

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»**

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ КЫРГЫЗСТАНА**

Межведомственный диссертационный совет Д.14.13.009

На правах рукописи
УДК 616.98:612.017-002-084

ОМУРКУЛОВА БАКТЫГУЛЬ ИСАЕВНА

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВОГО
ЭНЦЕФАЛИТА И ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНО-
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Бишкек 2014

Работа выполнена на базе кафедры инфекционных болезней Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Кутманова Айнура Зарылбековна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, доцент
Тобокалова Сапарбу Тобокаловна

доктор медицинских наук
Егембердиева Равиля Айтмагамбетовна


Ведущая организация: Казахский медицинский университет непрерывного образования Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан (Республика Казахстан, 050001, г. Алматы, ул. Манаса 34)

Защита диссертации состоится «30» января 2015 г. в 13.00 часов на заседании межведомственного диссертационного совета Д.14.13.009 при Научно-производственном объединении «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики и Международном университете Кыргызстана Министерства образования и науки Кыргызской Республики по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720005, г. Бишкек, ул. Байтик Баатыра, 34.

Автореферат разослан «27» декабря 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.м.н.



Суранбаева Г.С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации. В последние годы природно-очаговые клещевые трансмиссивные инфекции представляют серьезную проблему для здравоохранения стран Центральной Азии (CDC, 2010; Егембердиева Р.А., 2012). По данным ВОЗ (2011), в настоящее время наибольшая заболеваемость клещевым энцефалитом отмечается в странах Балтии, Словении и Российской Федерации.

Изменение климата и условий проживания, а также пространства проведения отдыха меняют эпидемиологию клещевого энцефалита (Алексеев А.Н., Лобзин Ю.В., 2005; Барина Г. М., 2011; McMichael A.J. et al., 2003).

Современными эпидемиологическими тенденциями клещевого энцефалита в России являются: преобладание городских жителей в структуре заболеваемости, рост числа примыкающих к городам антропогенных очагов, появление «урбанистических очагов», абсолютное доминирование сибирского генотипа вируса клещевого энцефалита, сочетанная циркуляция двух и более генотипов, приводящие к повышению тяжести течения заболевания, патоморфозу клинической картины. А сочетание очагов клещевого энцефалита с очагами иксодовых клещевых боррелиозов, клещевого риккетсиоза, моноцитарного эрлихиоза, гранулоцитарного анаплазмоза, бабезиоза, ведущие к развитию микст-инфекции у лиц, пострадавших от присасывания клещей (Конькова-Рейдман А. Б., 2011; Злобин В.И. и др., 2014; Аитов К.А. и др., 2014). Доказано, что разнообразие клинических форм клещевого энцефалита связано как с циркуляцией различных серотипов вируса, так и с характером иммунного ответа организма (Тер-Багдасарян Л.В., 2002; Адельшин Р.В., 2006; Бедарева Т.Ю. с соавт., 2008). Известно, что в патогенезе инфекционных болезней признаётся важная роль дисбаланса между Th1- и Th2- типами ответов иммунной системы, в основе которых лежит изменение уровня регуляторных цитокинов. В ряде работ показана роль цитокинов в иммунопатогенезе клещевого энцефалита, однако, их результаты неоднозначны и противоречивы (Тер-Багдасарян Л.В., 2002; Лагерева Ю.Г., 2006; Моргацкий Н.В., 2006; Рязанцева Н.В. и др., 2006; Бедарева Т.Ю. и др., 2008; Зима А.П. и др., 2008; Байгеленов К.Ж., 2009; L. Karen et al., 2010). Между тем, изменение иммунорегуляторных механизмов при клещевом энцефалите используются в диагностике заболевания, определении прогноза течения инфекции, а также в оценке эффективности терапии.

В Кыргызской Республике мониторинг за природными очагами клещевого энцефалита проводится с 1960-х годов, и за этот период из природных источников (клещей, комаров, птиц, млекопитающих и летучих мышей) изолировано более 100 штаммов вируса клещевого энцефалита (Брейнингер И.Г., 2002). Специальные эпидемиологические исследования по

изучению природно-очаговых клещевых инфекций на территории страны были проведены Карасем Ф.Р. (1979) и Акматовым К. (1983). При этом они установили наличие природных очагов клещевого энцефалита и их распространенность во всех климатических районах, стертые течение заболевания и отсутствие форм с очаговыми поражениями ЦНС при широкой инфицированности населения данным вирусом. Такую ситуацию авторы связывали, скорее, с возможной циркуляцией малопатогенных штаммов вируса клещевого энцефалита и малой частотой нападения на человека иксодовых клещей. Кроме того, этими учеными было изолировано 23 штамма вируса конго-крымской геморрагической лихорадки, но случаи заболеваемости среди людей не регистрировались. Выявлены предпосылки заноса птицами вирусов Западного Нила, Синдбис и Вад-Медани.

Таким образом, знание современных клинико-эпидемиологических и иммунологических проявлений клещевого энцефалита в Кыргызской Республике позволит разработать дополнительные критерии оценки тяжести течения и исхода заболевания, оптимизировать лечебные мероприятия, что определило актуальность настоящего исследования.

Связь темы диссертации с крупными научными программами (проектами) и основными научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках концепции биологической безопасности государственных участников СНГ от 02.04.2004 г. и реализации Постановления Правительства Кыргызской Республики № 297 от 10.06.2011 г. «Об усилении борьбы с карантинными инфекциями» (инициативная НИР на примере клещевого энцефалита).

Цель исследования – определить клинико-иммунологические особенности клещевого энцефалита для улучшения качества диагностики и оптимизации лечебно-профилактических мероприятий.

Задачи исследования:

1. Дать характеристику эпидемиологии клещевого энцефалита в Кыргызской Республике.
2. Изучить клинические проявления клещевого энцефалита на современном этапе в Кыргызской Республике.
3. Оценить состояние цитокинового профиля у пациентов с различными формами клещевого энцефалита.
4. Определить клинико-лабораторные подходы к лечебно-профилактическим мероприятиям при клещевом энцефалите.

Научная новизна полученных результатов.

На основе результатов комплексных эпидемиологических, клинико-лабораторных и иммунологических исследований в Кыргызской Республике впервые:

- Установлены современные эпидемиологические тенденции клещевого энцефалита, заключающиеся в увеличении вирусформности клещей *I. persulcatus*, сдвиге начала сезонности инфекции на март месяц, изменении условий отдыха населения, увеличении численности людей подвергающихся укусу клещей, росте заболеваемости городских жителей.

- Выявлены изменения клинического проявления и тяжести течения клещевого энцефалита, характеризующиеся преимущественным развитием неочаговых форм и появлением единичных случаев очаговыми поражениями ЦНС. У больных клещевым энцефалитом установлено преобладание средней степени тяжести с тенденцией нарастания тяжелой формы заболевания.

- Получены новые данные по серопозитивности больных лихорадочной формой средней степени тяжести только к вирусу КЭ, при тяжелой степени – к вирусам КЭ+КГЛ, при менингеальной форме одновременно к вирусам КЭ+КГЛ+ЛЗН, свидетельствующие о циркуляции клещей инфицированных различными вирусами, что требует дальнейших исследований.

- Определен дисбаланс цитокиновой регуляции, проявляющийся одновременным угнетением ИФН- α , ИФН- γ и гиперсекрецией ИЛ-1, ИЛ-6, свидетельствующее о дефекте систем провоспалительных цитокинов, который может быть использован для оценки тяжести течения заболевания, прогноза его развития и обоснования терапии.

- Применение в комплексной терапии, препарата, обладающего иммуностимулирующим и противовирусным действием Инозина пранобекса, у пациентов различными формами КЭ повышает эффективность лечения, ускоряя обратную динамику клинических проявлений и восстановление показателей цитокинов. Предложены эффективные мероприятия по профилактике клещевого энцефалита.

Практическая значимость полученных результатов.

- Определены изменения клинического проявления клещевого энцефалита с преимущественным развитием неочаговых форм и появлением единичных случаев заболевания с очаговыми поражениями ЦНС.

- Показано диагностическое значение определения специфических антител классов IgM и IgG к вирусам клещевых инфекций (КЭ, КГЛ, ЛЗН) методом ИФА.

- Предложено включение в комплексную терапию больных клещевым энцефалитом препарата, обладающих противовирусным и иммуностимулирующим действием Инозина пранобекса (в комплексе со специфическим иммуноглобулином) для обеспечения более позитивного клинического и иммуномодулирующего эффекта.

- Предложены рекомендации по проведению профилактических мероприятий с учетом выявленных факторов риска, способствующих заражению населения клещевыми инфекциями.

Результаты проведенных исследований внедрены в практику Республиканской клинической инфекционной больницы, используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней Кыргызской Государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева.

Экономическая значимость полученных результатов. Внедрение полученных результатов в практическое здравоохранение имеет медико-экономическую эффективность.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Современные эпидемиологические тенденции клещевого энцефалита в Кыргызской Республике характеризуются увеличением вирусоформности клещей *I.persulcatus*, сдвигом начала сезонности инфекции на март месяц, связанный с потеплением климата, изменениями условий отдыха населения, приводящие к росту численности людей подвергающихся укусу клещей, повышением заболеваемости городских жителей.

2. Эволюция клинических проявлений клещевого энцефалита заключается в преимущественном развитии неочаговых форм и появлением единичных случаев заболевания с очаговыми поражениями ЦНС, нарастанием степени тяжести течения инфекции, зависящее от серопозитивности больных к вирусам КЭ, КГЛ и ЗН.

3. Дисбаланс провоспалительных цитокинов при клещевом энцефалите проявляется угнетением продукции ИФН- α , ИФН- γ , и гиперсекрецией ИЛ-1, ИЛ-6, коррелирующий с клинической активностью заболевания, требующее включения в комплексную терапию (в сочетании со специфическим иммуноглобулином) препарата с противовирусным и иммуномодулирующим эффектом Инозина пранобекса, обеспечивающий клинический и иммуно-коррегирующий эффекты.

4. Клинико-эпидемиологические аспекты современного клещевого энцефалита требуют эффективных профилактических мероприятий для снижения уровня инфицирования населения и улучшения качества жизни.

Личный вклад соискателя. Лично автором проведены: подбор больных в группы исследования, клиническое наблюдение в динамике, разработка индивидуальных карт пациентов, сбор исследуемого материала с доставкой в лаборатории, а также анализ эпидемиологического и клинико-лабораторного материала, статистическая обработка и обобщение полученных результатов.

Апробация результатов диссертации. Основные положения работы доложены на: Международной научной конференции молодых ученых Кыргызской государственной медицинской академии (КГМА) (2012, 2013); на конференциях и семинарах врачей Республиканской клинической инфекционной больницы (2012, 2013); дополнительном обсуждении кафедры инфекционных

болезней Кыргызско-Российского Славянского университета им.Б.Н.Ельцина (Бишкек, 2014).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 9 научных работ.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, состоит из введения, 5 глав, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 25 таблицами и 10 рисунками. Указатель литературы включает 182 источников, из которых 57 – иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении представлены актуальность исследования, цель и задачи исследования, научная новизна, практическая значимость. Отражены основные положения диссертации, выносимые на защиту.

В 1 главе «Современное состояние проблемы клещевого энцефалита (Литературный обзор)» дается литературный обзор и анализ научных публикаций различных авторов по вопросам эпидемиологии, клинических проявлений, иммунологических сдвигов, лечебно-профилактических мероприятий клещевого энцефалита (КЭ). Показаны современные тенденции эпидемиологических, клинических, лабораторных и иммунологических аспектов КЭ с демонстрацией ответа макроорганизма на процесс инфицирования, сопровождающийся включением специфических и неспецифических механизмов защиты. Вместе с тем, результаты оказались неоднозначными и противоречивыми, что требует проведения дальнейших исследований.

В итоге аргументирована целесообразность изучения современных клинико-эпидемиологических и иммунологических проявлений клещевого энцефалита в Кыргызской Республике, что позволит разработать дополнительные критерии диагностики и оптимизировать лечебные мероприятия.

В 2 главе «Материалы и методы исследования» представлены объекты и объемы проведенных исследований, использованные в работе. Для оценки состояния заболевания, детерминант эпидемиологических использованы статистические отчеты Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (МЗ КР), Департамента профилактики заболеваний и государственного санитарно-эпидемиологического надзора МЗ КР (ДПЗиГСЭН), Республиканского медико-информационного центра МЗ КР (РМИЦ). Проанализирована форма № 1 Государственной статистической отчетности «Отчет об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за 2000 – 2013 годы.

Проведено наблюдение за 128 больными КЭ, госпитализированных в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (г. Бишкек) за период с 2008 по 2013 гг. (главный врач – Аалиев Г.К).

Верификация диагноза КЭ проводилась с помощью РСК, РТГА и определением IgM и IgG к антигенам вирусов КЭ, КГЛ, ЛЗН в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней с использованием тест-систем ЗАО «ВекторБест» (Новосибирск) в твердофазном иммуоферментном анализе крови (лаборатория арбовирусных инфекций Центра карантинных и особоопасных инфекций ДПЗиГСЭН, руководитель – Усенбаев Н.Т.).

Изучение вирусоформности проводилось определением антигена вируса КЭ у 79 экземпляров клещей методом ИФА с использованием наборов тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (ГСЭН г.Бишкек, вирусологическая лаборатория, заведующая – Эсенгельдиева Г. М).

Общеклинические и биохимические исследования крови, ликвора, мочи проводились по стандартным методикам (лаборатория РКИБ).

Анализ клинических проявлений проводился согласно классификации, предложенной А. Г. Пановым (1956) по клиническим формам и степени тяжести. Лихорадочная форма диагностирована у 91 больного, менингеальная – у 32, очаговая (менингоэнцефалитическая, полиомиелитическая) – у 4 больных, инapparантная (субклиническая) – у 1 больного.

Состояние провоспалительных цитокинов изучалось у 60 больных с разными клиническими формами КЭ при поступлении в стационар определением концентрации (пг/мл) (ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-1, ИЛ-6) в сыворотке с помощью набора реагентов «ИФА Вектор-Бест» (лаборатория иммунологии МУНЦ БМИ при КГМА им.И.К.Ахунбаева, директор – доцент Кундашев У.К.).

Количество проведенных исследований у наблюдаемых больных приведено в таблице 1.

Полученные результаты подвергались вариационно-статистической обработке с использованием программ для медико-биологических исследований

«STATISTICA, системы электронных таблиц Microsoft Excel 2000, с вычислением общепринятых показателей» [129].

Глава 3 «Краткая эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Кыргызской Республике на современном этапе» содержит результаты изучения эпидемиологических аспектов современного клещевого энцефалита в Кыргызской Республике. Данные ДПЗиГСЭН МЗ КР по заболеваемости КЭ в КР представлены в таблице 1.

Анализ заболеваемости КЭ за период 2000 по 2013 годы показал волнообразный характер с периодическим подъемом и спадом с максимальным показателем 0,7 на 100 тыс.населения в 2001 году и наименьшим – 0,06 на 100 тыс.населения в 2004 году. Обращает на себя внимание сохранение заболеваемости в течение последних пяти лет на одном уровне, составив 0,3 на 100 тыс. населения (рис.1).

Таблица 1 – Количество проведенных исследований у наблюдаемых больных

Методы исследования	Объекты	Объем 2000-2013гг.	Характеристика Заболеваемость КЭ
Эпидемиологический	Статистические формы отчета Ф.№1 об инфекционной заболеваемости		
Клинический	Больные КЭ, госпитализированные в РКИБ	128	Изучение клинических проявлений КЭ
Общеклинические лабораторные методы исследования	Сыворотка больных, госпитализированных в РКИБ Спинальная жидкость больных	128 35	Оценка ОАК, ОАМ, биохимических показатели крови Оценка СМЖ
Серологический	Сыворотка больных, госпитализированных в РКИБ	128	Верификация КЭ с помощью РТГА и РСК.
	Клещи, удаленные от больных	415	Определение антител IgM и IgG к вирусам КЭ, КГЛ и ЗН.
Иммунологический	Сыворотка больных, госпитализированных в РКИБ	79	Определение вирусоформности клещей
		60	Определение состояния провоспалительных цитокинов

Известно, что интенсивность эпизоотического процесса КЭ существенно меняется в разные годы, выявляется неравномерность и в годовой динамике, обусловленная периодом активности клещей, зависящая от климатических условий (Сморозинцев А.А., Дубов А.В., 1986).

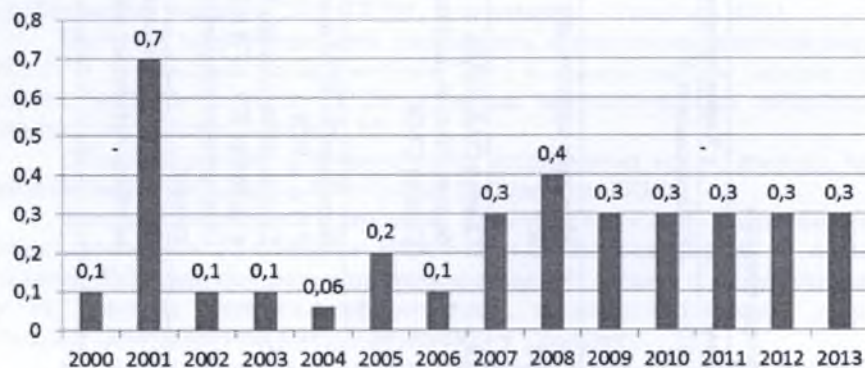


Рис.1. Заболеваемость КЭ за период 2000 – 2013 годы по данным ДПЗиГСЭН МЗ КР (показатель на 100 тыс.населения).

По данным Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды России за период 1891–2012гг. на Земном шаре глобальное потепление признано беспрецедентным: средняя годовая глобальная температура приземного воздуха увеличилась примерно на 0,75°C (рис.2).



Рис. 2. Среднегодовая температура воздуха на Северном полушарии Земли за период 1891-2012гг. (<http://www.meteoinfo.ru/climate/climat-tab13/-2012-/6522--2012->)

Климат Кыргызстана, как и любой другой области Земли, постоянно меняется в сторону потепления и средняя годовая температура в пересчете на 100 лет возросла на 1,6°C, что значительно выше глобального потепления Земли (Абдрасулова Н.А. и др., 2011). В условиях потепления климата отмечается ежегодный рост обращаемости людей с укусами клещей. Данные ДПЗиГСЭН МЗ КР (2013) (рис.3) показывают о том, что в 2007 году 458 человек обратились с жалобами на укусы клещей, тогда как в 2012 году их число составило 851 человек.

В РКИБ за 2011–2013 годы обращаемость людей, подвергшихся нападению клещей, увеличилась с 31,8±1,7% в 2011 году до 36,2±1,8% в 2013 году ($p < 0,001$). При этом наиболее подверженной оказалась возрастная группа 15–30 лет (48,2±2,6%), а по мере увеличения возраста число пострадавших от укуса клещей уменьшалось. Доля детей до 14 лет, которые подвергались нападению клещей, составила 16,7±2,4%, при этом возрастная группа 1–9 лет оказалась наиболее уязвимой (28,0±1,9%), особую тревогу вызывает укусы клещей детей в возрасте до 1 года (2,4±0,8%).

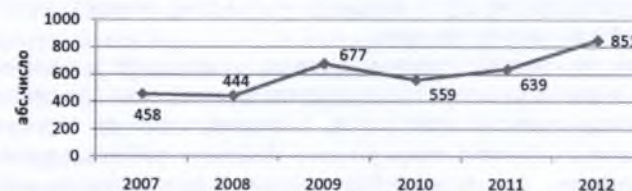


Рис. 3. Данные по обращаемости людей с укусами клещей (ДПЗиГСЭН МЗ КР, 2013).

В целом, высокая подверженность укусам клещей взрослых и детей свидетельствует о низкой информированности населения о мерах защиты при посещении лесов, парков и других мест обитания клещей.

Детальное изучение эпидемиологических аспектов КЭ проведено у больных, госпитализированных в РКИБ с клиническими симптомами заболевания. За период с 2008 по 2013 годы стационарное лечение получили 128 больных с диагнозом «Клещевой энцефалит». Так, в 2009 году зарегистрировано наименьшее число больных (9 случаев), в 2012 году – наибольшее – 36 больных. По данным Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды России с 2007 года на территории Кыргызстана в марте-апреле аномалии температуры воздуха составляют

+3,5°C, имеют место отдельные сильные ливневые дожди. Следовательно, создавшиеся благоприятные климатические условия, оказали влияние на сдвиг начала сезонного подъема заболеваемости КЭ. За наблюдаемый промежуток времени первые случаи заболевания КЭ зарегистрированы в последнюю неделю марта (коэффициент сезонности 1,6±0,9%), последние случаи заболевания наблюдали на первой неделе июля. Длительность эпидемического сезона при КЭ в нашей республике за период 2008 – 2013 годы колебалась от 90 до 112 дней, в среднем составив 15±2,9 недель. Была обнаружена значимая корреляционная связь заболеваемости КЭ и периода активности клещей ($r=0,76$, $p<0,05$), что согласуется с литературными данными (А.А. Смородинцев, А.В. Дубов, 1986; М.А. Григорьев, 2004; А.Н. Алексеев, 2006).

По месту проживания, в большинстве случаев больные оказались жителями Чуйской области (52,1±5,9%) и г. Бишкек (46,4±5,9%) ($p>0,05$), а 1,5±1,3% – из других регионов республики. Наши данные свидетельствуют, что заболеваемость городского населения КЭ приближается к показателям заболеваемости сельского населения. Во всех случаях заражение происходило на природе во время присасывания клещей в период пребывания людей на отдыхе или выполнении работы, у 6 больных (4,7±1,8%) имелись множественные укусы клещей в разные части тела.

В Кыргызстане природные очаги клещевого энцефалита выявлены во всех климатических зонах и имеет различную степень опасности для человека. Наибольшую опасность представляют очаги, расположенные на территории Токмоцкого заповедника, Кегетинского ущелья Чуйского района, альплагеря Иссык-Атинского района, Ала-Арчинского ущелья Аламединского района, долинных очаги Тюпского, Иссык-Кульского районов, Таласской долины (Данные ДПЗиГСЭН МЗ КР, 2013).

Анализ эпидемиологических данных показал, что 83 больных (64,8±4,2%) подвергались укусам клещей в Ала-Арчинском ущелье, 17 (13,3±3,0%) – Кегетинском ущелье, 7 (5,5±2,0%) – Семеновском ущелье Иссык-Кульского района, в еловых массивах Кемина и Чон-Кемина – 21 больной (16,4±3,3%).

Клещи рода *Ixodes persulcatus* являются основным переносчиком КЭ, что было установлено определением вида клещей, снятых от 13 больных из Ала-Арчинского ущелья, 1 – из Чон-Кемина, 2 – из Кегетинского ущелья.

Инфицированность иксодовых клещей вирусом КЭ является важнейшим показателем напряженности природного очага. Нами проведены исследования по индивидуальной зараженности клещей вирусом КЭ, было исследовано 79 экземпляров, из них *Ixodes persulcatus* (27), *Rhipicephalus* (44), *Haemaphysalis* (8). От людей, повергшихся нападению были сняты 33 экземпляра клещей, из них 16 экземпляров получены из Ала-Арчинского ущелья, 7 – Кегетинской

ущелья, 10 – альплагеря Иссык-Атинского района и Григорьевского ущелья Иссык-Кульского района, 46 экземпляров обнаружены в приусадебных участках Чуйской области. Антигены вируса КЭ обнаружены у 12 (15,2±4,0%) экземпляров клещей, из них *Ixodes persulcatus* оказались зараженными в 5 (18,5±7,5%) случаях, *Haemaphysalis* – в 5 (62,5±17,1%) случаях, *Rhipicephalus* – в 2 (4,5±3,1%) случаях. Наши данные показывают увеличение вирусформности иксодовых клещей в сравнении с данными Акматова К. (1983) от 5,3±1,6% до 15,2±4,0%. Согласно литературным данным, опасность клещей зависит не от уровня зараженности вирусом, а от его количественного содержания, но наибольшей агрессивностью в отношении людей обладают *Ixodes persulcatus*. Клещи рода *Haemaphysalis* являются специфическими переносчиками вируса весенне-летнего энцефалита и клещевого риккетсиоза, в количественном отношении уступающим *I. persulcatus* и взрослые особи менее агрессивны в отношении нападения на человека (Смородинцев А.А., Дубов А.В., 1986; Алексеев А.Н., Лобзин Ю.В., 2005). Исходя из этого, наши результаты по высокой инфицированности *I. persulcatus* вирусом КЭ, подтверждают наличие потенциально опасных очагов в нашей республике.

Больные госпитализированные с заболеванием КЭ были различного возраста, среди взрослого населения зарегистрировано 97 случаев (75,8±3,8%) заболевания, средний возраст составил 29,8±4,6 лет, по возрастным группам выявлено преимущественное заражение лиц молодого и активного возраста от 15 до 30 лет (65 случаев – 67,0±4,8%). В старших возрастных группах заболеваемость КЭ уменьшалась по мере увеличения возраста, что объясняется их ограниченной мобильностью. Заболеваемость у детей до 14 лет встречалась в 3 раза реже (31 случай – 24,2±3,8%), диапазон возрастного колебания был широким от 1-го до 14 лет и средний возраст составил 6,2±2,3 лет, преимущественная регистрация инфекции среди детей дошкольного возраста (66,7±5,7%) объясняется их посещением неблагополучных очагов по КЭ со взрослыми. Риск инфицирования КЭ одинаковый как у мужчин, так и женщин, но среди наблюдаемых нами больных преобладали лица мужского пола (77 человек – 60,2±4,3%), женщин было 51 человек (39,8±4,3%), соотношение мужчин и женщин составило 1,5:1. Заболеваемость КЭ встречалась среди всех слоев и профессиональных групп населения. На современном этапе имеет место изменение условий отдыха населения с посещением неблагополучных природных очагов, в связи с чем КЭ из профессионального заболевания «лесных» специальностей переходит в болезнь людей, предпочитающих активный отдых на природе. Свидетельством чему является выявление заболевания лишь у 4 человек (4,2±2,1%), относящихся к профессиональной группе лиц (чабан, фермеры).

Таким образом, на фоне характерной сезонности КЭ в очагах *I.persulcatus* установлены современные эпидемиологические тенденции, заключающиеся в увеличении вирусформности клещей, сдвиге начала сезона инфекции на март месяц, изменении условий отдыха населения, приводящие к увеличению численности людей подвергающихся укусу клещей, росту заболеваемости городских жителей, потере профессионального характера заболевания.

В главе 4 «Клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита на современном этапе в Кыргызской Республике» представлены результаты исследования клинических проявлений и иммунологических изменений при клещевом энцефалите на современном этапе.

4.1. «Характеристика клинических проявлений клещевого энцефалита». У 128 наблюдаемых больных КЭ, согласно клинической классификации, диагностированы следующие клинические формы: инapparантная (субклиническая) у 1 больного (0,8±0,1%), лихорадочная – у 91 (71,1±4,0%), менингеальная – у 32 (25,0±3,8%), менингоэнцефалитическая – у 2 (1,6±1,1%) и полиомиелитическая – у 2 (1,6±1,1%) формы. Распространенность клинических форм КЭ имела различия в зависимости от возраста, так, у детей до 14 лет выявлялись только неочаговые формы КЭ лихорадочная (74,2±7,9%) и менингеальная (25,8±7,9%) формы, причем лихорадочная форма встречалась чаще почти в 3 раза ($p < 0,001$). У больных взрослой категории в 95,9±2,0% случаев регистрировались неочаговые формы и в 4,1±2,0% случаев очаговые поражения ЦНС. Лихорадочная форма (70,1±4,6%) заболевания наблюдалась в 2,8 раза чаще менингеальной (24,7±4,4%, $p < 0,001$). А менингоэнцефалитическая и полиомиелитическая формы заболевания встречались с одинаковой частотой (1,6±1,1%). Из полученных результатов следует, что на современном этапе наблюдается эволюция клинической картины КЭ, характеризующаяся развитием неочаговых и очаговых форм, что отличает от данных Акматова К.А. (1983), описавший при данной инфекции стертое течение и отсутствие очаговых поражений ЦНС. По степени тяжести течения заболевания у больных выделены легкая степень тяжести у 4 больных (3,1±1,5%), средней тяжести – у 90 (70,3±4,0%) и тяжелая – у 34 (26,8±3,9%). По характеру течения КЭ острая форма встречалась у всех наблюдаемых больных (128 – 100%), из них у 10 больных (7,8±2,4%) отмечена вторая волна заболевания. Выявлено, что в первые 3 дня болезни были госпитализированы лишь 50 (39,1±4,3%) больных. Позднее поступление в стационар (после пятого дня заболевания) отмечено в 43 случаях (33,6±4,2%, $p > 0,05$). Изучение направительных диагнозов больных показало, что клинико-эпидемиологические данные пациентов в большинстве случаев (87,4±2,9%) правильно ориентировали врачей в отношении диагноза клещевого энцефалита. Это свидетельствует о высокой настороженности врачей в отношении данной инфекции, а поздняя госпитализация, скорее,

связана с поздней обращаемостью пациентов, из-за низкой информированности населения о КЭ.

Длительность инкубационного периода при КЭ зависела от клинических форм: при лихорадочной форме составила 7,6±2,4 дней, при менингеальной – 16,1±3,3 дней и при очаговой – 15,8±3,2 дней. Продолжительность инкубационного периода при лихорадочной и менингеальной формах имела достоверную разницу ($p < 0,001$). Анализ продолжительности инкубационного периода при неочаговых формах КЭ не выявил возрастных особенностей.

Известно, что острая форма КЭ характеризуется двумя синдромами: инфекционно-токсическим и кранио-цервикальным. Инфекционно-токсический синдром (ИТС) наблюдается у больных при данной инфекции независимо от клинической формы, характеризуется лихорадкой и другими признаками синдрома общей инфекционной интоксикации. Лихорадочная реакция, как проявление активного инфекционного процесса у больных преимущественно была фебрильной (89,9±2,8%), выше 39° встречалась при тяжелых формах заболевания (7,8±2,3%), а при легкой степени тяжести сохранялась на субфебрильных цифрах (2,4±0,3%). Продолжительность лихорадочного периода имела зависимость от клинических форм заболевания. Более длительный лихорадочный период наблюдался при менингеальной (9,1±0,5 дней) и очаговой (14±3,1 дней) формах КЭ по сравнению с лихорадочной (6,6±0,6 дней, соответственно, $p < 0,001$). ИТС, кроме лихорадки, включает общую слабость, адинамию, быструю утомляемость, потливость, снижение или отсутствие аппетита. По интенсивности клинических проявлений ИТС может быть слабовыраженным, умеренным и выраженным. У наблюдаемых больных ИТС характеризовался преимущественно умеренной выраженностью (63,0±4,3%) и был типичным для лихорадочной формы. Менингеальная и очаговая формы сопровождалась выраженной степенью ИТС (21,3±3,6%). При изучении степени выраженности эндогенной интоксикации (Островский В.К., 1983) нами обнаружено, что показатель лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ), у больных лихорадочной формой оказался равным 1,5±0,2, при менингеальной форме составил 2,8±0,9 и очаговой – 2,6±0,9, при норме 1,6±0,5 ($p > 0,05$). Следовательно, ЛИИ не имел достоверной разницы при различных клинических формах от контроля, но отмечена тенденция к повышению при менингеальной и очаговой формах заболевания. Продолжительность ИТС оказалась наименьшей при лихорадочной форме заболевания (4,6±1,8 дней), и наоборот, наибольшей была при менингеальной и очаговой формах (12,3±2,9, $p < 0,001$).

Вирус КЭ отличается тропностью к нервной ткани, что приводит к развитию кранио-цервикального синдрома, его клиническими проявлениями являются головная боль, головокружения, боли в области шеи и плеч, онемения

конечностей, покраснение лица, шеи, верхних конечностей и конъюнктивит. Нами показано, что для всех клинических форм КЭ типичной является выраженная по интенсивности головная боль, которая носит постоянный, разлитой характер. При лихорадочной форме головная боль встречалась в 96,7±1,6% случаев заболевания и сохранялась 7,8±2,8 дней. Больных менингеальной и менингоэнцефалитической формами интенсивная головная боль беспокоила более продолжительное время 9,6±2,3 и 15,0±1,1 дней, соответственно ($p<0,001$). Нарушение сна и головокружение при менингеальной форме наблюдались в 50±8,8% случаев, а при менингоэнцефалитической данные симптомы встречались в 100%, кроме этого, характерными были парестезии, спутанность сознания. Менингеальные симптомы выявлялись у всех больных менингеальной и менингоэнцефалитической формами инфекции, а боли в мышцах шеи, верхних конечностей и плечевого пояса имели место в 75,0±6,8% случаях. Исследования ликвора обнаружили лимфоцитарный плеоцитоз и протеиноррахию, средние значения протеиноррахии составили 0,094±0,012 г/л. Полимиелитическая форма заболевания встречалась у 2 больных, характеризовалась появлением неврологических нарушений в виде вялых парезов, при этом миалгии предшествовали двигательной дисфункции, также отмечались сегментарные нарушения болевой и температурной чувствительности.

Сопоставление частоты неочаговых форм КЭ за периоды 2007–2008 годы (24 больных) и 2012–2013 годы (37 больных) выявило тенденцию к нарастанию доли менингеальной формы от 50,0±10,2% до 59,5±8,1%, соответственно, ($p<0,01$). Полученные нами результаты по эволюции клинических проявлений КЭ направили нас на проведение дополнительных исследований на другие вирусные клещевые инфекции, опираясь на данные предшествующих исследований (Ф.Р. Карась, 1979; К. Акматов, 1983). Более того, установлено, что естественная микст-зараженность иксодовых клещей различными возбудителями природно-очаговых заболеваний является широко распространенным явлением (Э.И. Коренберг, 1999; Л.Д. Щучинова, 2009).

В связи с возможностью распространения в нашей республике различных клещевых вирусных инфекций, нами проведено дополнительное обследование наблюдаемых больных на наличие антител к вирусам крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) и лихорадки Западного Нила (ЛЗН). Серологический мониторинг парных сывороток 37 больных КЭ (21 больной с лихорадочной формой и 16 больных – менингеальной), показал у 13 больных лихорадочной формой средней тяжести обнаружение антител к вирусу КЭ класса IgM – средний титр составил 0,552±0,119 оп.ед (при пороговом значении 0,213 оп.ед, $p<0,001$) и IgG – 0,473±0,137 оп.ед. (при пороговом значении 0,110 оп.ед, $p<0,001$). В парных сыворотках, исследованных через 7–10 дней, выявлялось нарастание титра антител в 1,6–1,7 раза IgM – 0,887±0,205 оп.ед,

IgG – 0,810±0,197 оп.ед. У 8 больных лихорадочной формой тяжелым течением на фоне обнаружения антител к вирусу КЭ IgM (средний титр 1,098±0,313 оп.ед.) и IgG (0,831±0,286 оп.ед.) присутствовали антитела к вирусу КГЛ IgG в титрах 0,476±0,173 оп.ед. (при порогом значении 0,198 оп.ед, $p<0,001$). В динамике обнаружено нарастание титра антител IgG в 1,5 раза к вирусам КЭ (1,211±0,286 оп.ед.) и КГЛ (0,705±0,173 оп.ед.). У больных менингеальной формой КЭ одновременно выявлялись антитела к вирусам КЭ+КГЛ+ЛЗН. Средние титры антител IgG к КЭ составили 1,578±0,463 оп.ед. ($p<0,001$), КГЛ – 0,407±0,143 оп.ед. ($p<0,001$), ЛЗН – 0,820±0,212 оп.ед (при порогом значении 0,171 оп.ед, $p<0,001$). В парных сыворотках отмечено нарастание титра антител IgG КГЛ в 1,7 раза (0,705±0,177 оп.ед.), ЛЗН – в 1,4 раза (1,121±0,308 оп.ед.), а титры антител к КЭ, наоборот снизились в 1,3 раза (1,211±0,398 оп.ед.). Таким образом, обнаружение у наблюдаемых больных антител одновременно к различным вирусам клещевых инфекций КЭ, КГЛ, ЛЗН свидетельствуют о циркуляции клещей инфицированных различными вирусами, что требует дальнейших исследований.

Вторая волна заболевания зарегистрирована у 10 (10,9±3,2%) больных лихорадочной формой средней степени тяжести на 8,9±0,9 дни с внезапного повышения температуры в среднем до 38,8±3,9°C, из них у 3 (30,0±14,5%) больных развилась менингеальная форма с характерными клиническими и лабораторными проявлениями.

4.2. «Показатели провоспалительных цитокинов при острой форме клещевого энцефалита». Согласно современным представлениям, дисбаланс цитокинового профиля при вирусных инфекциях, а также поляризация иммунного ответа по Th1- или Th2- пути играют решающую роль в иммунопатогенезе вирусной инфекции. Ведущее значение в развитии ответа острой фазы принадлежит интерлейкинам (главным образом ИЛ-1 и ИЛ-6), интерферонам (ИФН) α -, β - и, особенно, γ -, фактору некроза опухолей α (ФНО α) и факторам как активизирующие, так и тормозящие деятельность макрофагов. Кроме того, ИЛ-1 и ИЛ-6 являются медиаторами нейровоспаления, которое вызывает серьезные изменения в синаптической и нейрональной пластичности, вплоть до гибели клеток (Абдурасулова А.И., Клименко В.И., 2011; Парахонский А.П., 2013; Мамытова Э.М. и др, 2014).

Изучение показателей провоспалительных цитокинов проведено у 37 больных острой формой КЭ из них 15 больных с лихорадочной формой, 22 больных – менингеальной (табл.2). В острую фазу заболевания на высоте клинических проявлений в обеих исследуемых группах отмечалось одновременное угнетение ИФН- α и ИФН- γ , свидетельствующее о дефекте систем интерферонов. Повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6 в крови приводит к развитию центральных компонентов ИТС в виде

повышения температуры тела, снижения психомоторной активности, подавления пищевой мотивации и др. Значения ИЛ-1 и ИЛ-6, как медиаторов нейровоспаления, были значительно повышены ($p < 0,001$) у больных менингеальной формой заболевания.

Таблица 2 – Показатели провоспалительных цитокинов у больных острой формой КЭ

Клиническая форма КЭ	ИФН- α пг/мл	ИФН- γ пг/мл	ИЛ-1 пг/мл	ИЛ-6 пг/мл
Контроль (1) n=15	14,3 \pm 3,1	22,3 \pm 3,1	2,5 \pm 0,7	3,3 \pm 1,1
Лихорадочная (2) n=15	9,87 \pm 2,54 $P_{1-2} < 0,05$	16,52 \pm 2,44 $P_{1-2} < 0,01$	6,1 \pm 2,58 $P_{1-2} < 0,01$	13,95 \pm 2,48 $P_{1-2} < 0,001$
Менингеальная (3) n=22	13,95 \pm 1,94 $P_{1-3} > 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$	17,49 \pm 1,89 $P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} > 0,05$	10,59 \pm 1,98 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$	15,85 \pm 1,92 $P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$

Исследование количества лейкоцитов и лимфоцитов в крови больных установило варьирование показателей в пределах физиологической нормы. При лихорадочной форме лейкоциты составили $6,5 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты – $34,4 \pm 3,49\%$, при менингеальной форме – $8,2 \pm 0,52 \times 10^9/\text{л}$ и $22,1 \pm 1,91\%$, соответственно. Корреляция между изменениями уровней цитокинов и лейкоцитарной формулы в обеих клинических формах была низкой ($r=0,11$).

Таким образом, выявленные изменения показателей провоспалительных цитокинов в острую фазу КЭ могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания с целью своевременного проведения соответствующей терапии.

Глава 5 «Совершенствование лечебно-профилактических мероприятий при клещевом энцефалите в Кыргызской Республике» включает разработку эффективных лечебных и профилактических мероприятий при клещевом энцефалите. Лечение больных проводилось по общим принципам независимо от проводимых ранее профилактических прививок или применения с профилактической целью специфического гамма-глобулина. В остром периоде болезни больным назначали постельный режим до исчезновения симптомов интоксикации, проводилась патогенетическая терапия, направленная на уменьшение интоксикации. Этиотропная терапия заключалась в назначении гомологичного гамма-глобулина, титрованного против вируса КЭ, по 6 мл внутримышечно, ежедневно в течение 3 суток. При менингеальной и очаговой формах (менингоэнцефалитическая и полиомиелитической) дополнительно назначали глюкокортикостероиды. Преднизолон применяли в

таблетках из расчета 1,5-2 мг/кг в сутки, в течение 5-6 дней, затем дозировку постепенно снижали (общий курс лечения 10-14 дней). Пребывание больных в стационаре при легкой степени тяжести лихорадочной формы составляло $4,9 \pm 0,3$ койко-дней, что имело достоверное отличие от показателя при средней ($7,4 \pm 2,4$ койко-дней) и тяжелой ($10,0 \pm 2,8$ койко-дней) степени тяжести ($p < 0,001$). У больных менингеальной формой заболевания пребывание в стационаре составило $12,0 \pm 3,8$ койко-дней, наиболее продолжительные сроки пребывания отмечены у больных очаговой формой заболевания ($16,0 \pm 0,6$).

В литературе имеются достаточно данных по современным способам лечения вирусных нейроинфекций с помощью препаратов интерферона (реаферона, лейкоинферона и др.), либо индукторов интерферона (циклоферон, ларифан, амиксин, камедон и др.) (Ратникова Л.И., 2004; Лисун И.И. и др., 2006; Попонникова Т.В. и др., 2008; Салабай Н.Ш. и др., 2012).

На основании изменений провоспалительных цитокинов нами был использован в комплексной терапии клещевого энцефалита лихорадочной и менингеальной форм лекарственный препарат (Инозин пранобекс), относящийся к группе противовирусных и иммуностимулирующих препаратов, который инициирует образование интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов. В 2013 году на стационарном лечении в РКИБ находились всего 15 больных с КЭ (лихорадочной формой – 7 больных, менингеальной – 8 больных), которые получали стандартную терапию (иммуноглобулин человека против КЭ 0,1 мл/кг веса один раз в сутки в течение трёх дней, внутримышечно, дегидратационную и дезинтоксикационную терапию; витамины, по показаниям назначали антибиотики и ГКС) в комплексе с Инозин пранобекс по 2 таблетки 3 раза в день перорально в течение 7 дней. Все больные предоставляли письменное добровольное информированное согласие в данном исследовании.

Контрольную группу составили больные равнозначные по полу и возрасту, получившие стандартную терапию в 2012 году. Мониторинг клинических симптомов и лабораторных данных осуществляли во время пребывания в стационаре, а также на 30-й день от начала лечения (после выписки из стационара). Лабораторные исследования включали общий анализ крови, общий анализ мочи, показатели цитокинового ряда (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН- α , ИФН- γ).

Наши данные установили, что в группе больных лихорадочной формой КЭ, получавшие комплексную терапию продолжительность ИТС сократилась в среднем на 2,3 дня ($p < 0,05$), среднее пребывание в стационаре уменьшилось на 2,1 койко-дней ($p < 0,05$). При менингеальной форме КЭ комплексная терапия привела к сокращению длительности кранио-цервикального синдрома в среднем на 3,4 дня, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При исследовании ликвора у больных менингеальной формой КЭ через 10 дней от начала лечения отмечено снижение уровня белка практически до нормы и тенденция к

нормализации клеточного состава. Средняя продолжительность пребывания в стационаре было меньше на фоне комплексной терапии на 2,2 койко-дней ($p < 0,05$). Применение Инозина пранобекс в комплексной терапии больных КЭ лихорадочной формы вызвало достоверное повышение количества лимфоцитов ($p < 0,05$). Динамика показателей провоспалительных цитокинов через 30 дней в группе больных, получавших комплексное лечение, сопровождалась приближением к контрольным значениям показателей интерферонов ИНФ- α и ИНФ- γ , что свидетельствует об интерферониндуцирующем влиянии препарата, оказывающий противовирусный эффект. Снижение концентрации ИЛ-1 и ИЛ-6 отражает активацию Т-клеточной защиты, способствующее элиминации возбудителя и активации специфической и неспецифической защиты организма.

Согласно приказу МЗ КР №130 от 22.03.2013 г «Об усовершенствовании системы эпиднадзора за клещевым вирусным энцефалитом в Кыргызской Республике» профилактические мероприятия по КЭ организовываются согласно полученным результатам эпидемиологического анализа и включают в себя меры неспецифической и специфической профилактики.

Неспецифическая профилактика КВЭ направлена на предотвращение присасывания клещей-переносчиков к людям.

Основными средствами специфической профилактики КВЭ служат: а) активная профилактическая иммунизация уязвимых контингентов населения путём проведения плановой профилактической вакцинации ревакцинации против КВЭ; б) пассивная экстренная серопротекция лиц, обратившимся в лечебно-профилактические учреждения в связи с укусом клещей.

Вакцину получает определенный контингент около 2 тысяч человек, работа которых связана с риском, получить укус клещей-переносчиков вирусного клещевого энцефалита: егеря, лесники, студенческие отряды и другие. Им вводится плановая вакцинация за счет государственных средств. Проводится также экстренная вакцинация студентам факультета геологии, биологии, экологи, которые отправляются на практику в горные отдаленные регионы. Для экстренной серопротекции используется человеческий иммуноглобулин против клещевого энцефалита, из расчета 0,1 мл на кг массы тела, в течение первых 72 часов после момента укуса клеща.

По многочисленным данным российских исследователей установлена эпидемиологическая эффективность массовой иммунизации населения против КЭ (Киячина А.С., 2008; Попонникова Т.В. и др., 2008; Лепехин А.В. и др., 2009). Исходя из создавшейся эпидемиологической ситуации в республике необходимо проведение эффективных противоэпидемических мероприятий:

- оптимизировать реализацию приказа МЗ КР №130 от 22.03.13г;
- внедрение иммунизации населения против клещевого энцефалита;

- усилить санитарно-просветительную работу среди населения: через средства массовой информации, выпуск листовок по профилактике клещевого энцефалита, во всех местах отдыха установить предупредительные аншлаги;
- населению широко использовать меры индивидуальной защиты;
- усиление неспецифической профилактики клещевых инфекций наземными акарицидными обработками неблагополучных очагов.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на невысокий уровень заболеваемости КЭ в Кыргызской Республике выявлены современные эпидемиологические тенденции: увеличение вирусформности клещей до $15,2 \pm 4,0\%$, сдвиг начала сезонности на март месяц (коэффициент сезонности 1,6%), рост численности людей, подвергающихся укусу клещей, повышение заболеваемости городских жителей, являющиеся факторами риска ($r=0,77$, $p < 0,05$) повышения заболеваемости людей КЭ.

2. Клиника современного клещевого энцефалита характеризуется изменением клинических проявлений и тяжести течения заболевания, заключающиеся в развитии преимущественно неочаговых форм ($95,9 \pm 1,8\%$) и единичных случаев очаговых поражений ЦНС ($4,1 \pm 2,0\%$). При лихорадочной форме средней степени тяжести выявлены антитела только к вирусу КЭ, при тяжелой степени – к вирусам КЭ+КГЛ, при менингеальной форме – одновременно к вирусам КЭ+КГЛ+ЛЗН, свидетельствующие о циркуляции клещей инфицированных различными вирусами, что требует дальнейших исследований.

3. Дисбаланс провоспалительных цитокинов при клещевом энцефалите проявляется одновременным угнетением продукции ИФН ($-\alpha$ и $-\gamma$) и увеличением секреции ИЛ (-1 и -6), коррелирующий с клинической активностью заболевания, требующее включение в комплексную терапию (в сочетании со специфическим иммуноглобулином) препарата с противовирусным и иммуномодулирующим эффектом Инозина пранобекса, обеспечивающий клинический и иммунокорректирующий эффекты.

4. Клинико-эпидемиологические особенности современного клещевого энцефалита требуют внедрения комплекса эффективных профилактических мероприятий, ориентированных на усиление роли общинных организаций в информированности населения для снижения уровня инфицирования людей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Контингент лиц, вновь прибывших в неблагополучные очаги по клещевому энцефалиту, относятся к группе высокого риска инфицирования, в связи с этим рекомендуется:

- проводить профилактические мероприятия по индивидуальному плану с включением санитарно-просветительной работы.

- при появлении симптомов инфекционно-токсического синдрома (лихорадка, головная боль, потливость, слабость) обследовать наряду с КЭ и на КГЛ, ЛЗН.

2. Для лечения больных КЭ использовать комплексную терапию с включением препаратов с противовирусными и иммуномодулирующим действием Инозина пранобекс.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Омуркулова, Б.И. Клинико-иммунологическая характеристика клещевого энцефалита в Кыргызской Республике [Текст] / Б.И. Омуркулова, А.З. Кутманова, А.Б. Сыдыкова, А.Ш. Джумагулова, К.М. Исаков // Медицина Кыргызстана. - 2012. - № 8. - С.54-56.

2. Омуркулова, Б.И. Современные подходы к лабораторной диагностике клещевого энцефалита [Текст] / Б.И. Омуркулова // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева. - 2013. - №3(1). - С.164-166.

3. Омуркулова, Б.И. Клещевые трансмиссивные инфекции в Кыргызской Республике [Текст] / А.З. Кутманова, Б.И. Омуркулова, А.Ш. Джумагулова, Г.К. Аалиев, А.З. Узакбаева, К.М. Исаков, Д.Ш. Гайбуллин, И.Г. Брейнингер // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева. - 2013. - №3(1). - С.167-170.

4. Омуркулова, Б.И. Эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в Кыргызской Республике [Текст] / Б.И. Омуркулова // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева. - 2013. - №4(1). - С.83-85.

5. Омуркулова, Б.И. Современные эпидемиологические и клинические аспекты клещевого энцефалита в Кыргызской Республике [Текст] / Б.И. Омуркулова, А.З. Кутманова, А.Ш. Джумагулова, Г.К. Аалиев, А.З. Узакбаева // Здоровоохранение Кыргызстана. - 2014. - №2. - С.133-136.

6. Омуркулова, Б.И. Показатели провоспалительных цитокинов при острой форме клещевого энцефалита [Текст] / А.З. Кутманова, Б.И. Омуркулова // Вестник Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - №3. - С. 55-57.

7. Омуркулова, Б.И. Эволюция клинических проявлений клещевого энцефалита в Кыргызской Республике [Текст] / А.З. Кутманова, Б.И. Омуркулова, А.Б. Сыдыкова, А.Ш. Джумагулова, Г.К. Аалиев, А.З. Узакбаева, К.М. Исаков // Гигиена, эпидемиология и иммунология. - 2014. - №2. - С.19-21.

8. Омуркулова, Б.И. Неблагополучный очаг по клещевому энцефалиту в Кыргызской Республике [Текст] / Б.И. Омуркулова // Медицина Кыргызстана. - 2014. - №4. - С.69-72.

9. Омуркулова, Б.И. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту в Кыргызской Республике на современном этапе [Текст] / Б.И. Омуркулова // Молодой ученый. - Казань, 2014. - № 21 (80). - С.44-46.

Өмүркулова Бактыгүл Исаевнанын “Кене энцефалитинин клиникалык-иммунологиялык аспектери жана дарылоо-профилактикалык иш-чараларды оптималдаштыруу деген темада 14.01.09 – жугуштуу оорулар адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты илимий даражасына изденүү үчүн жазылган диссертациясынын кыскача

КОРУТУНДУСУ

Негизги сөздөр: кене энцефалити, оору, эпидемиология, клиника, цитокиндер, вируска каршы терапия

Изилдөөнүн объектиси: 2000-2013-жылдардагы жугуштуу оорулар жөнүндө Ф№1 отчетунун статистикалык формалары, РКЖО жаткырылган, кене энцефалити менен ооруган 128 бейтап.

Изилдөөнүн ыкмасы: эпидемиологиялык, клиникалык, серологиялык, иммунологиялык, статистикалык.

Изилдөөнүн максаты. Дартты аныктоонун сапатын жакшыртуу жана дарылоо-профилактикалык иш-чараларды өркүндөтүү үчүн кене энцефалитинин клиникалык-иммунологиялык өзгөчөлүктөрүн аныктоо.

Изилдөөнүн жыйынтыгы: 2000-2013-жылдардын мезгилинде Кыргыз Республикасындагы Кене энцефалити менен ооруп калуунун азыраак деңгээлинин фонунда заманбап эпидемиологиялык тенденциялар аныкталды, оорунун манифесттик формаларынын өнүгүүсү жана кенеден жугуучу КЭ, КГЛ жана ЗН сыяктуу ар башка вирустарга антителолорду бир убакта аныктоодон көз каранды болгон оорунун жүрүшүнүн татаалдыгынын күчөөсү менен кене энцефалитинин клиникалык көрүнүштөрүнүн эволюциясы аныкталды. Кене энцефалити бар болгон учурда просезгенүүчү цитокиндердин дисбалансы ИФН (-α и -γ) продукциясын басмырлоо жана ИЛ (-1 и -6) секрециясынын көбөйүүсү менен бир убакта пайда болот, комплекстүү терапияга (спецификалык иммуноглобулин менен айкалыштыруу менен) клиникалык жана иммунологиялык эффекти камсыздай турган, вируска каршы жана иммун

модулятордук эффекти бар Инозин пранобекс препаратын кошууну талап кылат. Заманбап кене энцефалитинин клиникалык-эпидемиологиялык аспекти оору жугузуп алган адамдардын денгээлин азайтуу үчүн эффективдүү профилактикалык иш-чараларды жүргүзүүнү талап кылат.

Илимий жаңылыгы: алгачкы жолу кене энцефалитинин эпидемиологиясынын, клиникалык көрүнүшүнүн жана оорунун жүрүшүнүн татаалдашуусунун өзгөрүүлөрү аныкталды, КЭ менен ооругандардын КЭ, КГЛ жана ЗН вирустарына күкүрт позитивдүүлүгү боюнча жаңы маалыматтар алынды, просезгенүүчү цитокиндердин тутумундагы аныкталган эффектти оорунун жүрүшүнүн татаалдыгын баалоо, вируска каршы терапияны негиздөө үчүн пайдаланууга болот.

Колдонуу тармагы: изилдөөнүн жыйынтыктарын максаттуу керектөөчү – КР Саламаттыкты сактоо министрлиги.

РЕЗЮМЕ

диссертации Омуркуловой Бактыгуль Исаевны на тему «Клинико-иммунологические аспекты клещевого энцефалита и оптимизация лечебно-профилактических мероприятий», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности инфекционные болезни – 14.01.09

Ключевые слова: клещевой энцефалит, заболеваемость, эпидемиология, клиника, цитокины, противовирусная терапия

Объект исследования: статистические формы отчета Ф.№1 об инфекционной заболеваемости за 2000 по 2013 годы, 128 больных клещевым энцефалитом, госпитализированные в РКИБ.

Методы исследования: эпидемиологический, клинический, серологический, иммунологический, статистический.

Цель исследования. Определить клинико-иммунологические особенности клещевого энцефалита для улучшения качества диагностики и совершенствования лечебно-профилактических мероприятий

Результаты исследования: За период 2000–2013 годы на фоне невысокого уровня заболеваемости КЭ в Кыргызской Республике выявлены современные эпидемиологические тенденции, установлена эволюция клинических проявлений клещевого энцефалита с развитием манифестных форм и нарастанием тяжести течения заболевания, зависящее от одновременного обнаружения антител к различным вирусам клещевых инфекций КЭ, КГЛ и ЗН. Дисбаланс провоспалительных цитокинов при клещевом энцефалите проявляется одновременным угнетением продукции ИФН (- α и - γ) и увеличением секреции ИЛ (-1 и -6), требует включения в комплексную терапию (в сочетании со специфическим иммуноглобулином)

препарата с противовирусным и иммуномодулирующим эффектом Инозина пранобекса, обеспечивающий клинический и иммунокорректирующий эффекты. Клинико-эпидемиологические аспекты современного клещевого энцефалита требуют эффективных профилактических мероприятий для снижения уровня инфицирования населения.

Научная новизна: заключается в том, что впервые установлены изменения эпидемиологии, клинического проявления и тяжести течения клещевого энцефалита, получены новые данные по серопозитивности больных КЭ к вирусам КЭ, КГЛ и ЗН, выявленный дефект в системе провоспалительных цитокинов может быть использован для оценки тяжести течения заболевания и обоснования противовирусной терапии.

Область применения: целевым потребителем результатов исследования является – Министерство здравоохранения КР.

SUMMARY

of the thesis of Omurkulova Baktygul Isaevna on "Clinical and immunological aspects of tick-borne encephalitis and optimization of therapeutic and preventive measures" for a degree of candidate of medical sciences, specialty 14.01.09 - Infectious Diseases.

Keywords: tick-borne encephalitis incidence, epidemiology, clinical features, cytokines, antiviral therapy

Object of research: statistical report forms F.№1 of infectious diseases from 2000 to 2013, 128 patients with tick-borne encephalitis, hospitalized in RKIB.

Methods: Epidemiological, clinical, serological, immunological and statistical.

Purpose of the research. Determine the clinical and immunological characteristics of tick-borne encephalitis to improve the quality of diagnosis and to develop the therapeutic and preventive measures.

Results: During the period of 2000-2013, on the background of the low level of incidence of TBE in the Kyrgyz Republic were revealed modern epidemiological trends, and was set the evolution of clinical manifestations of encephalitis with the development of manifest forms and with the growth of the disease severity, which depend on the simultaneous detection of antibodies to various viruses TBE tick-borne infections, KGL and SA. Imbalance of inflammatory cytokines in tick-borne encephalitis occur with simultaneously inhibition of IFN (- α and - γ) and with the hypersecretion of interleukin (-1 and -6), and requires the inclusion the drug with antiviral and immunomodulatory effects of Inosine pranobex, which provides clinical and immunocorrective effects in complex therapy (in combination with a specific immunoglobulin). Clinical and epidemiological aspects of modern encephalitis