

УДК: 616.89-02-036: 616.993.162-616-07

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

Сувонкулов Уктамжон Тоирович, Ачилова Олеся Джурабаевна, Анваров Жахонгир Абралович, Мамедов Арзу Назирович, Муратов Тимур Ибрагимович
 Научно-исследовательский институт медицинской паразитологии им. Л.М. Исаева, Республика Узбекистан, г. Самарканд

ЎЗБЕКИСТОНДА ТЕРИ ЛЕЙШМАНИОЗИ КАСАЛЛИГИНИ МАТЕМАТИК МОДЕЛЛАШТИРИШ АСОСИДА ПРОГНОЗЛАШ

Сувонкулов Ўктамжон Тоирович, Ачилова Олеся Джурабаевна, Анваров Жахонгир Абралович, Мамедов Арзу Назирович, Муратов Тимур Ибрагимович

Л.М. Исаев номидаги тиббий паразитология илмий-тадқиқот институти, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

FORECAST OF THE DISEASE OF SKIN LEISHMANIOSIS BASED ON MATHEMATICAL MODELING IN UZBEKISTAN

Suvonkulov Uktamjon Toirovich, Achilova Olesya Djurabaevna, Anvarov Jakhongir Abralovich, Mamedov Arzu Nazirovich, Muratov Timur Ibragimovich

L.M. Isaev named Scientific Research Institute of medical parasitology, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: uktam_suvonkulov@mail.ru

Аннотация. Долзарблиги. Ўзбекистон тери лейшманиозлари (ТЛ) бўйича эндемик ҳудуд бўлганлиги ва касалликни камайишни кузатилмаётганлигини ҳисобга олиб, прогностик математик моделларни яратишга асосланган эпидемияга қарши самарали комплекс тадбирларни ишлаб чиқиш истиқболли ҳисобланади. Тадқиқот мақсади. Ўзбекистонда лейшманиозларини тарқалишининг прогностик моделини яратиши. Материал ва усуллар. Ўзбекистоннинг иқлим ва географик шароити таҳлил қилинган. Республиканинг Сурхондарё, Қашқадарё ва Жиззах вилоятларидан олинган 61-та изолят генотипланган. Натижалар. Прогноз қилиш натижасида ТЛ Сурхондарё, Қашқадарё ва Жиззах вилоятларида тарқалиш хавфи ортанлигини кўрсатди. Прогноз шунингдек, Навоий, Хоразм вилоятлари, Фарғона водийси ва Қорақалпоғистон Республикасида ТЛ тарқалиш хавфи юқори эканлигини кўрсатди. Хулоса. Иқлим ва географик шароитларни ўрганиш шунини кўрсатдики, республикада ТЛ бўйича эндемик бўлган ҳудудлар узоқ вақт давомида касаллик ўчоги ва ташиувчиси учун табиий қулай муҳит бўлиб қолади. Илгари фақат зооноз ТЛ бўйича эндемик деб ҳисобланган Қашқадарё вилоятида антропоноз ТЛ тарқатиши мумкин. Ўзбекистонда ТЛ математик моделлаштириш мавжуд ўчоқларда касалликни кўнайиши ва республиканинг шимолий кенгликларида тарқалиш хавфини кўрсатади.

Калит сўзлар: Тери лейшманиозлари, зооноз тери лейшманиози, антропоноз тери лейшманиози, молекулярная биология, математик модели.

Abstract. Background. Considering that Uzbekistan belongs to the regions endemic for cutaneous leishmaniasis (CL), as well as the absence of a tendency to reduce the incidence of this disease, the development of effective comprehensive anti-epidemiological measures based on the creation of predictive mathematical models is promising. Purpose of the research. Creating a prognostic model of the prevalence of cutaneous leishmaniasis in Uzbekistan. Materials and methods. The climatic and geographical conditions of Uzbekistan are analyzed. Genotyping of 61 isolates of causative agents of cutaneous leishmaniasis from Surkhandarya, Kashkadarya and Jizzakh regions of the republic was carried out. Conclusions. The study of climatic and geographic conditions showed that the regions of the republic endemic for remain a natural favorable habitat for both the reservoir of CL and the carriers of the disease for a long time. In the Kashkadarya region, previously considered endemic only by zoonotic CL, circulating anthroponic CL is possible. Mathematical modeling of CL in the territory of Uzbekistan indicates the risk of a possible increase in the incidence in existing foci and the risk of the spread of cutaneous leishmaniasis in the more northern latitudes of the republic.

Key words: cutaneous leishmaniasis, zoonotic cutaneous leishmaniasis, anthroponous cutaneous leishmaniasis, molecular biology, mathematical modeling.

Актуальность. Кожный лейшманиоз (КЛ) является эндемичным трансмиссивным паразитарным заболеванием, вызываемым простейшими

рода *Leishmania*. Переносчиком заболевания является москиты рода Phlebotominae. Количество официально регистрируемых в мире случаев до-

стигает до 1,3 млн в год [2]. Узбекистан в силу своих климатогеографических условий является эндемичным по двум видам КЛ, к ним относятся антропонозный кожный лейшманиоз (АКЛ) и зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) [1, 6].

Оба заболевания протекают с образованием язв на поверхности кожи. Однако АКЛ и ЗКЛ имеют свои этиологические, эпидемиологические различия и особенности клинической картины [2, 6, 7]. КЛ приводят к временной потере трудоспособности, а также к образованию деформирующих рубцов на коже. Последнее особенно актуально, если болезнь поражает кожу лица у девочек, что имеет социальные последствия. Проблемным вопросам эпидемиологического надзора КЛ во всем мире уделяется пристальное внимание. Всемирной организацией здравоохранения КЛ включен в специальную исследовательскую программу по тропическим болезням [7, 8].

В Узбекистане КЛ изучаются с первой половины XX века. Массовое применение инсектицидов в сельском хозяйстве для борьбы с насекомыми-вредителями и ковровые обработки дефолиантами хлопковых полей привели к резкому снижению случаев регистрации КЛ в республике в 70 - 80-х годах прошлого столетия [6]. Данный эффект был получен скорее, как вторичный за счет сокращения численности переносчиков заболевания. Ранее принятые основные противоэпидемические мероприятия были направлены на уничтожение природных очагов КЛ (ЗКЛ) путем затопления и глубокого вспахивания колоний больших песчанок [6].

Как результат со второй половины 1990 годов в республике стало отмечаться увеличение случаев заболевания. В настоящее время эта тенденция остаётся неизменной. Повышение среднегодовой температуры окружающей среды оказывает благоприятное влияние на переносчиков заболевания, что отражается в увеличении кратности генераций и как следствие росте численности популяции москитов. Кроме того, открытие новых месторождений полезных ископаемых и активное расширение перерабатывающей промышленности привели к внутренней трудовой миграции неиммунного населения в эндемичные по КЛ регионы страны. Все это даёт основание предполагать о возможном росте заболеваемости КЛ. Вышеизложенное, является предпосылками для разработки современных высокоэффективных и экономически рентабельных комплексов противоэпидемических мероприятий по КЛ. В основу данных разработок должны быть положены данные по климатогеографическим особенностям эндемичных регионов, молекулярно-биологические методы исследования возбудителей КЛ и создание математических прогностических моделей.

Целью исследования явилось создание прогностической модели распространенности кожных лейшманиозов в Узбекистане.

Материалы и методы. Для достижения поставленной цели были изучены климатогеографические особенности республики как эндемичной территории по КЛ. Учтены среднегодовое колебание температуры окружающей среды с учетом прироста среднегодовой температуры, географические особенности, а также координаты региона. Генный материал лейшманий получали путем экстракции ДНК из микропрепаратов-слайдов, изготовленных методом мазка биоматериала взятого из лейшманиозных язв больных людей. Микропрепараты с целью предварительного микроскопирования на наличие телец Боровского окрашивались по методу Романовского - Гимза. Для генетических исследований были использованы только те препараты, в которых были выявлены амастиготы паразита. Молекулярно-биологические исследования были выполнены в лаборатории ПЦР НИИ медицинской паразитологии им.Л.М. Исаева при методическом содействии специалистов института Тропической медицины университета YONSEI (Республика Корея). Молекулярно-биологическим исследованиям подверглись 61 изолят, полученные от больных с КЛ из эндемичных регионов республики. Для проведения ПЦР использовались амплификатор «ТЕРЦИК» (Россия), плиты 1% геля агарозы.

Результаты визуализировались с помощью трансиллюминатора VILBER LOURMAT. Для ПЦР в реальном времени использовался амплификатор StepOnePlus™ Real-Time PCR System (США). Более подробное описание генетических исследований лейшманий приведены в наших предыдущих публикациях [5].

Для создания прогностической математической модели были использованы данные по случаям КЛ в Джизакской, Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областях республики за 2015- 2018 гг. Всего за указанный период в данных областях было зарегистрировано 689 лабораторно подтвержденных случая КЛ (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что 52,5% случаев приходится на Сурхандарьинскую область, и примерно по четверти на Кашкадарьинскую и Джизакскую области. Для каждого индивидуального случая были определены точные географические координаты (широта и долгота) с использованием программы GeoLocator. Математическое моделирование было выполнено в программном обеспечении под названием "Rstudio", в котором предварительно была написана программа для оценки риска. Для создания карт риска нами было выбрано восемь биоклиматических параметров: BIO1 (ежегодная средняя температура), BIO2 (средний суточный диапазон), BIO4 (сезонная

температура), ВЮ6 (минимальная температура самого холодного месяца), ВЮ7 (годовой диапазон температуры), ВЮ11 (средняя температура самого холодного квартала), ВЮ12 (годовой уро-

вень осадков) и ВЮ15 (сезонные осадки), разрешение каждого составляло 30 arcsec (≈ 1 км). Более подробно описание приводятся в нашей предыдущей публикации [4].

Таблица 1. Количество случаев КЛ в областях.

Область	годы				Всего
	2015	2016	2017	2018	
Сурхандарьинская	87 (12,6%)	93 (13,5%)	101 (14,7%)	81 (11,8%)	362 (52,5%)
Джизакская	43 (6,2%)	41 (6%)	45 (6,5%)	23 (3,3%)	152 (22,1%)
Кашкадарьинская	48 (7%)	29 (4,2%)	67 (9,7%)	31 (4,5%)	175 (25,4%)
Итого	178 (25,8%)	163 (23,7%)	213 (30,9%)	135 (19,6%)	689 (100%)

Таблица 2. Результаты генотипирования возбудителей КЛ в исследуемых областях

Область	L.tropica	L.major
Джизакская	24 (39,3%)	
Кашкадарьинская	3 (5%)	15 (24,6%)
Сурхандарьинская		19 (31,1%)
Всего	27 (44,3%)	34 (55,7%)
Итого	61 (100%)	

Результаты. Исследования климатогеографических особенностей показало, что Республика Узбекистан находится в одной из эндемичных зон по КЛ. Она занимает юго-западную часть Центральной Азии с общей площадью 447 400 км². Расстояние границ – более 6600 км. 95% площади Узбекистана - это суша. Плато Устюрт у западного берега Аральского моря является крайней северной точкой (45°36' с.ш.). Город Термез (37°13' с.ш.) является самой южной географической точкой. Самая дальняя восточная точка (73°10' в.д.) расположена на территории Ферганской долины. Климат Узбекистана резко континентальный. По средним показателям самым холодным месяцем является январь, средняя температура в разные годы колеблется от +4°С до -8°С. В июле (самый жаркий месяц) показатель средней температуры колеблется +22°С до +27°С. Более 65% территории составляют пустыни, степи и горы. Высота осадков резко различается в равнинных (95-550 мм.) и горных регионах (450-920 мм.). Самым большим искусственным пресноводным водоёмом является система Айдар-Арнасайских озёр. Изучение климато-географических условий показало, что регионы Кашкадарьинской и Сурхандарьинской областей остаются естественным благоприятным ареалом обитания как для резервуара ЗКЛ – больших песчанок, так и для основных переносчиков заболевания – москитов. При этом Джизакская область является перспективным ореалом для популяций москитов, в том числе и для переносчика АКЛ - *Ph.sergenti*. Такие условия позволяют природному очагу заболевания сохраняться в течение длительного времени. Молекулярно-биологические исследования позволили провести генотипирование возбудителей КЛ в исследуемых регионах (табл. 2). Как видно из таблицы 2, из 61 изолята в 27 (44,3%) случаях была определена

L.tropica, являющаяся возбудителем АКЛ, при этом 24 (39,3%) выявлены из изолятов собранных в Джизакской области. В 3-х случаях (5%) *L.tropica* выявлена в образцах из Кашкадарьинской области. Данное обстоятельство позволяет считать, что в Кашкадарьинская область ранее считавшаяся эндемичной только по ЗКЛ возможно циркулирование АКЛ. Все образцы генотипированные как *L.major* (возбудитель ЗКЛ) были из Кашдарьинской и Сурхандарьинской областей. По результатам обработки данных 689 случаев КЛ, зарегистрированных в исследуемых областях, географические координаты которых были внесены в базу данных предлагаемой нами математической модели была получена прогностическая карта по заболеваемости КЛ (рис. 1). На рисунке 1 видны наличие зон высокого (красный цвет) или низкого (синий цвет) риска по КЛ. При этом подавляющее количество случаев заболевания отмечаются в южных регионах республики – Сурхандарьинской и Кашкадарьинской областях (А). Прогностическая карта на 2019 – 2030 годы (Б) показывает увеличение риска распространения заболевания в Сурхандарьинской, Кашкадарьинской и Джизакских областях. Прогноз показывает также увеличение риска распространения КЛ в Навоинской, Хорезмской областях, Ферганской долине и Республике Каракалпакстан. Выявлена вероятность распространения заболеваемости на северные широты с 39° с.ш до 44° с.ш. Анализ результатов прогностической карты риска, распределенных в географическом пространстве, имеет большое значение в управлении по борьбе с КЛ.

Выводы. Изучение климато-географических условий показало, что эндемичные по КЛ регионы республики остаются естественным благоприятным ареалом обитания как для резервуара КЛ

так и для переносчиков заболевания в течение длительного времени. В Кашкадарьинская область ранее считавшаяся эндемичной только по ЗКЛ возможно циркулирование АКЛ.

Математическое моделирование КЛ на территории Узбекистана указывает риск возможного увеличения заболеваемости в существующих очагах и риск распространения кожный лейшманиозов в более северные широты республики.

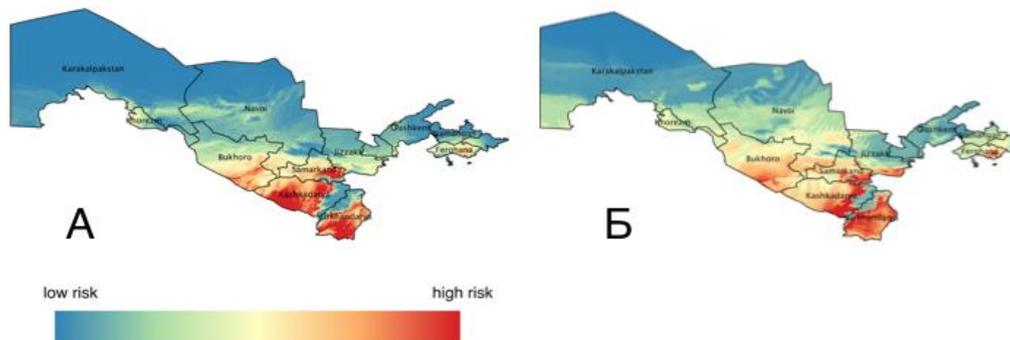


Рис. 1. Карта по заболеваемости КЛ в 2015-2018 гг. (А) и прогностическая карта на 2019-2030 гг. (Б).

Литература:

1. Ахмедова М.Д., Анваров Ж.А., Сувонкулов У.Т., Мирзажонова Д.Б., Осипова С.О. Кожный лейшманиоз и сопутствующие тканевые гельминтозы (обзор)// Журнал инфектологии. - 2019. - №2. - С. 123 – 127.
2. Лейшманиоз. Публикации ВОЗ. № 375. - 2014.
3. Муратов Т.И., Сувонкулов У.Т. Эпидемиологические аспекты кожных лейшманиозов в Джизакской области Республики Узбекистан// Мат. научно-практической конференции, Бухара, 8-9 апреля 2019г. - С.158-160.
4. Раббимова Н.Т., Сувонкулов У.Т., Москаленко О. и др. Математическое моделирование и прогнозирование заболеваемости кожным лейшманиозом в Республике Узбекистан// Проблемы биологии и медицины. 2017. №1 (93). С. 102-104.
5. Сувонкулов У.Т., Ачилова О.Д., Саттарова Х.Г., Муратов Т.И., Раббимова Н.Т. Молекулярно-биологические исследования возбудителей кожного лейшманиоза в Джизакской области. Инфекция, иммунитет и фармакология// 2019. №5. С. 213 – 218.
6. Ready P.D. (2013) Biology of Phlebotomine sand flies as vectors of disease agents. *Ann Rev Entomol* 58: 227–250.
7. Desjeux P. (2008) The increase in risk factors for leishmaniasis worldwide. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 95(3): 239–243.
8. Ali-Akbarpour M., Mohammadbeigi A., Tabatabaee SH., Natam G. (2012) Spatial analysis of environmental risk factors of cutaneous leishmaniasis in southern Iran. *J Cutan Aesthet Surg*. 5: 30–35.

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КОЖНЫМ ЛЕЙШМАНИОЗОМ НА ОСНОВЕ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В УЗБЕКИСТАНЕ

Сувонкулов У.Т., Ачилова О.Дж, Анваров Ж.А., Мамедов А.Н., Муратов Т.И.

Аннотация. Актуальность. Учитывая, что Узбекистан относится к регионам эндемичным по кожным лейшманиозам, а также отсутствие тенденции к снижению заболеваемости данным заболеванием перспективным является разработка эффективных комплексных противоэпидемиологических мер на основе создания прогностических математических моделей. Целью исследования. Создание прогностической модели распространенности кожных лейшманиозов в Узбекистане. Материалы и методы. Проанализированы климатогеографические условия Узбекистана. Проведено генотипирование 61 изолята возбудителей кожных лейшманиозов из Сурхандарьинской, Кашкадарьинской и Джизакской областей республики. Результаты. Прогностические данные показывают увеличение риска распространения заболевания в Сурхандарьинской, Кашкадарьинской и Джизакских областях. Прогноз показывает также увеличение риска распространения кожных лейшманиозов в Навоинской, Хорезмской областях, Ферганской долине и Республике Каракалпакстан. Выводы. Изучение климатогеографических условий показало, что эндемичные по КЛ регионы республики остаются естественным благоприятным ареалом обитания как для резервуара КЛ так и для переносчиков заболевания в течение длительного времени. В Кашкадарьинская область ранее считавшаяся эндемичной только по ЗКЛ возможно циркулирование АКЛ. Математическое моделирование КЛ на территории Узбекистана указывает риск возможного увеличения заболеваемости в существующих очагах и риск распространения кожный лейшманиозов в более северные широты республики.

Ключевые слова: Кожный лейшманиоз, зоонозный кожный лейшманиоз, антропонозный кожный лейшманиоз, молекулярная биология, математическое моделирование.