2041-2070 и 2071-2100 гг. для отдельных климатических зон по сезонам и за год. Согласно этим данным, по всей территории Армении температура за 2071-2100 гг. увеличится на 4,4 ºC по отношению к базовой – на 5,5 ºC, а осадки уменьшатся на 8,7 % по отношению к базовой – на 592 мм [4].

Прямой контакт с инфицированными животными – основной способ передачи инфекции в Центральной и Южной Европе. Наиболее распространенная форма туляремии - желудочно-кишечная (тифоидная), которую диагностировать очень сложно из-за наличия симптомов, схожих с симптомами многих других заболеваний [6]. В Северной Европе основная форма туляремии – язвенно-бубонная, достаточно легко диагностируется, заражение происходит в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими (комарами, слепнями, клещами) [3].

В 2011 году исследование подтвердило трансстадиальную передачу бактерии, приобретенной в воде, от личиночной стадии к взрослой стадии комаров, при этом инфицировано 25 % взрослых особей [5].

Материалы и методы. Изучение эпидемиологических, эпизоотологических и клинических архивных материалов, касающихся вспышек и случаев туляремии в течение 1981-2012 гг., а также подробные данные по последним случаям туляремии в Тавушском марзе в

2017-2019 гг., которые являлись объектом наших исследований, поскольку источник - инфекции и пути передачи не были определены. Мы также использовали данные Гидрометеорологической службы Армении (ГМС) и климатические модели CCCMA – WorldClim по эмиссионному сценарию A2A на 2050 год с пространственным разрешением 30 угловых секунд (www.worldclim.org).

Для визуализации данных и создания картографического материала, была использована программа *ArcGIS 10.5* (*Esri*). Для пространственного анализа использованы слои Климатических, Ландшафтных, Средних температур и Высотных данных (*DEM, Digital Elevation Model*) для Армении. Использованы инструменты "*Selectbylocation*", "*Selectby-attribute*" и "*Geoprocessing-Buffer*" для прогнозирования буферных зон комаров с учетом максимального разлета в радиусе 48 км.

Результаты и обсуждение. По данным Национального центра по контролю и профилактике заболеваний Министерства здравоохранения Армении, около 90 % территории страны является природным очагом туляремии. В период с 1981 по 2012 гг. эпизоотии туляремии были зарегистрированы в 27 из 38 административных районов, выделено 1074 штамма *F. tularensissubsp. holarctica*. За 1996–2012 гг. было зарегистрировано 266 случаев туляремии среди людей. Самая высокая заболеваемость (на 100 тыс. населения) зарегистрирована в Котайкском (5,5/162 случая) и Гегаркуникском (1,3/37 случаев) административных районах, где зафиксированы вспышки туляремии в 2003 и 2007 гг. (рис.1). Роль основного носителя в поддержании эпизоотического процесса инфекции играет обыкновенная полевка *M. arvalis*. Основными резервуарами и переносчиками *F. tularensis* являются клещи *I. Ricinus* и *D. marginatus* [7].

В пределах 10 климатических зон Армении большинство случаев (224), включая случаи вспышки, были расположены в умеренной, относительно сухой, теплой зоне лета и холодной зимы.

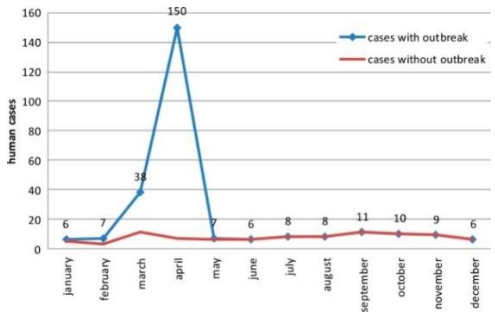

Рис. 1. Случаи подтвержденных и вероятных случаев инфекций туляремии, Армения, 1996-2012 гг.

При нашем исследовании мы фокусировались на зарегистрированных случаях туляремии среди людей в Тавушском марзе в период с 2017г. по 2019г. Все случаи были зарегистрированы в июле-сентябре. При картографировании наглядно видно наличие трех кластеров (рис. 2): Бердского, где в 2017 г. было зарегистрировано 22 случая, из коих 20 в с. Арцваберд, 1 случай в с. Цахкаван и 1 – в с. Норашен, соответственно. В 2018 г. в Бердксом кластере было зарегистрировано 4 случая туляремии: в с. Навур (1), с. Тавуш (1), г.Берд (1) и с. Арцваберд (1). В Ноемберянском кластере в 2017г. в с.Кохб (1), в 2018г. г. Ноемберян (1) и в 2019 г. в г. Ноемберян (1). В Иджеванском кластере в 2019 г. (3) в с. Ачаджур. При проведении эпизоотологических и эпидемиологических комплексных исследований источник инфекции и возможный путь передачи инфекции не были выявлены. Были взяты пробы воды и кормов для лабораторных исследований, результаты ко-

торых были отрицательными.

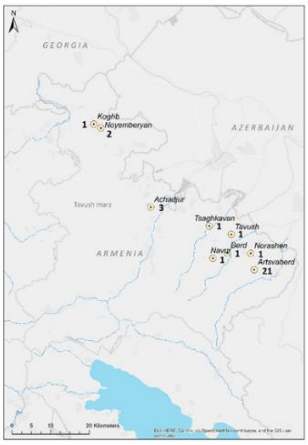

Рис. 2. Случаи туляремии среди людей в Тавушском марзе, 2017-2019 гг.

При изучении комплекса эпидемиологических, клинических, природно-климатических данных были проведены параллели с идентичными данными в других странах, где была доказана роль *Ae.vexans* в трансмиссии инфекции.

Комары не только механически переносят туляремию, но и сохраняют ее в период превращения из личинки во взрослую особь, что показано на собранных в природных очагах туляремии личинках, которые доращивали в лабораторных условиях, и они оказались инфицированными [12]. Бактерия способна передаваться от личинки комаров к взрослой особи. В личинок комаров бактерии попадают из воды, из биопленок и простейших, которыми питается личинка. Комары выступают как связующее звено между резервуаром инфекции и восприимчивым хозяином и усиливают распространение инфекции между восприимчивыми хозяевами. Комары передают инфекцию через укус, через воду, зараженную их личинками, и путем раздавливания инфицированного комара на коже восприимчивого животного.

Наиболее важной особенностью, определяющей существенную эпидемиологическую значимость комаров *Ae. vexans* является их способность к миграции на большие расстояния до 48 км, а его устойчивые к неблагоприятным внешним условиям яйца способны выживать в почве в течение нескольких лет [11].

В период с 2014 года по август 2017 года в Грузии было зарегистрировано 10 подтвержденных и девять предполагаемых случаев с предполагаемой среднегодовой заболеваемостью 0,12 на 100 000. Большинство случаев представлены клинически как ангинозно-бубонная (10 случаев) или язвенно-бубонная (8 случаев), причем один случай демонстрирует желудочно-кишечное предлежание. Добровольцы с язвено-бубонной формой туляремии сообщали о появлении симптомов в период с марта по октябрь [2].

Хотя большинство недавно зарегистрированных случаев заболеваемости произошли в регионах в известных очагах туляремии (рис. 3), было два географических района без ранее задокументированных случаев туляремии. Одним из них был единичный случай - житель Тбилиси, не имевший документального выезда за пределы города. Другим регионом, недавно идентифицированным как возможный очаг туляремии, была Имерети в Западной Грузии, с одним случаем в 2015 году и тремя в 2017 году. Двое из трех случаев в 2017 году были соседями в деревне Чхари, с симптомами, возникшими с интервалом примерно в 2 недели [2].

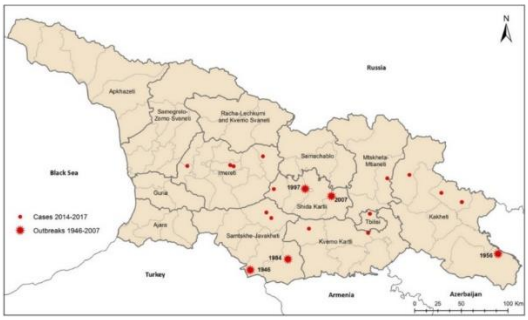

Рис. 3. Вспышки в Грузии, 1946-2007; случаи в Грузии, 2014-2017.

Наибольшее значение в формировании трансграничных очагов имеют реки, где расположены наиболее эпидемически опасные очаги пойменно-болотного типа. Наличие сопредельных стран, различные виды и объемы миграции млекопитающих, птиц, насекомых, сырья, кормов, продуктов питания и населения определяют существование реальной возможности распространения возбудителя туляремии водным, наземным и воздушным путем из одной страны в другую естественным и искусственным способом.

Тавушский марз является частью бассейна реки Куры. В него входят бассейны рек Воскепар, Агстев, Ахум, Тавуш.

В общем климат отличается сравнительной умеренностью, большой солнечной радиацией, мягкой зимой и умеренно-теплым летом. Средний максимум температуры воздуха 16^0C, абсолютный максимум 37^0C. Годовая сумма осадков в нижней части долины Агстев около 530 мм, на склонах и верховьях – выше 600 мм. Сумма средних суточных температур выше 10^0C–3300^0C, продолжительность безморозного периода колеблется в пределах 200-220 дней.

Зарегистрированные случаи туляремии в Тавушском марзе в период 2017-2019 гг. были зарегистрированы в июле-сентябре. Картографирование по среднегодовой температуре показало высокую плотность популяции комаров *Ae.vexans* в зонах высокого риска (среднегодовая t = $+15^0$C) по регистрируемым на территории Армении случаям туляремии, а также лихорадок неясной этиологии (рис. 4). На рис. 5 показана распространенность *Ae.vexans* по высотным данным.

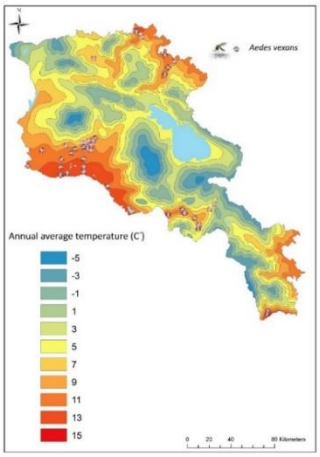

Рис. 4. Распространенность комаров *Ae.vexans* по температурным диапазонам.

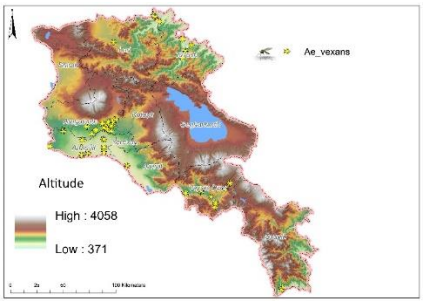

Рис. 5. Распространенность комаров *Ae.vexans* на территории Армении по высотным данным.

При исследовании природно-ландшафтных зон, соответствующих экологической нише комаров *Ae.vexans* (рис.7) мы видим их предпочтение горных и горно-равнинных полупустынь, горно-луговых степей. По климатическим зонам *Ae.vexans* отмечаются в умеренной зоне с относительно сухим, теплым летом и относительно мягкой зимой (рис. 6).

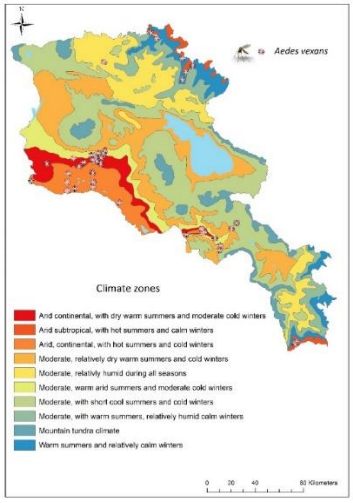

Рис. 6. Пространственная распространенность комаров *Ae.vexans* по климатическим зонам на территории Армении

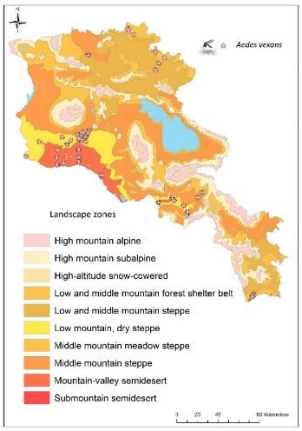

Рис. 7. Пространственная распространенность комаров *Ae.vexans* по природно-ландшафтным поясам на территории Армении.

По результатам проведенных нами в 2014 г. энтомологических исследований *Ae. vexans* не были обнаружены в Тавушском марзе. Однако, начиная с 2016 г., включая на приграничных территориях, были обнаружены имаго и личинки *Ae. vexans* (рис. 8). После чего каждый год при энтомологических сборах в коллекции имаго и личинок отмечался вид *Ae. vexans*. Начиная с 2017 г. на данной территории отмечаются случаи туляремии, которые ранее не отмечались здесь.

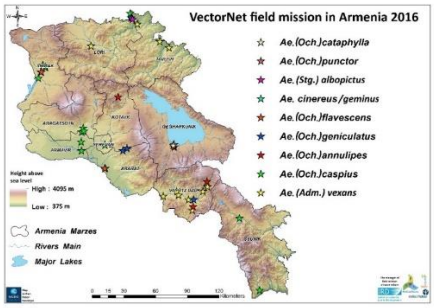

Рис. 8. Распространенность *Ae.vexans* на территории Армении, 2016.

Во всех приграничных странах существуют естественные биоценозы в виде эндемичных стойких природных очагов туляремии, и наблюдается их ландшафтно-экологическое сходство. *Ae. vexans* характеризуется широким радиусом разлета до 48 км, а его устойчивые к неблагоприятным внешним условиям яйца способны выживать в почве в течение нескольких лет (рис. 9) [9].

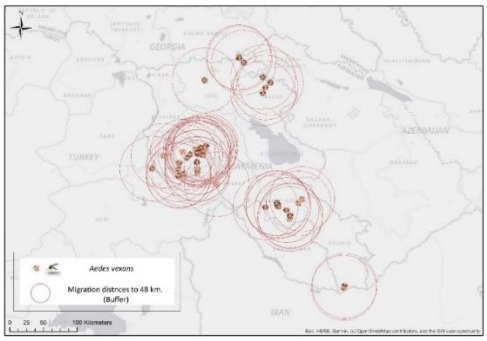

Рис. 9. Буферные зоны *Ae.vexans* с радиусом максимального разлета 48 км.

Картографирование буферных зон комаров с учетом их экологической ниши и максмального разлета радиусом до 48 км показало перекрещивание с эндемичными зонами на территории Армении, а также приграничными зонами на северо-востоке с Грузией и Азербайджаном, на юге с Ираном и на юго-западе с Турцией.

Картографирование буферных зон позволяет нам обосновать гипотезу о возможном наземном пути передачи патогена комарами дальнего разлета *Ae.vexans*.

При ретроспективном изучении клинической симптоматологии среди пациентов в Тавушском марзе в 2017-2019 гг. отмечаются те же проявления: лимфаденопатия, лихорадка, боли в теле, которые соответствуют бубонной и язвенно-бубонной форме туляремии, связанной со укусами комаров [13].

Заключение. Таким образом, результаты нашей работы показывают, что популяции комаров *Ae. vexans* в Тавушском марзе представляют собой потенциальную эпидемиологическую опасность в отношении передачи возбудителя туляремии. Наша гипотеза основана на следующих фактах:

- изучении дальности разлёта комаров *Ae. vexans* на большие расстояния до 48 км в условиях Армении и составлении карты буферных зон;

- наличие трансграничных очагов, где наблюдается их ландшафтно-экологическое сходство в естественных биоценозах в виде эндемичных стойких природных очагов туляремии;

- изучении множественных литературных данных, доказывающих трансстадиальную передачу Ft от личинок взрослым комарам;

- устойчивости яиц к неблагоприятным внешним условиям и их способности выживать в почве в течение нескольких лет;

- отмечаемые клинические проявления, соответствующие бубонной, язвенно-бубонной форме туляремии, связаны с укусами комаров;

- период регистрации случаев туляремии полностью совпадает с сезоном массового лёта комаров.

Постепенное изменение климата, связанное с потеплением, по нашим оценкам, приведет к дальнейшему расширению ареала комаров, а также числу проделанных гонотрофических циклов, что, несомненно, скажется на увеличении сроков возможной циркуляции патогенов и, как результат, произойдет увеличение риска заражения людей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изменение климата. Аналитический обзор // ПРООН/ГЕФ - Тбилиси-Баку-Ереван, 70 с., 2013.
2. *Akhvlediani N., Burjanadze I., Baliashvili D., Tushishvili T., Broladze M., Navdarashvili A., Dolbadze S., Chitadze N., Topuridze M., Imnadze P., Kazakhashvili N., Tsertsvadze T., Kuchuloria T., Akhvlediani T., McNutt L.A., Chanturia G.* Tularemia transmission to humans: a multifaceted surveillance approach. Epidemiol. Infect., *146*, 16, pp. 2139-2145, 2018. doi:10.1017/S0950268818002492
3. *Eliasson H., Bäck E.* Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. Scand. J. Infect. Dis., 2007, vol. 39, no. 10, pp. 880 –889. doi: 10.1080/00365540701402970
4. International Panel on Climate Change (IPCC). 2007. *Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, IPCC, ISBN 92-9169-122-4
5. *Lundstrom J.O., Andersson A.C., Backman S., Schafer M.L., Forsman M., Thelaus J.* Transstadial transmission of Francisella tularensis holarctica in mosquitoes, Sweden. Emerg. Infect. Dis., *17*, 5, pp. 794-799, 2011. doi: 10.3201/eid1705.100426
6. *Maurin M., Gyuranecz M.* Tularaemia: clinical aspects in Europe. Lancet Infect. Dis., *16*, 1, pp. 113-124, 2016. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2
7. *Melikjanyan S., Palayan K., Vanyan A., Avetisyan L., Bakunts N., Kotanyan M., Guerra M.* Human cases of tularemia in Armenia, 1996–2012. Am. J. Trop. Med. Hyg., *97*, 3, pp. 819-825, 2017. doi: 10.4269/ajtmh.16-0605
8. *Nakazawa Y., Williams R., Peterson A.T., Mead P., Staples E., Gage K.L.* Climate change effects on plague and tularemia in the United States. Vector Borne Zoonotic Dis. Winter; *7*, 4, 529-40, 2007. doi:10.1089/vbz.2007.0125. PMID: 18047395.
9. *Rossow H., Ollgren J. Klemets, P., Pietarinen, I., Saikku. J., Pekkanen E., Nikkari S., Syrjala H., Kuusi M., Nuorti J.P.* Risk factors for pneumonic and ulceroglandular tularaemia in Finland: A population-based case-control study. Epidemiol. Infect. *142*, 2207-2216, 2014. [Google Scholar] [CrossRef]

10. *Rydén Patrik&Sjöstedt, Anders & Johansson Anders. (*2009). Effects of climate change on tularaemia disease activity in Sweden. Global health action. 2. 10.3402/gha.v2i0.2063.
11. *Schulze C., Heuner K., Myrtennas K., Karlsson E., Jacob D., Kutzer P., Große K., Forsman M., Grunow R.* High and novel genetic diversity of Francisella tularensis in Germany and indication of environmental persistence. Epidemiol. Infect., *144*, 14, pp. 3025-3036, 2016. doi: 10.1017/S0950268816001175
12. *Thelaus J., Andersson A., Broman T., Bäckman S., Granberg M., Karlsson L., Kuoppa K., Larsson E., Lundmark E., Lundström J.O., Mathisen P., Näslund J., Schäfer M., Wahab T., Forsman M.* Francisella tularensis subspecies holarctica occurs in Swedish mosquitoes, persists through the developmental stages of laboratory infected mosquitoes and is transmissible during blood feeding. Microbial Ecol. 67, 96-107, 2014.
13. Tularaemia. In: European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report for 2014. Stockholm: ECDC, 2016. URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Tularaemia%20AER_0.pdf (11.11.2020).

Поступила 07.06.2023