



RABIES

СКАНДАРЯН АНТОН
75ГР. III КУРС
КАФ. МИКРОБИОЛОГИИ
МГМУ ИМ И.М. СЕЧЕНОВА

Проблема бешенства в цифрах

бешенство встречается в **150** странах мира

от бешенства в мире ежегодно погибает **50000** человек

на страны Азии и Африки приходится **95%** всех случаев бешенства

99% случаев заболевания людей связана с домашними собаками

возраст большинства заболевших - **5-14** лет

40 \$ – средняя стоимость постэкспозиционной профилактики (ПЭП) в странах, где ежедневный уровень жизни составляет 2 доллара...



Истори я вопрос а

Бешенство, возможно, является самой древней инфекцией, известной человеку.

2300 г. до н.

Э.

На клинописных табличках Месопотамии сохранился закон, устанавливающий большой штраф для владельца собаки с признаками бешенства, которая кого-то укусила.

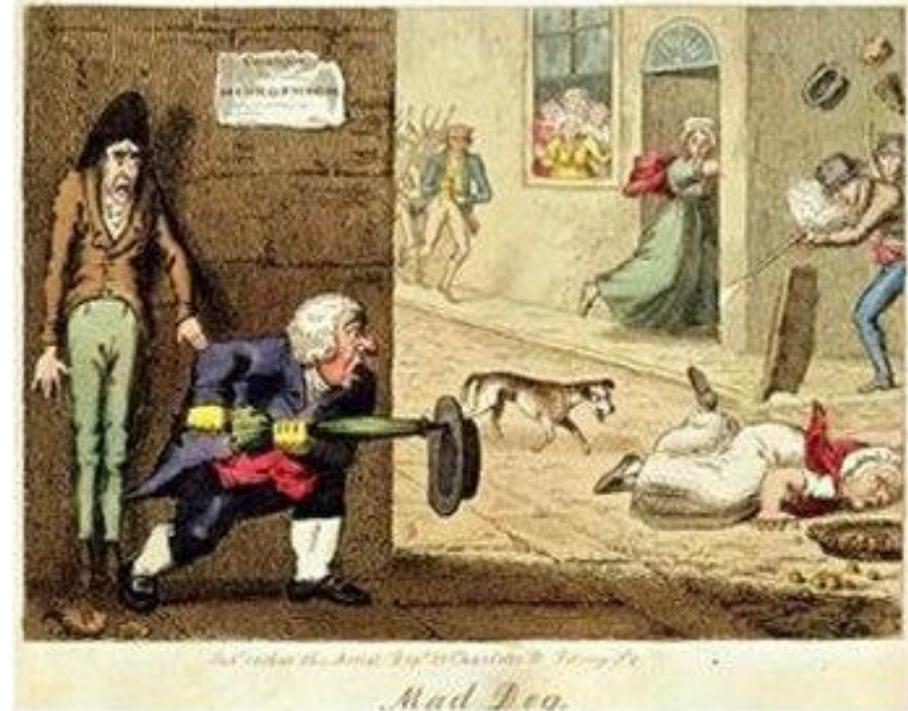


Бешенство в древнем мире

- XI в. до н.э. – упоминания о бешенстве в литературе античного мира
- V в. до н.э. – Демокрит подробно описывает бешенство собак
- IV в. до н.э. – Аристотель считал, что передача болезни происходит через укус
- I в. до н.э. - Авл Корнелий Цельс подробно описывает бешенство у человека и основной симптом – гидрофобию
- II в. н.э. – Гален советовал удалять укушенную конечность или ткани вокруг укуса

Вспышки бешенства в средневековье и распространение болезни по миру

- 1271 – первое сообщение о крупной вспышке бешенства в Германии.
- 1400 – Испания опустошена собачьим бешенством
- 1586 – Фландрия, Австрия, Турция, Венгрия
- 1604 – Бешенство достигло Парижа, вызвав панику
- В 1752–1762 в Британии правительство платит по 2 шиллинга за голову убитого волка или собаки.
- К середине XIX века болезнь встречается во всех регионах планеты, исключая Антарктиду и Австралию.



В один из октябрьских дней 1831 года девятилетний мальчик испуганно выскочил из толпы, осаждавшей дверь кузницы небольшой деревушки в горах восточной Франции. Среди взволнованного шушуканья людей, толпившихся у дверей кузницы, мальчик слышал треск и шипение человеческого мяса, прижигаемого раскаленным железом, и это страшное шипение сопровождалось громкими болезненными стонами. Жертвою был фермер Николь. Он только что побывал в зубах у бешеного волка, который с диким воем и ядовитой пеною у рта пронесся по улицам деревушки. Этот испуганно убегавший мальчик был Луи Пастер, сын кожевника в Арбуа, правнук бывшего крепостного человека графа Адрессье.

Проходили дни и недели, и все восемь жертв бешеного волка умерли в жестоких, потрясающих судорогах водобоязни. Их крики и вопли не переставали звенеть в ушах этого робкого — а по мнению некоторых, даже глуповатого — мальчика, и железом, которым прижигали раны фермера Николая, выжгло глубокий след в его памяти.

— Отец, отчего бешаются волки и собаки? И отчего человек умирает, когда его кусает бешеная собака? — спрашивал Луи.

Его отец, владелец небольшого кожевенного завода, был старый сержант наполеоновской армии. Он видел десятки тысяч человек, погибших от пуль, но не имел ни малейшего представления о том, почему человек умирает от болезни.

— Должно быть, в волка вселяется бес; а если богу угодно, чтобы ты умер, то ты обязательно умрешь, и тебе уж ничто не поможет, — вероятно, ответил ему благочестивый кожевник. И этот ответ мало чем отличался от ответа мудрейшего ученого или самого дорогого доктора того времени. В 1831 году никто еще не знал, почему человек умирает от укуса бешеной собаки, и вообще причина человеческих болезней была покрыта густым мраком тайны и неизвестности.

Поль де Крюи.

«Охотники за микробами»

XIX в. – научный подход

- 1804 г. – немецкий микробиолог **Г. Цинке** доказывает заразность слюны больного бешенством животного
- 1885 г. – Луи **Пастер** и Эмиль Ру разрабатывают и впервые применяют вакцину против бешенства
- 1886 – в Одессе **Н.Ф. Гамалея** открывает первую за пределами Франции пастеровскую станцию
- 1887 г. **Виктор Бабеш**, а в 1903 г. - **Адельчи Негри** обнаруживают особые включения в цитоплазме клеток Пуркинье мозжечка и других клетках нервной ткани.
- 1903 – Поль **Реминже** доказывает вирусную природу бешенства
- 1925 – **Джозеф Пиван** описывает природный очаг циркуляции вируса среди летучих мышей

© Institut Pasteur



Пастер и смоленский волк

В 1886 году в городке Белый Смоленской губернии бешеный волк покусал 20 человек, но лекарства от бешенства в России не существовало.

Пастеру была послана телеграмма с вопросом, можно ли прислать к нему на лечение укушенных волком. Пастер просил немедленно отправить укушенных в Париж. На это были собраны деньги и 19 человек, в основном крестьяне, прибыли в Париж, где Пастер вакцинировал их от бешенства.

Трех человек спасти не удалось, остальные же благополучно перенесли вакцинацию и не заболели бешенством.

История с лечением русских крестьян имела большой резонанс во французской и российской прессе.

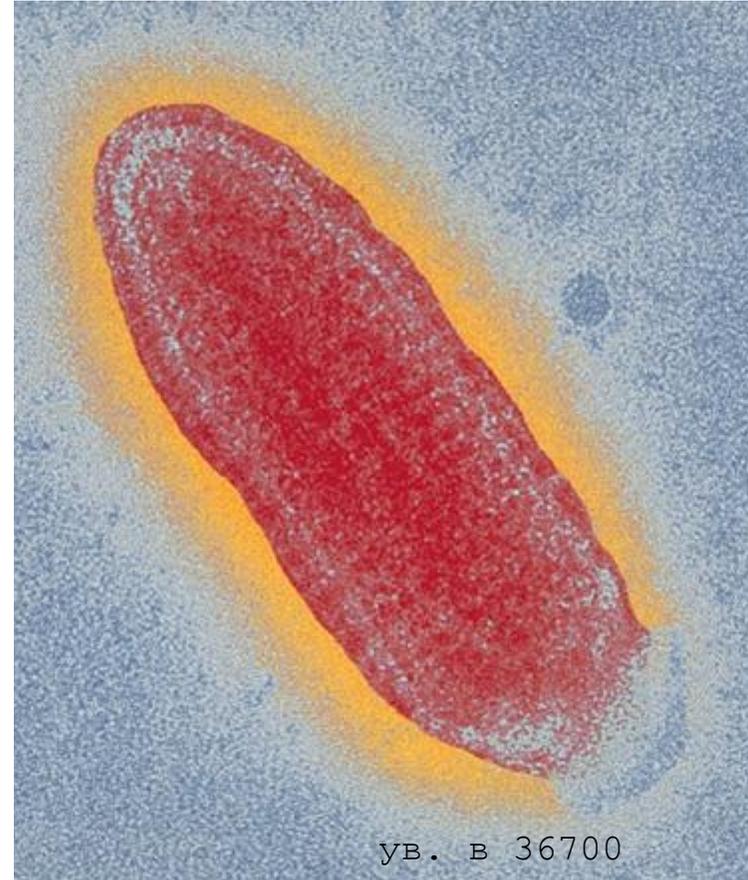




Что мы знаем сегодня о
бешенстве

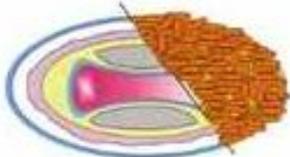
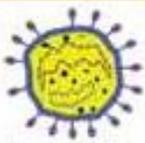
Бешенство, Rabies, Lyssa, Hydrophobia

- природно-очаговый и антропоургический **зооноз**
- **летальное** острое нейроинфекционное заболевание, вызываемое вирусом бешенства
- **контактный** механизм передачи через слюну, возможны также аэрозольный и другие пути передачи вируса
- входные ворота – **поврежденные кожные покровы** и слизистая
- возбудитель – **нейротропный оболочечный вирус**, имеющий форму пули размерами 180 x 60 нм
- **природные источники**: лисы, скунсы, енотовидные собаки, волки, летучие мыши, грызуны
- **жертвы**: домашние и сельскохозяйственные животные, человек



ув. в 36700
раз

Таксономия

ВИРУСЫ С ОБОЛОЧКОЙ	ВИРУСЫ БЕЗ ОБОЛОЧКИ
ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ	ДНК - ДВУНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ
 Herpesviridae	 Adenoviridae
 Hepadnaviridae	 Polyomaviridae
 Poxviridae	 Papillomaviridae
РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ	ДНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ
 Coronaviridae	 Parvoviridae
 Paramyxoviridae	 Circinoviridae
 Bunyaviridae	
 Arenaviridae	
 Orthomyxoviridae	 Reoviridae
 Retroviridae	РНК - ОДНОНИТЕВЫЕ ВИРУСЫ
 Rhabdoviridae	 Picornaviridae
 Togaviridae	 Caliciviridae
 Flaviviridae	
 Filoviridae	

вирус

бешенства

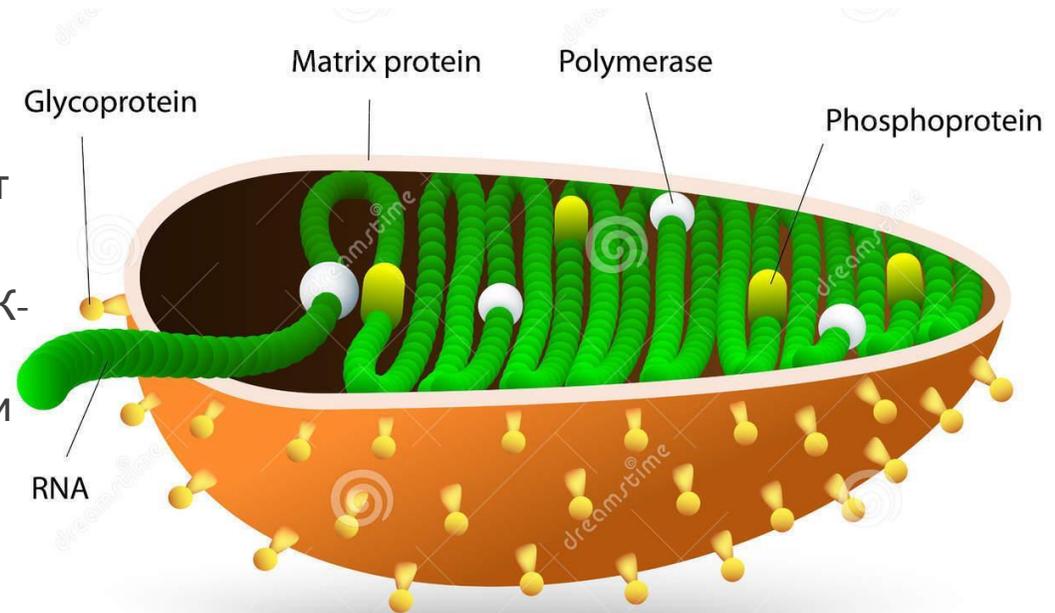
сем RABDOVIRIDAE

род LYSSAVIRUS

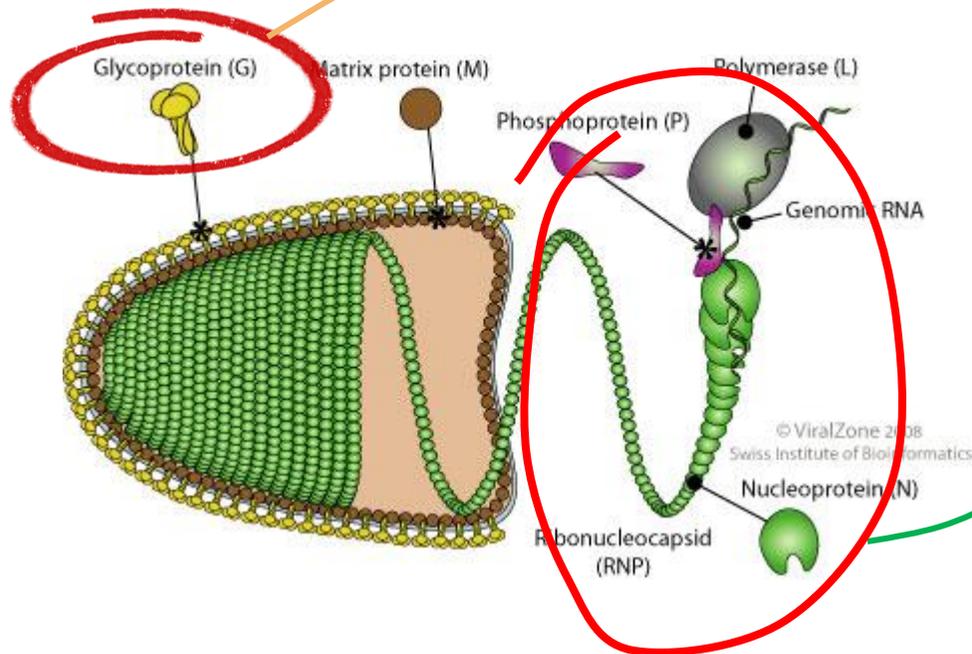
вид *Neurorhynchus rabid*

Морфология вируса

- пулевидная форма, диаметр до 80 нм
- сердцевина
 - Рибонуклеопротеид
 - ss(-)РНК
 - N-белок (Nucleoprotein), как чехол, укрывает РНК
 - Р-белок (Phosphoprotein)
 - L-белок (Large protein) – РНК-зависимая РНК-полимераза
 - Матриксный М-белок - участвует в регуляции транскрипции геномной РНК, ингибирует транскрипцию клеточной ДНК
- внешняя липидная оболочка
- поверхностные шипы (пепломеры) – гликопротеин (G)
 - адсорбция и внедрение вируса в клетку
 - антигенные и иммуногенные свойства
 - нейроинвазивность
 - нейровирулентность



Антигенная характеристика вируса



- Гликопротеин – отвечает за адсорбцию и проникновение в клетку. Выявляется в РИ
- Антигенность
- Иммуногенность
- Нейроинвазивность
- Нейровирулентность

- Рибонуклеопротеид (РНП) – группоспецифический антиген
- Выявляется в РСК

Репродукция вируса

происходит в цитоплазме и сопровождается образованием телец Бабеша-Негри

адсорбция

- не зависит от температуры
- опосредована взаимодействием G-белка вириона и рецепторов клетки

пенетрация

- эндоцитоз
- сплавление липопротеидной оболочки с ЦПМ клетки

депротеинизация

- pH-зависимый лизис оболочки
- выход нуклеокапсида в цитоплазму

репликация

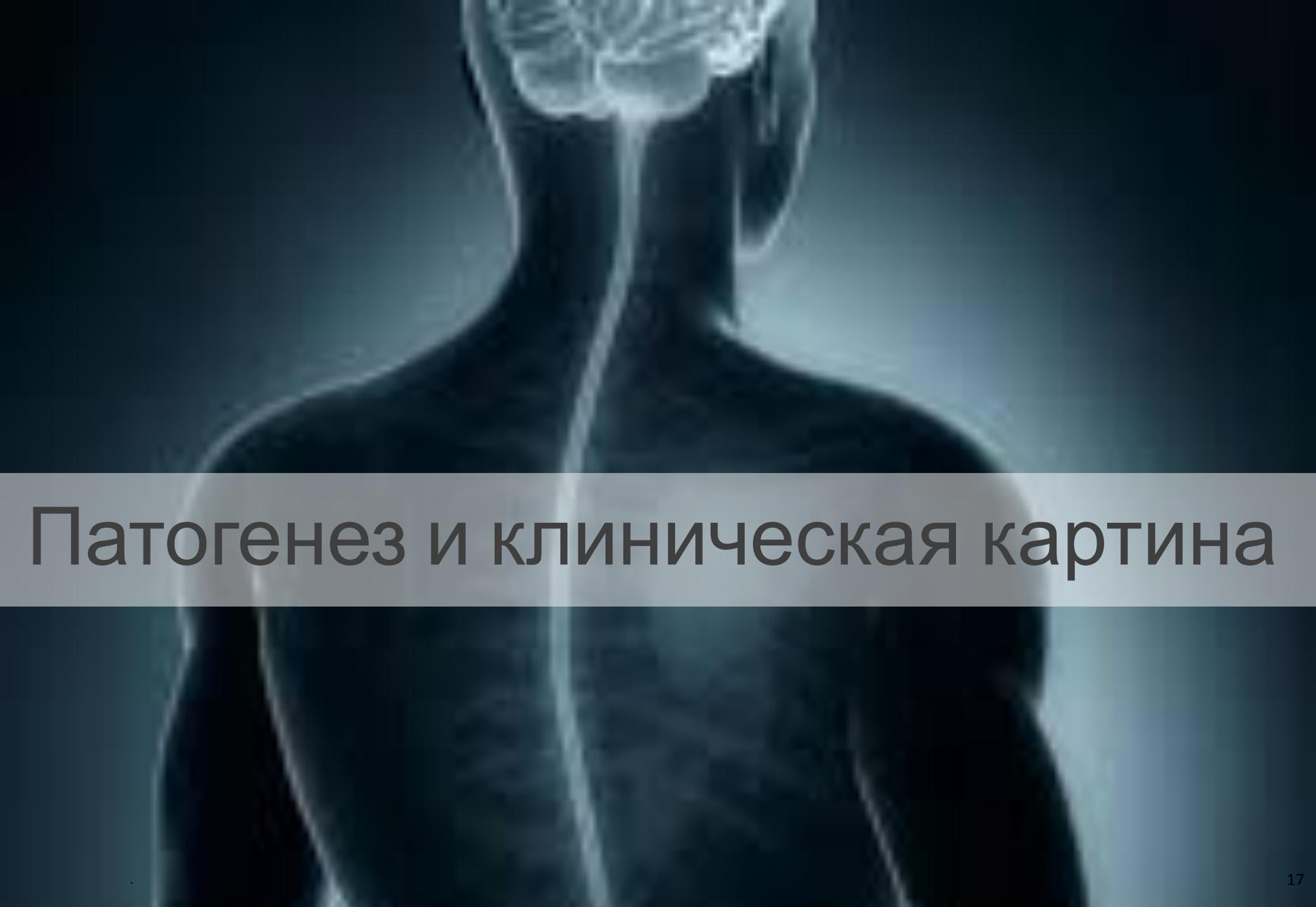
- синтез мРНК, комплементарной исходной ss(-)РНК
- трансляция – синтез белков вириона N>P>M>G>L
- редупликация РНК

сборка и выход

- упаковка РНК, ассоциация с белками N и P
- сборка вирионов
- экзоцитоз

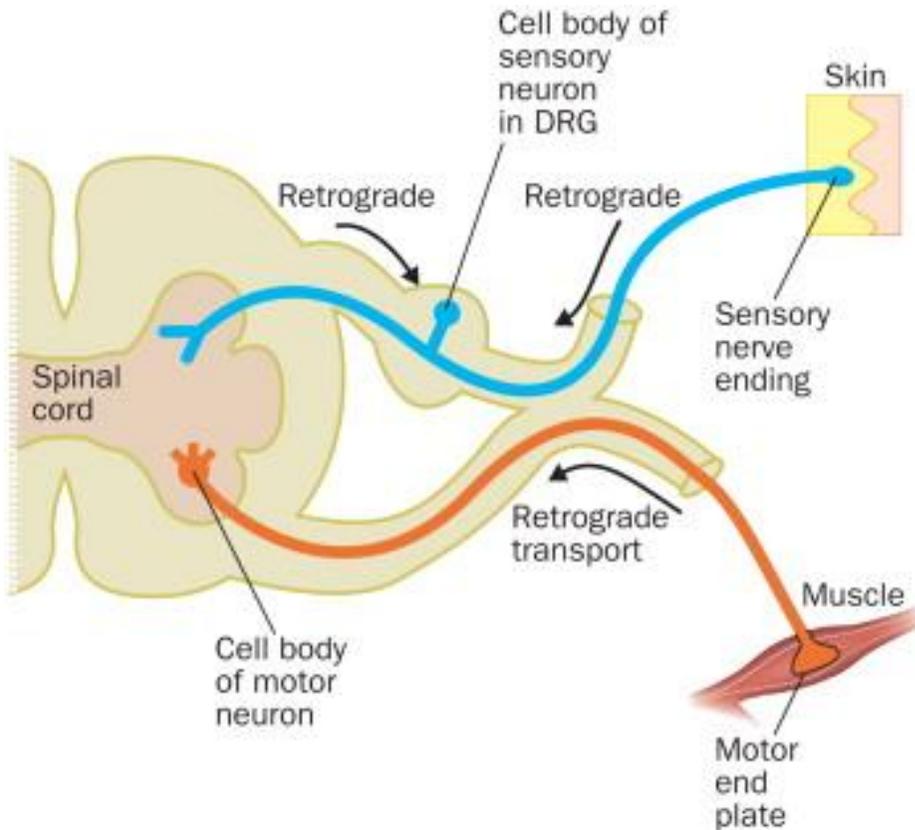
Резистентность вируса

- Вирус бешенства сравнительно лабилен и разрушается под действием различных факторов
 - кислоты и щелочи
 - нагревание (56°C – 15 мин, кипячение – 2 мин)
 - ультрафиолетовое облучение
 - этанол, ацетон, бензин
 - дезинфицирующие и поверхностно-активные средства
 - высушивание
- **устойчив к низким температурам (до -70°C!)**



Патогенез и клиническая картина

Инфицирование и миграция вируса



инфицированная слюна в ране или на слизистой

проникновение вируса в миоциты; в миоцитах возможна репликация

проникновение в нервные волокна через нервно-мышечный синапс и сухожильные рецепторы Гольджи

ретроградный транспорт по аксону, сопровождаемый демиелинизацией, и проникновение в нейрон спинного мозга

транссинаптическая трансмиссия в ЦНС и массивная репликация вируса

центрофугальное распространения вируса по соматическим и вегетативным нервам в ткани органов: скелетные мышцы, сердце, слюнные железы, надпочечники, почки, сетчатка глаза, роговица, поджелудочная железа, волосяные фолликулы

Патогенез

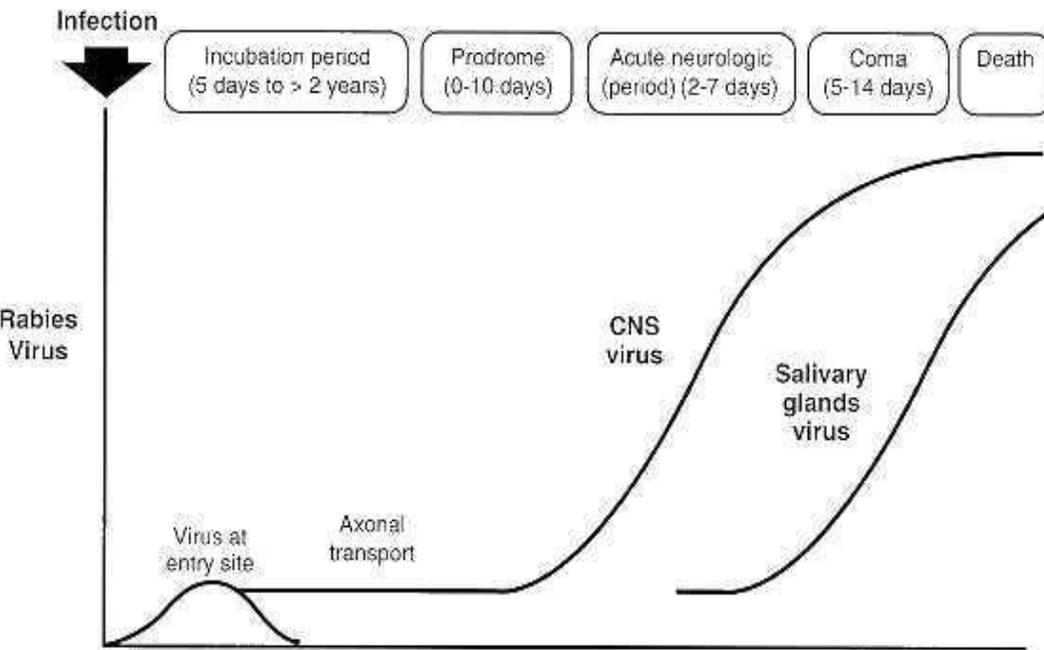
Инфицирование и миграция

- демиелинизация волокон по ходу движения вируса, сопровождающаяся парестезиями

Размножение вируса

- раздражение клеток важнейших отделов ЦНС
 - повышенная возбудимость, судороги, галлюцинации
- дегенерация нервных клеток, приводящая к параличам
- воспалительно-дегенеративные изменения нервных центров гипоталамуса и продолговатого мозга
 - повышение температуры тела, усиленное отделение слюны и пота, полиурия, глюкозурия
- смерть в результате паралича дыхательных мышц

Формы и стадии развития болезни



формы болезни

- 80% - **типичная** (буйная)
- 20% - **атипичная** (чаще при заражении от летучих мышей)
 - паралитическая
 - бульбарная
 - менингоэнцефалитическая
 - мозжечковая

периоды болезни

- инкубационный: от 5 дней до 2 лет и более;
- продромальный: 0-10 дней;
- период возбуждения: 2-7 дней;
- период параличей и кома: 5-14 дней.

Развернутая клиническая картина

бессонница, подавленное настроение, раздражительность, чувство страха, тоски, повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям, гиперестезия кожи, чувство нехватки воздуха.

«пароксизмы бешенства»: судороги мышц глотки, гортани, диафрагмы, нарушение дыхания и глотания, спутанность сознания, галлюцинации, бред, психомоторное возбуждение, гиперсаливация, рвота.

гидрофобия, аэрофобия, фотофобия

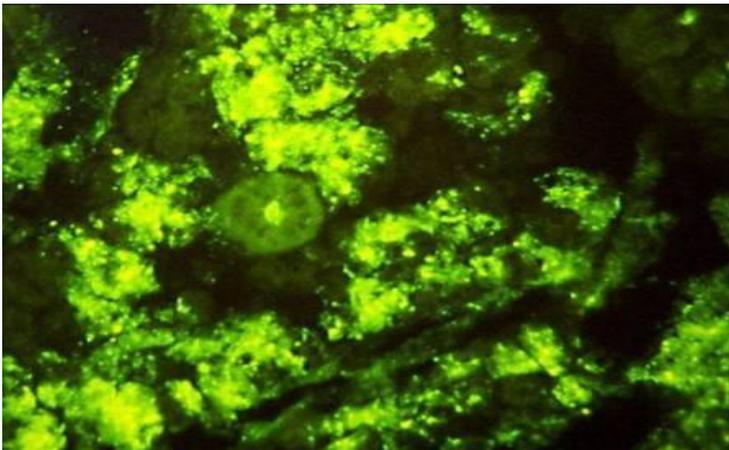
На высоте развития приступа возможна остановка дыхания.

видео: клиническая картина бешенства (3 мин)



Лабораторная диагностика

- определение вирусных антигенов в мазках-отпечатках роговицы, биоптатах кожи, головном мозге иммунофлуоресцентным методом;
- выявление вирусной РНК с помощью обратной ПЦР;
- гистологическое или электронно-микроскопическое исследование ткани мозга для поиска телец Бабеша- Негри;
- выделение возбудителя из биологических жидкостей (слюны, изредка - СМЖ) и тканей (головной мозг) и заражения мышей в мозг
- серологические методы: ИФА, РСК, РН, РНГА



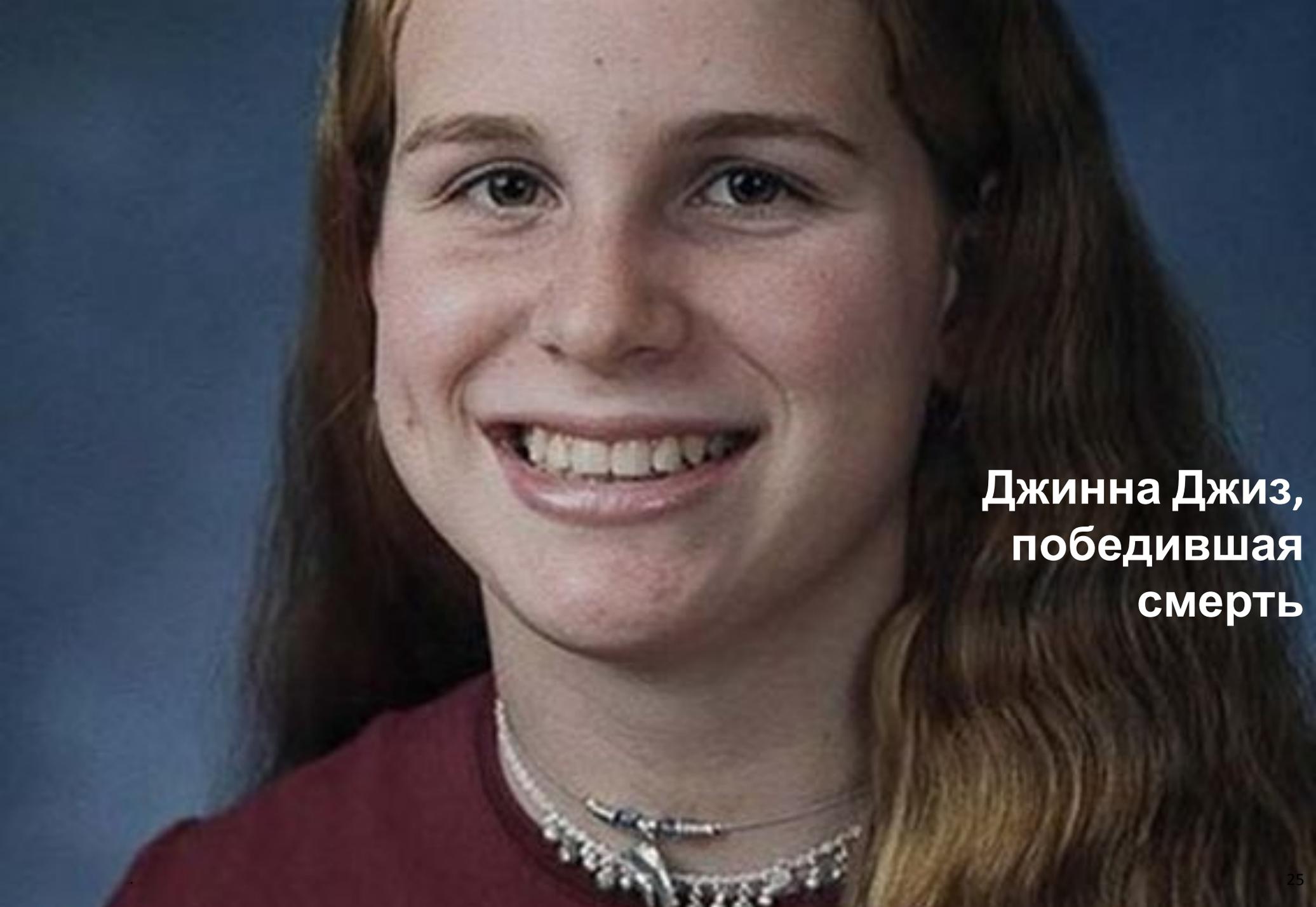
Иммунофлуоресцентный метод

препарат подчелюстной железы,
обработанный флюоресцентными
антителами

Лечение и профилактика
Эффективного лечения нет

Однако...



A close-up portrait of a young woman with long, wavy brown hair, smiling warmly. She is wearing a maroon top and a silver necklace with a large, ornate pendant. The background is a solid blue color.

**Джинна Джиз,
победившая
смерть**

4 Сентября 2004 года,, 15-летняя **Джинна Джиз** (Jeanna Giese) из штата Висконсин, была укушена летучей мышью в указательный палец.

Спустя месяц после укуса начались первые проявления болезни, которая неделю спустя развилась в клинику начинающегося бешенства

Врачи решились на отчаянный шаг – применить экспериментальную методику. Девочку погрузили в медикаментозную кому и началось сражение за жизнь больной: мониторинг и поддержание всех функций организма в условиях реанимации на аппарате ИВЛ, введение рибавирина и амантадина, борьба с гемолизом (побочный эффект рибавирина), ацидозом и сильной лихорадкой...

на **8-й** день зафиксировано появление иммунного ответа – повышение антител в спинномозговой жидкости. С этого дня болезнь стала медленно отступать.

на **76-й** день после госпитализации больная выписывается после курса реабилитации, став первым человеком, излечившимся от бешенства.



Тактика лечения, предпринятая в случае Джинны Джиз, получила название Милуоксского протокола.

В дальнейшем, с 2005 по 2011 гг было вылечено 5 из 36 человек, к которым применяли схожую методику

Dr. Rodney Willoughby – лечащий врач Джинны Джиз

Пре- и постэкспозиционная профилактика



Пре- и Постэкспозиционная профилактика бешенства на сегодняшний день – это наиболее эффективный метод предупреждения развития болезни.

- обработка укушенной раны
- введение антирабической вакцины в сочетании с антирабическим иммуноглобулином.
- после завершения вакцинации нужно определить титр нейтрализующих антител.

Постэкспозиционная профилактика для ранее вакцинированных против бешенства

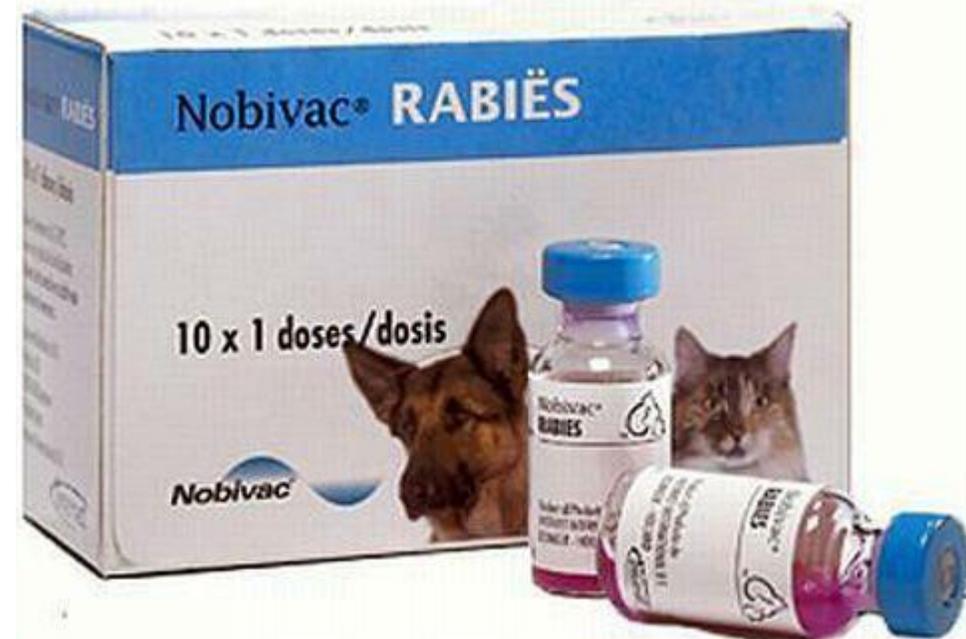
- в/м в день укуса и на 3-й сутки;
- антирабический иммуноглобулин при этом не нужен.

Большое значение придается первичной обработке раны и одновременной профилактике столбняка

Вакцинация животных

Для иммунизации собак и кошек разработана антирабическая культуральная концентрированная очищенная инактивированная сухая вакцина, изготовленная из штамма Внуково-32, выращенного в культуре клеток почек сирийского хомяка и инактивированного ультрафиолетовыми лучами

рекомбинантные вакцины применяют во многих странах мира как экологически наиболее безопасные для борьбы с бешенством диких плотоядных.



ВОЗ. Основная мера профилактики бешенства – вакцинация собак

Если мальчика, играющего на улицах Мумбаи, укусит собака, он, вероятно, никому об этом не скажет из-за опасения быть наказанным за то, что играл с собаками. Это становится особой проблемой в случае, если собака больна бешенством. К тому времени, когда у мальчика начнут появляться признаки болезни, будет уже слишком поздно для того, чтобы спасти его жизнь. Симптомы могут появиться в любое время через 2-8 недель после укуса. Менее чем через неделю жертва обычно умирает в тяжелых мучениях.



28 сентября – Всемирный день борьбы с бешенством



Дата Date Datum	Вакцина Vaccine used Verwendete Vakzine	№ партии Batch No Cpг. №	Информация о вакцинации Information on vaccination Information über die Impfung
25.06 2011	EUR Eurican/Эурикан LR L386568 1406-2012		000 77-01-089 "Веста"
3.06 2012	R Eurican/Эурикан LR L384268 1511-2013		000 77-01-089 "Веста"
12.09 2013	Nobivac Rabies Серия №: A179AD2 Годен до: 06-2016 Москва, ул. Буженинова, д. 2 Тел. (495) 963 022 344 345 77000192344345		000 77-01-089 "Веста"
08.06 2014	R Eurican/Эурикан LR Серия/Batch: L389828 1511-2014		000 77-01-089 "Веста"
31.05 2015	R Eurican/Эурикан LR Серия/Batch: L418603 0210-2016		000 77-01-089 "Веста"

Я

вакцинирую
своих
собак
ежегодно

ИСТОЧНИКИ

<http://www.edudic.ru/ves/3455/>

<http://elementy.ru/lib/431860>

<http://www.infectology.ru/nosology/infectious/viral/rabies.aspx>

[ВИКИПЕДИЯ](#)

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/ru/>

<http://compulenta.computerra.ru/chelovek/history/10008030/>

<http://www.booksite.ru/localtxt/adv/ice/tho/use/nd/21.htm>

<http://www.medium.com/Russian/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Paul_Remlinger

http://cronodon.com/BioTech/Virus_Tech.html

<http://www.knowledge.su/b/beshenstvo>

<http://www.activestudy.info/semeystvo-rabdovirusov/>

[Rabies and other lyssavirus diseases. The Lancet. Volume 363, No. 9413](#)

<http://www.ursn-nnov.ru/ru/branch/vetnadzor/164/201/>

<http://www.chw.org/physician-directory/w/willoughby-rodney-e/>

https://en.wikipedia.org/wiki/Milwaukee_protocol