

БЕШЕНСТВО

HYDROPHOBIA, LYSSA, RABIES, СКАЗ

Острая вирусная болезнь теплокровных и человека, передающаяся при укусах или ослюнениях больными бешенством животными с последующим развитием смертельного энцефалита.

Ежегодно от бешества в мире погибает до

5000 человек

Историческая справка:

322 г. до н.э. – Аристотель **связал** заболевание людей с **укусами животными** больными бешенством

1 век н.э. – К. Цельс **назвал** болезнь **«водобоязнь»**

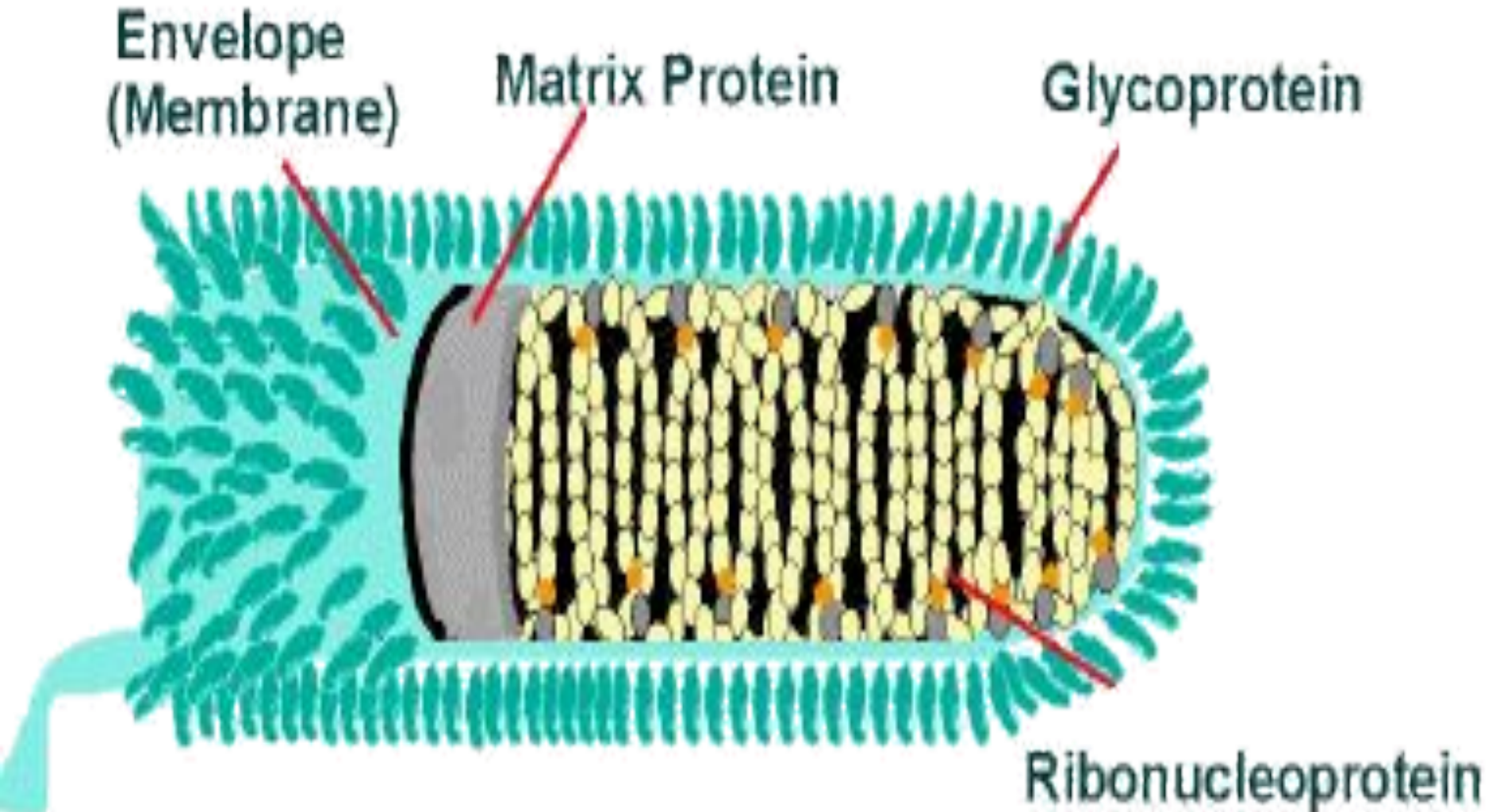
1804 г. – Zinse **заразил** слюной бешеной собаки здоровую собаку, доказав важнейшую роль слюны больного животного в передаче бешенства

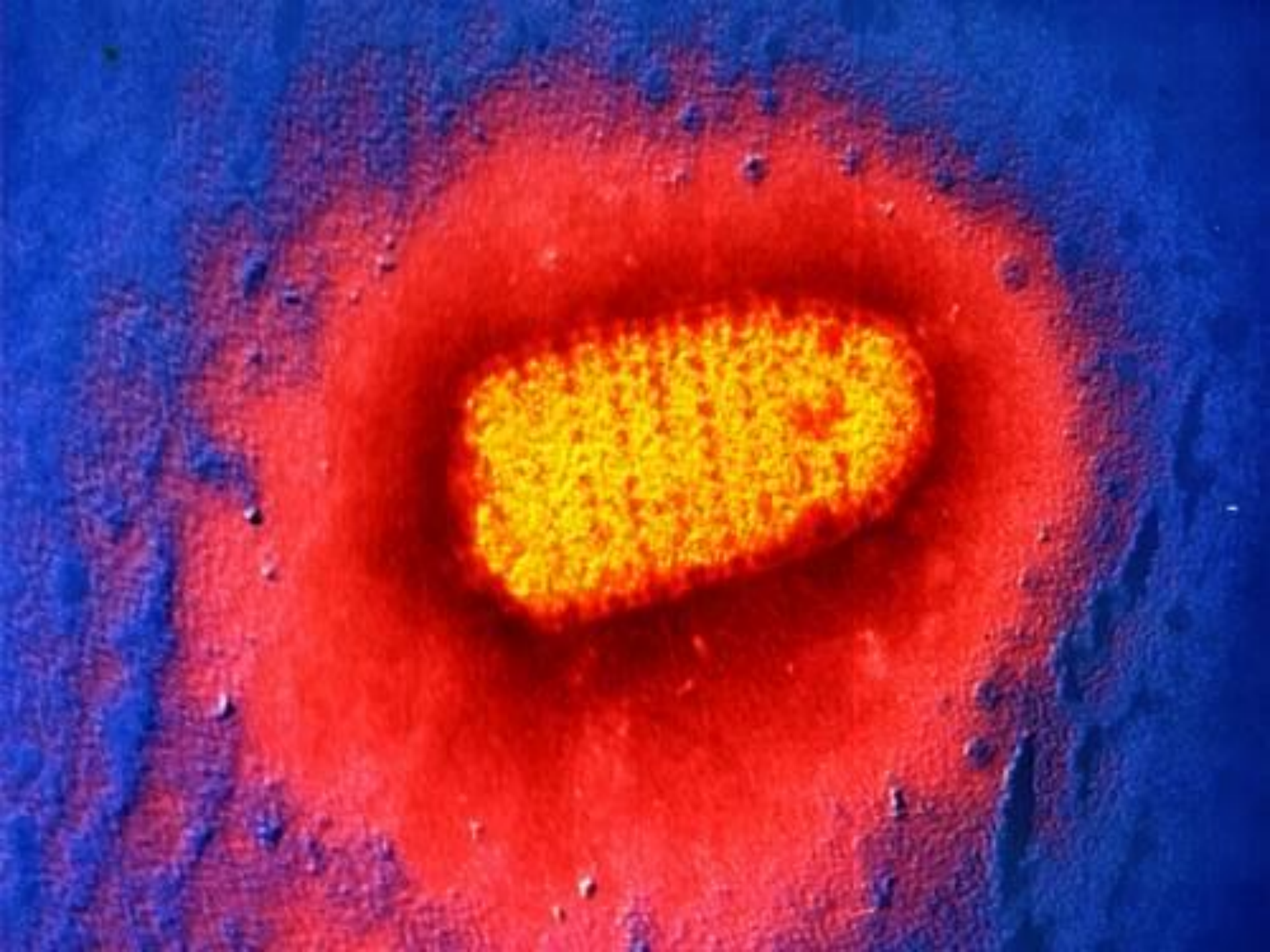
Л. Пастер – **создал антирабическую вакцину**

1892 г. В. Бабеш и А. Негри (1903 г) – обнаружили при бешенстве **включения** в пораженных нервных клетках

П. Ремленже – **доказал** вирусную природу бешенства, используя бактериальные фильтры

ЭТИОЛОГИЯ : F. Rhabdoviridae (пулеобразные) род Lyssavirus, размером от 80 до 180 нм. РНК (-). По форме напоминает пулю. Покрит двуслойной **ЛИПИДНОЙ** оболочкой, на поверхности которой находится глико-протеин (G) и белки M1 и M2.





Во внешней среде неустойчив:

- при пастеризации погибает через 5 – 10 минут
- при кипячении погибают мгновенно
- чувствителен к дезинфектантам и жирорастворителям

Существует только один антигенный вариант, представленный 4 серотипами (CVS – 24, Logos bat, Mokola, Duvenhage)

Различают:

«дикий» вирус:

- высокопатогенный для человека и животных
- образует в клетках включения **Бабеша-Негри**
- выделяется со слюной животных и человека
- поражает периферические нервы
- при внутрицеребральном заражении кроликов приводит к их гибели через 12 – 28 дней

«фиксированный» вирус:

- получен Л. Пастером путем многочисленных пассажей на лабораторных животных
- не вызывает гибель кроликов при заражении
- не образует **телец Бабеша-Негри**
- не выделяется со слюной
- не поражает периферические нервы
- при внутрицеребральном заражении мышей вызывает их гибель через 7 дней (**фиксированная инкубация**)

Гемагглютинины против оболочечных гликопротеинов **формируют** иммунитет против бешенства, но только в присутствии вириона.

Комплементсвязывающие антитела против нуклеокап-сида – **не оказывают протективного действия**

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ:

К бешенству чувствительны все млекопитающие, поэтому оно распространено повсеместно кроме:

Австралии и Антарктиды.

В Англии, Исландии, Кипре, Японии, Новой Зеландии, Норвегии, Швеции, Финляндии, Испании, Португалии и на Гавайях – **практически не встречается** из-за строгого карантина при ввозе животных !

При бешенстве выделяют 2 типа эпизоотий:

Дикое бешенство – основной резервуар – дикие животные семейств: собачьих, кошачьих, куньих, рукокрылых, виверровых.

Городское бешенство – основной резервуар:

- собаки (60% -90%),
- кошки (10%),
- КРС и лошади – очень редко !!

Механизм передачи – контактный (аэрогенный- редко)

Факторы передачи: - **слюна** животных при укусе или ослюнении (через микротравмы)

- **пыль или слюна** в пещерах с летучими мышами

В отдельных регионах мира в качестве основного резервуара бешенства преобладают:

скунсы > (США),

волки > (Иран),

лисы > (Европа и Северная Америка),

летучие мыши – вампиры > (Карибы, Африка, Южная Америка)

Вирус выделяется со слюной животного за несколько дней до заболевания и сохраняется в ней до гибели !

Риск заражения при одном укусе для человека при этом составляет 30 - 40% , уменьшаясь до 10% при нахождении вируса только в ЦНС животного.

Brain inflammation



**Virus transmitted by
infected saliva
through bite
or wound**





В среднем риск заражения при одном укусе составляет 15%, но он зависит от локализации укуса:

- при укусах головы (90%),**
- кистей рук (63%) ,**
- проксимальных отделов рук и ног (23%) **Человек эпидемиологической опасности не представляет!****

**Бешенство чаще встречается в в весенне-летние
месяцы**

- 70% заболевших - из артропургических очагов**
- мужчины составляют 75% из числа заболевших**
- 60% заболевших при укусах за медицинской
помощью не обращались**
- 50% заболевших в возрасте от 20 до 59 лет**

ПАТОГЕНЕЗ

1. Вирус проникает через поврежденную кожу или слизистые и начинает размножаться в **мышечной** и **соединительной** ткани в течение многих недель или месяцев (**поэтому такая длительная инкубация**)
2. Антитела, интерфероны и другие факторы защиты организма человека губительно действует на вирусопотомков, покидающих клетки и только при несостоятельности этой защиты вирусы смогут проникнуть в нервные окончания

3. Проникшие в нервные стволы вирусы продвигаются центростремительно со скоростью **3 мм/час**, легко преодолевают синаптические соединения - с этого момента заболевание и гибель инфицированного неизбежны
4. Вирусы мигрируют в базальные ганглии и ЦНС, откуда по центробежным нейронам попадают в различные ткани: **слюнные железы, роговицу глаз, фолликулы волос головы**. Иногда он способен проникать в слюнные железы через базальные ганглии, минуя ЦНС
5. Гибель больных происходит из-за бульбарных расстройств. Описано всего 3 случая выздоровления от бешенства !!

- 3. Проникшие в нервные стволы вирусы продвигаются центробежно со скоростью **3 мм/час**, легко преодолевают синаптические соединения - с этого момента заболевание и гибель инфицированного неизбежны**
- 4. Вирусы мигрируют в базальные ганглии и ЦНС, откуда по центробежным нейронам попадают в различные ткани: слюнные железы, роговицу глаз, фолликулы волос головы. Иногда он способен проникать в слюнные железы через базальные ганглии, минуя ЦНС**
- 5. Гибель больных происходит из-за бульбарных расстройств. Описано всего 3 случая выздоровления от бешенства !!**

Balows A, Hausler V, Tenenbaum FC, editors. *Textbook of infectious diseases*. Philadelphia: JB Lippincott, 1991, Mosby.

Blacklow NK. Rabies. *Med* 325:252-254, 1991.

Christensen ML. Rabies virus. *Ann NY Acad Sci* 1980; 354:1-10.

Feigin RD, Chirbaev M, editors. *Textbook of infectious diseases*. New York: McGraw-Hill, 1988.

Fields BN, Knipe DM, Howley P, editors. *Fields virology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1996.

Joklik WK. *Rabies: the biology and epidemiology of a zoonotic disease*. London: Chapman and Hall, 1996.

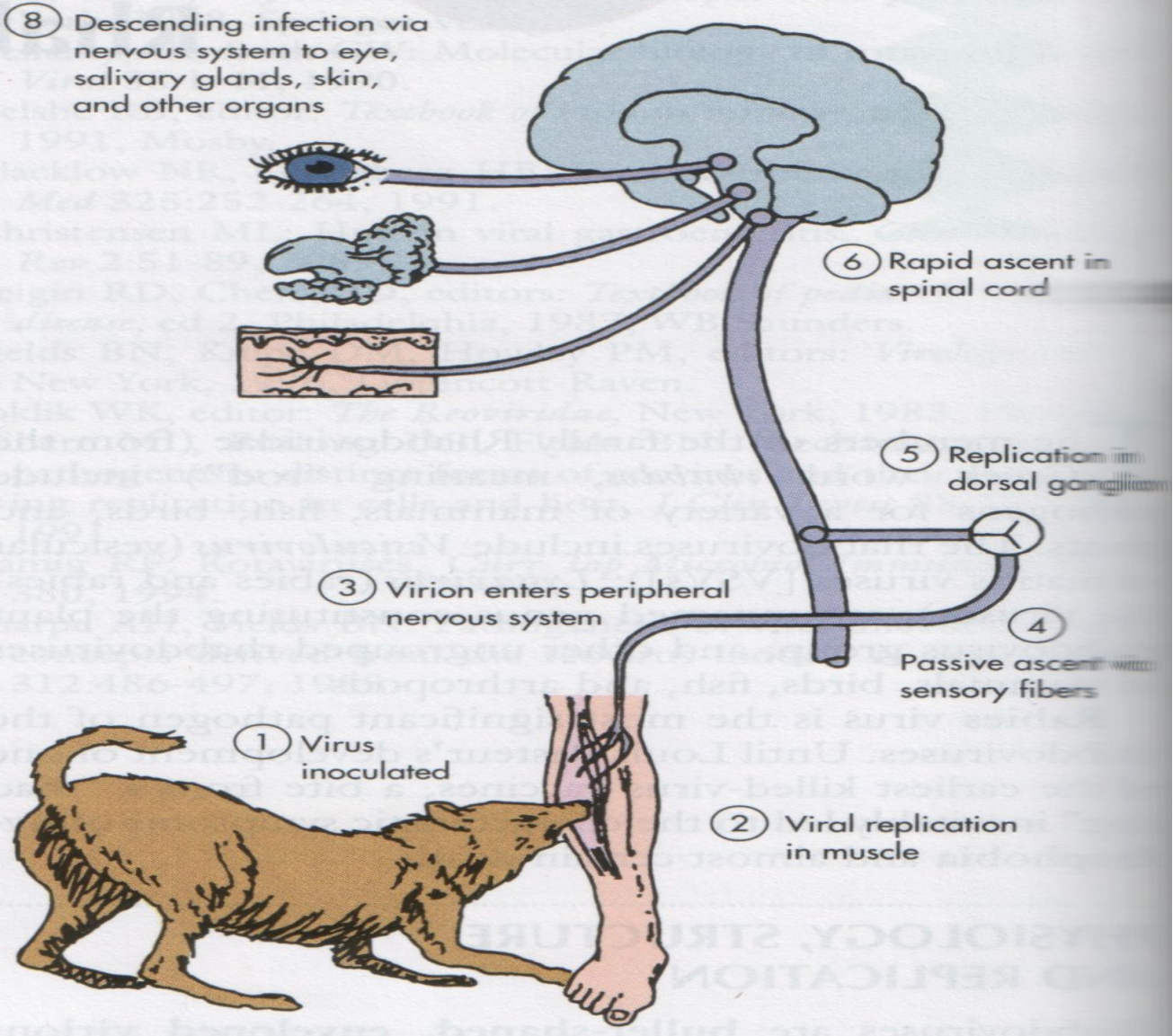


FIGURE 58-2 Pathogenesis of rabies virus infection. Numbered steps describe the sequence of events. (Redrawn from Belshe RB, editor: *Textbook of human virology*, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.)

Cycle of Infection and Replication

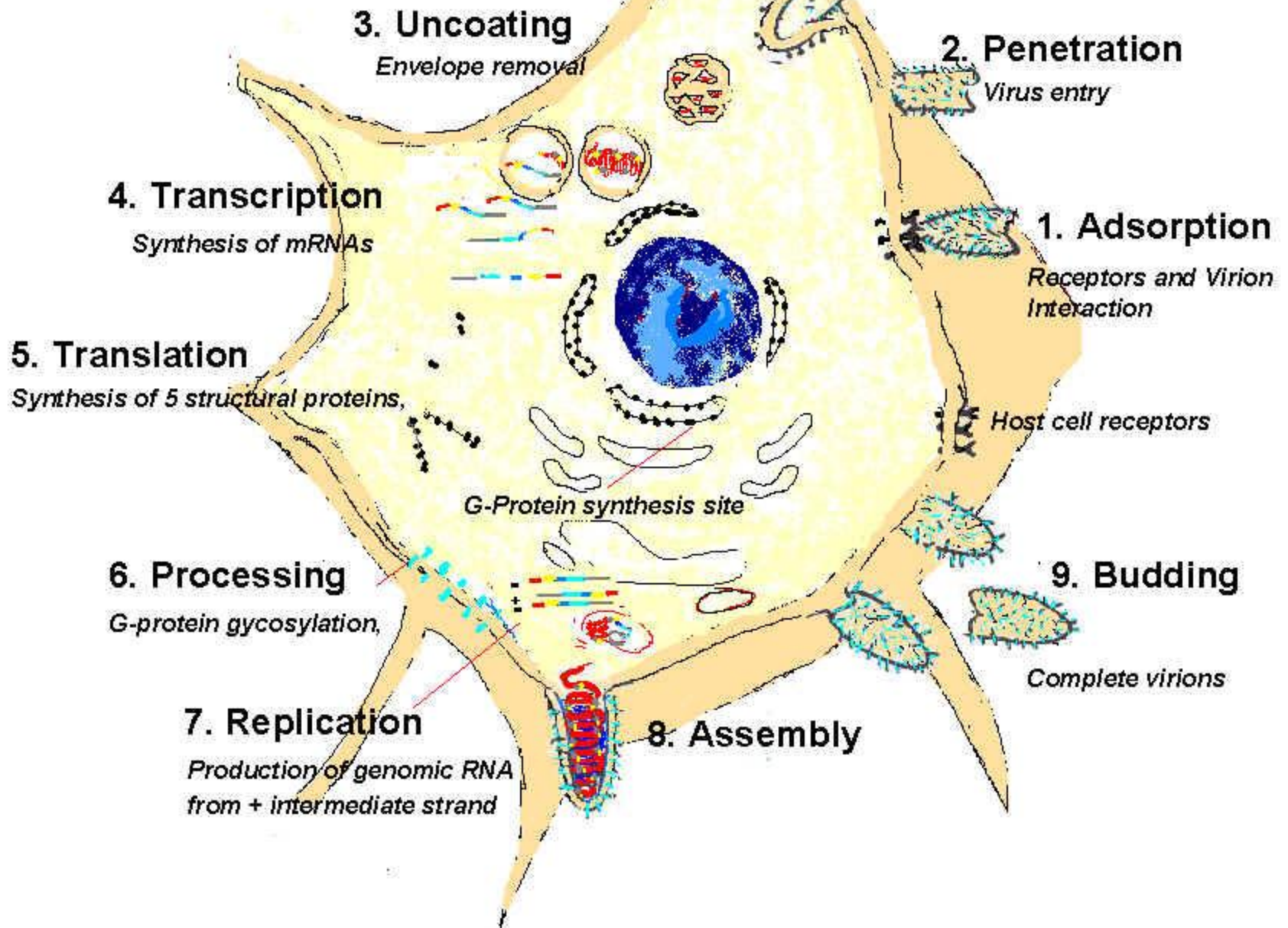


Figure 1. The infectious path of rabies virus

4. The virus incubates in raccoon's body for approximately 3-12 weeks. The raccoon has no signs of illness during this time.

5. When it reaches the brain, the virus multiplies rapidly, passes to the salivary glands, and the raccoon begins to show signs disease.

6. The infected animal usually dies within 7 days of becoming sick.



3. Rabies virus spreads through the nerves to the spinal cord and brain.

2. Rabies virus enters the raccoon through infected saliva.

1. Raccoon is bitten by a rabid animal.

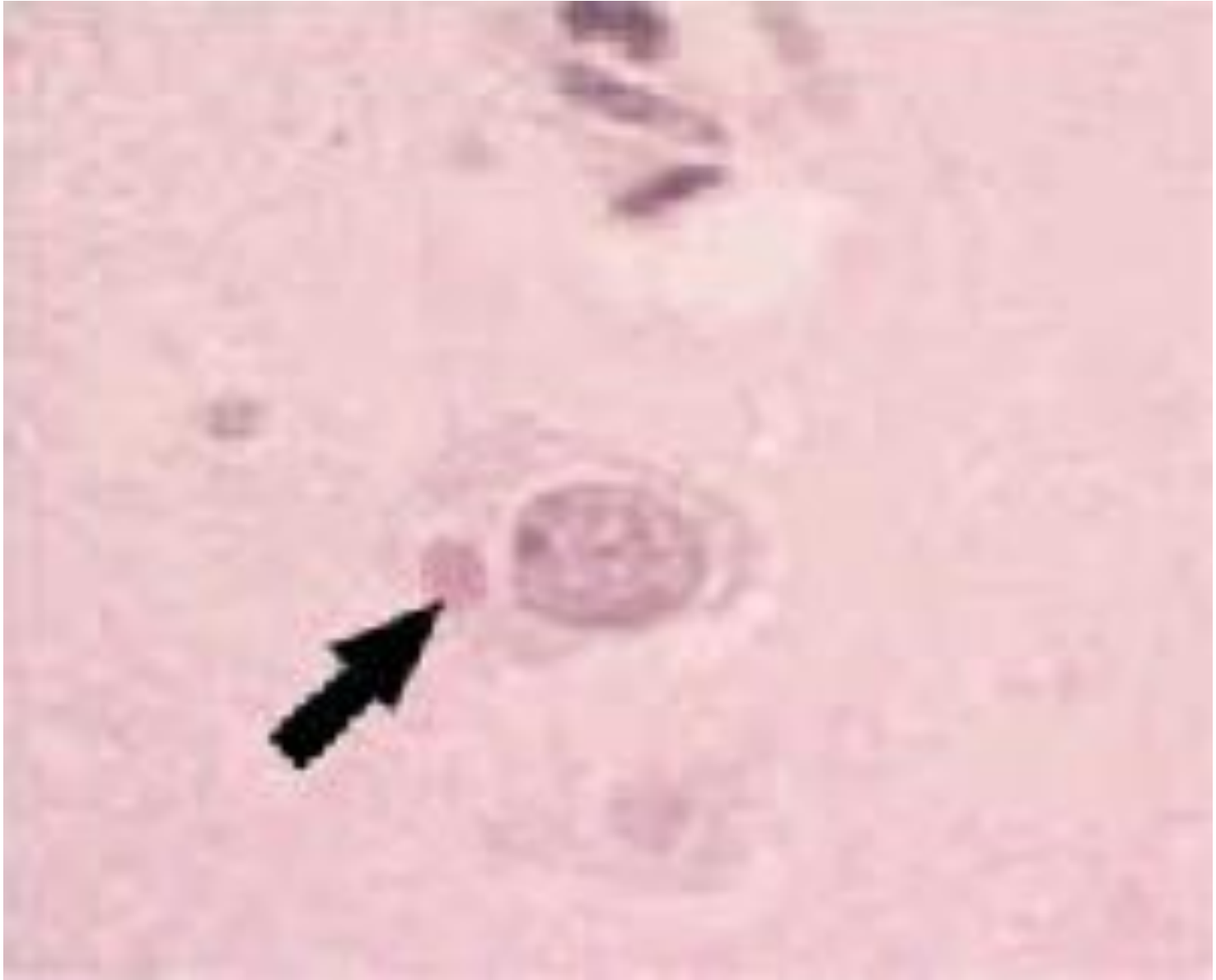
ПАТОМОРФОЛОГИЯ

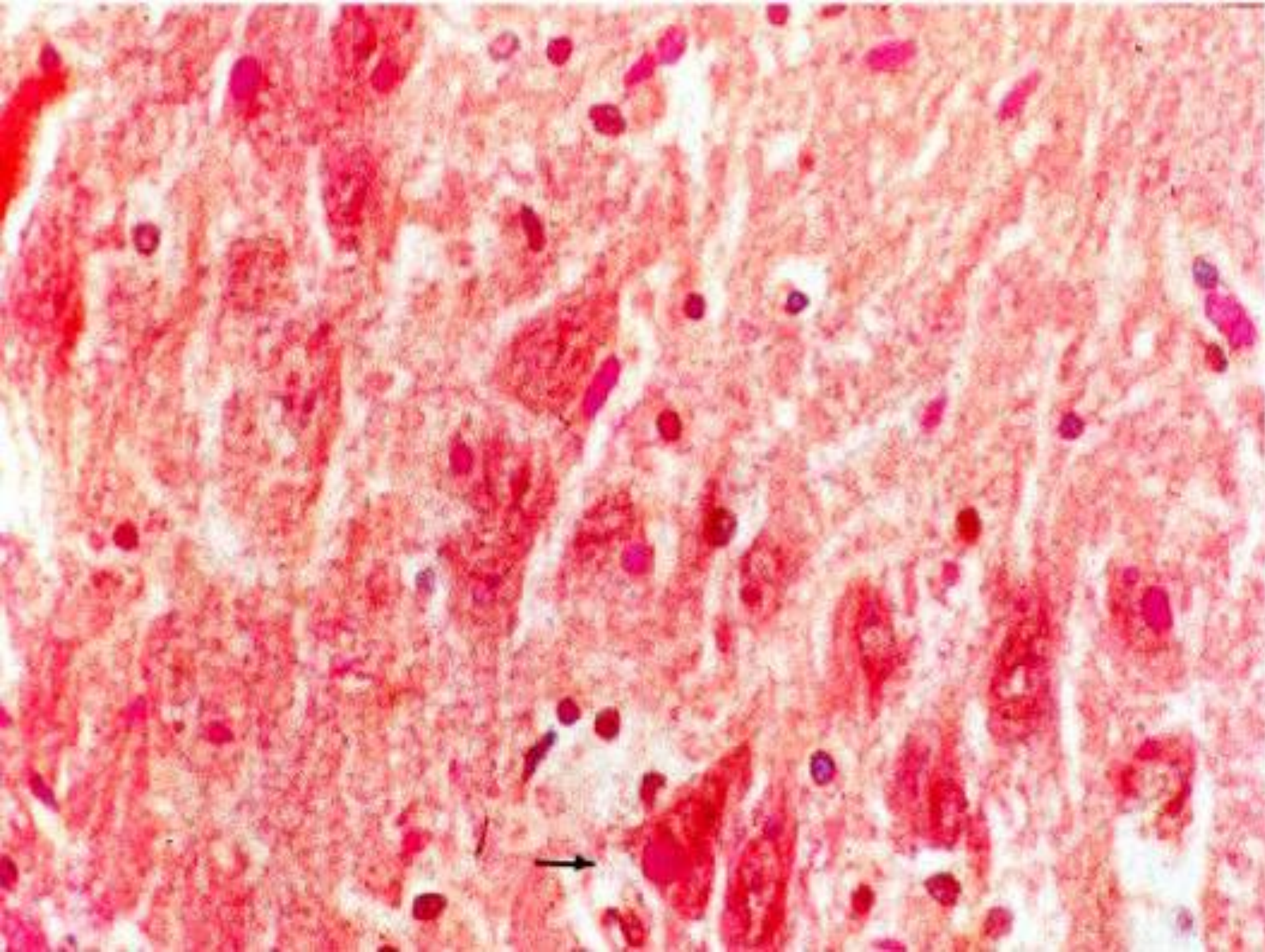
Вирусы вызывают дегенеративные поражения нейронов в области **гипокампа, таламуса, базальных ганглиев**, но особенно в области **моста и дна IV желудочка**, поражение дыхательного и ССС центров и появлением **гидрофобии** – спазма инспираторных мышц при виде воды или попытке ее употребления.

Гидрофобия не встречается при других энцефалитах, так как только при бешенстве поражается ствол мозга, но остаётся **неповрежденной** кора мозга и сохраняется сознание !!

В пораженных клетках гиппокампа образуются эозинофильные включения (**тельца Бабеша-Негри**), но отсутствие телец не исключает бешенство !!

Hematoxylin and eosin stain of Negri body in a rabies-infected neuron.





КЛИНИКА (Выделяют 4 периода болезни)

1.Инкубационный период:

- от 1 до 12 месяцев (в среднем 20 – 120 дней)
- минимальный период - 6 дней.
- при заражении от летучих мышей 3-4 недели.
- короче инкубация у детей и у лиц вакцинированных ранее от бешенства (причина ?)

2. Продромальный период (длительность его 2 – 10 дней)

- головная боль, утомляемость, тошнота, рвота
- постепенное умеренное повышение температуры тела
- возбуждение и чувство страха, чувство стеснения в груди и глотке, **устрашающие сноведения и бессоница**
- **боль и парестезии в области укуса**

ОБЪЕКТИВНО

- покраснение и отек области рубца от укуса
- сухость слизистой ротовой полости
- фотофобия, акузофобия, мидриаз с сохранением световой реакции зрачков

3. Острая неврологическая стадия (2 – 10 дней)

Главный признак – приступ гидрофобии: при виде

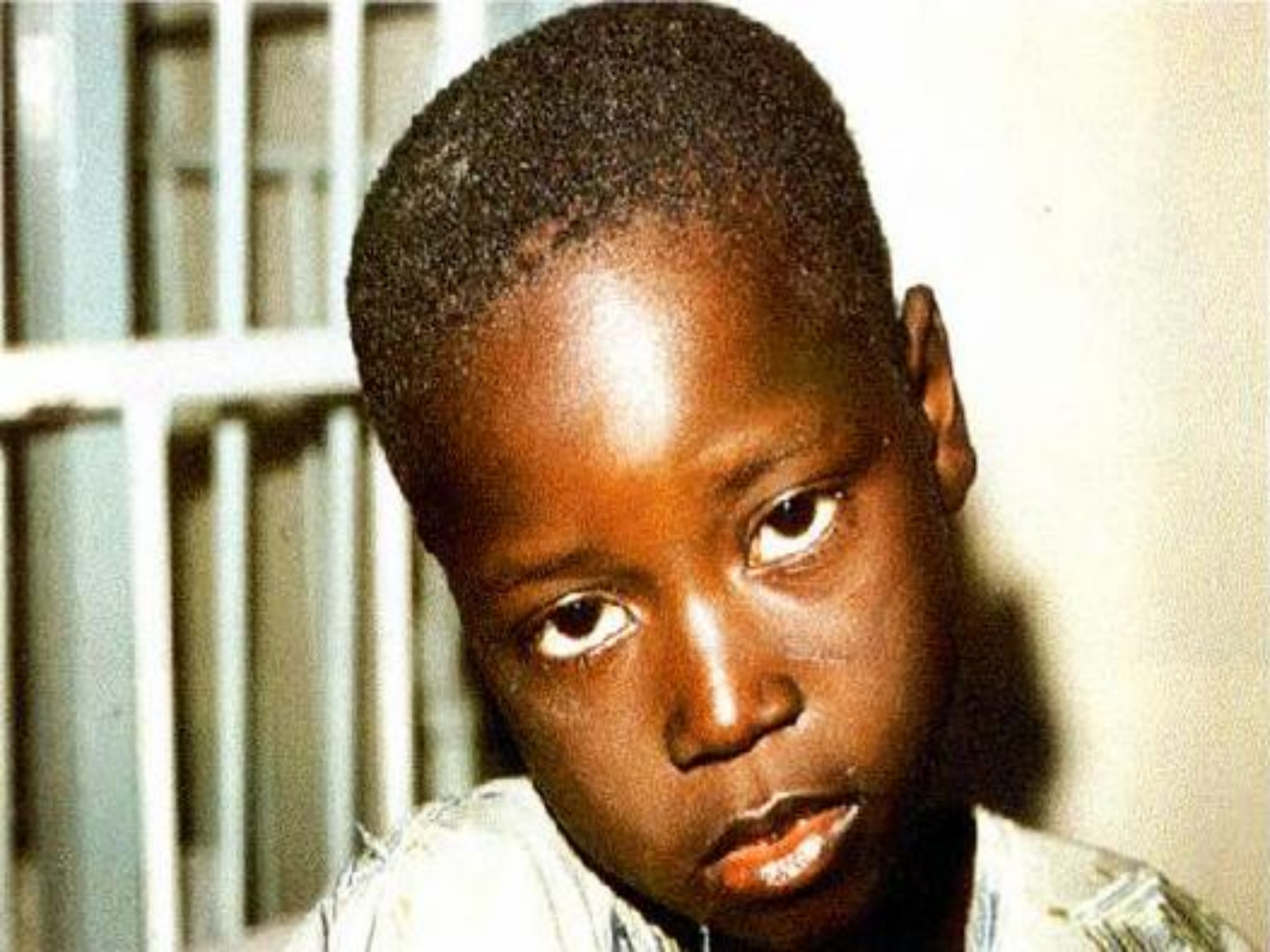
ВОДЫ

внезапно вздрагивают всем телом, дрожащими руками пытаются оттолкнуть воду, голова и туловище отклоняются назад. Лицо цианотично выражает страх и страдание. Зрачки расширены, экзофтальм. Тахикардия. Одышка инспираторного типа с участием вспомогательных мышц, вдох затруднен из-за болезненного спазма мышц глотки и судорожных сокращений диафрагмы, выдох поверхностный

- одышка инспираторного типа с участием вспомогательных мышц, вдох затруднен из-за болезненного спазма мышц глотки и судорожных сокращений диафрагмы, выдох поверхностный
- длительность приступа – несколько секунд- минут, но любой воздействию на больного (яркий свет, прикосновение, вид воды, шум, движение воздуха) приводят к его повторению. Больные возбуждены, мечутся, умоляют о помощи.
- **после окончания приступа** – относительно спокойны, но затем присоединяется бред и галлюцинации

- порываются бежать, **удержать их в постели очень трудно, вскакивают, кричат, рвут свою одежду, многоречивы**
- **голос хриплый, дыхание поверхностное и прерывистое**
- **дрожание языка и рук, затем к ним присоединяется:**
- **тошнота, рвота, икота, скопление вязкой слизи во рту**
- **через 1-2 дня слюна обильная и стекает по подбородку**
- **гипергидроз, гипертермия. Если больной не погиб, болезнь переходит в стадию параличей**





4. Стадия параличей («стадия зловещего успокоения»)

- возбуждение и судороги прекращаются
- начинает пить воду и есть, дыхание становится спокойным

Субъективно чувствуют себя лучше, появляется вера в выздоровление , но затем через 1-2 дня :

- нарастает тахикардия и снижается АКД
- лихорадка возрастает **до 42- 43 гр.С**
- появляются параличи различной выраженности и локализации (в 20% - восходящие параличи Ландри)
- смерть больного наступает внезапно **и без агонии !!**

Отдельные стадии болезни могут отсутствовать: продрома, буйство, гидро или аэрофобия, но это встречается очень редко!!! Также у людей редко встречаются случаи «ТИХОГО» бешенства.

При этом все начинается чаще с восходящих параличей, без гидро и аэрофобии (или они слабо выражены) Течение более длительное, но завершается бульбарными нарушениями и гибелью больного – развивается эта форма чаще после укусов летучих мышей

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

- **с другими энцефалитами**, но если поражается только ствол мозга при сохраненном сознании и отсутствие признаков объемного процесса мозга – все версии отвергаются!!
- **столбняком** – нет гидрофобии, но есть постоянное тоническое напряжения мышц и клонические судороги
- **ботулизмом**- общие параличи, нет возбуждения и гидрофобии, сенсорных нарушений и гипертермии
- **Истерией** – нет изменений КОР, отсутствие вариаций эксцентрического поведения больного и нет гипертермии
- **С синдромом Гийена-Барре**, полимиелитом, энцефаломиелитом после антирабических прививок.

-

ЛАБОРАТОНАЯ ДИАГНОСТИКА

При жизни больного:

1. **ИФМ** отпечатков роговицы глаза и срезы кожи в области шеи на границе роста волос
2. Выделение вируса с СМЖ, слюны, слез – **биопроба** на мышцах- гибель их через 7 дней при интрацеребральном заражении или **ПЦР**
3. **ИФА** – после выхода из острой неврологической стадии

После смерти больного- обнаружение **телец Бабеша – Негри** и использование ИФМ с биопсийным материалом.

Любой положительный тест подтверждает диагноз даже если другие были отрицательными !!

Все больные, погибшие от энцефалита подлежат обследованию на бешенство!!

ЛЕЧЕНИЕ

- промывание раны водой с мылом через катетер (если рана глубокая)
- нанесение на рану повязки с вирусоцидными препаратами (70% этиловый спирт, 1% повидон-йодида)
- введение вокруг раны иммуноглобулина 20 МЕ/кг гетеро или 10 МЕ/кг гомологичного
- хирургическая обработки раны и глюкокортикоиды не используются !!!
- Активная иммунизация вакциной КОКАВ или W 1-38 по 1 мл (2,5 МЕ) В/М на 1, 3, 7, 14, 30, 90 дни от начала вакцинации
- Профилактическая иммунизация – в той же дозе, но 3-хкратно : на 1, 7, 21 дни от начала вакцинации

ЛЕЧЕНИЕ больных – большие дозы интерферонов, иммуноглобулин, продолжительная интенсивная терапия – но они способны спасти жизнь только отдельным больным !!!

ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ МЕРОПРИЯТИЯ

- извещение подается не позже 12 часов, карантин не накладывается, ДДД не нужна. Проводится поиск больного животного и контактных лиц, больные животные уничтожаются с исследованием их головного мозга в ветлаборатории, больной помещается в отдельную палату, персонал работает в защитной одежде, при укусах больного или ослюнении пострадавшим показаны антирабические прививки

Ветеринарные мероприятия – вакцинация животных, 6-ти месячный карантин для ввозимых животных, отлов бродячих собак и кошек

СТОЛБНЯК (TETANUS, ПРАВЕЦ)

Острое инфекционное заболевание, характеризующееся тяжелым поражением нервной системы с появлением тонического напряжения и клонических судорог скелетной мускулатуры, приводящие к асфиксии. Ежегодно заболевает 1 млн. человек с летальностью **48 - 76%**

ЭТИОЛОГИЯ

Clostridium tetani – грам (+) крупная подвижная палочка размером 4- 6 на 0.3-0.6 мкм. Строгий анаэроб. Имеет вегетативные формы и терминальные споры, которые в почве сохраняются до 10 лет, но при кипячении погибают через 60 минут. Вегетативные формы при кипячении погибают через несколько минут, но под действием дезинфектантов – только через 3-6 часов. Имеют O и H антигены– (10 серовариантов).



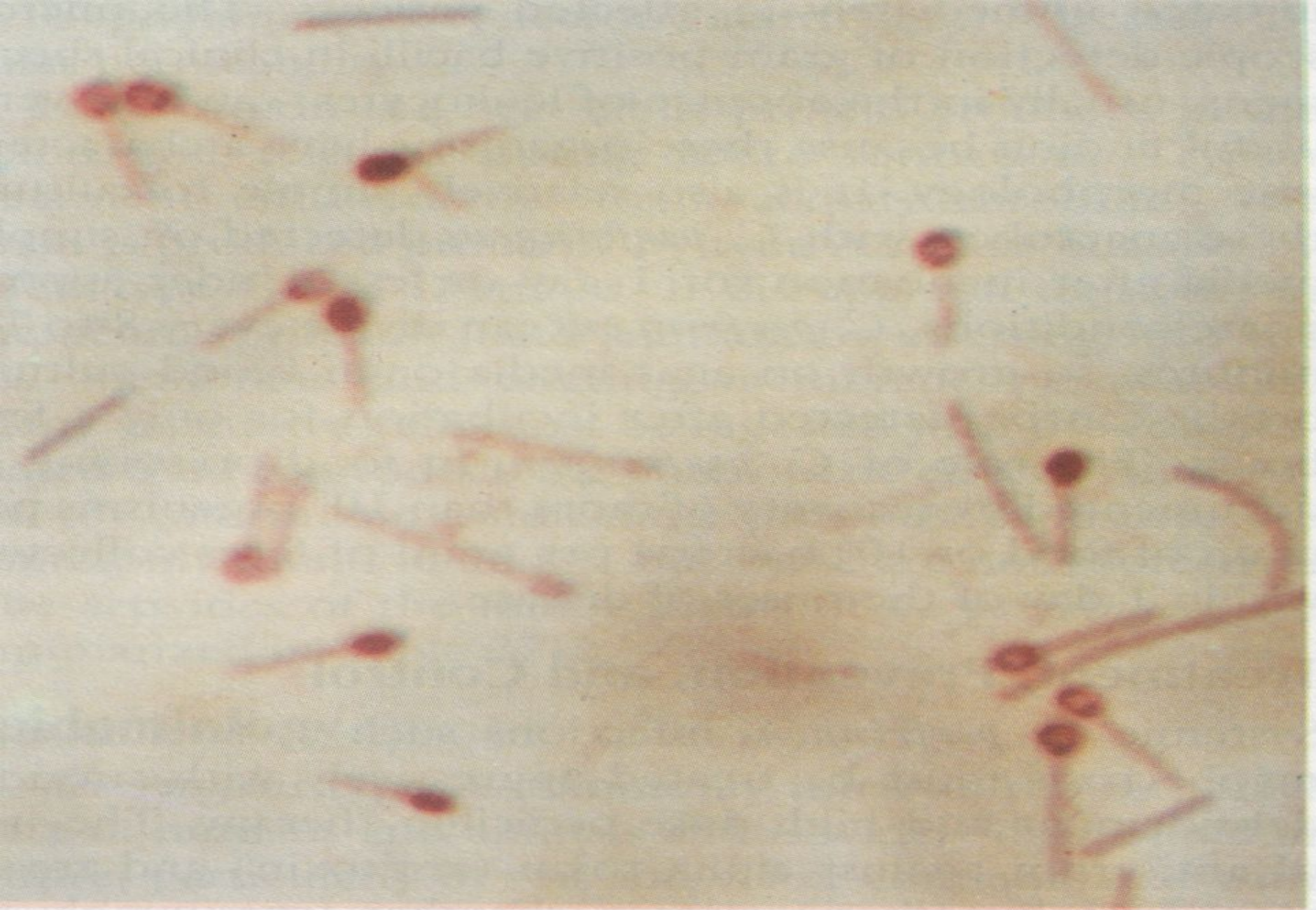


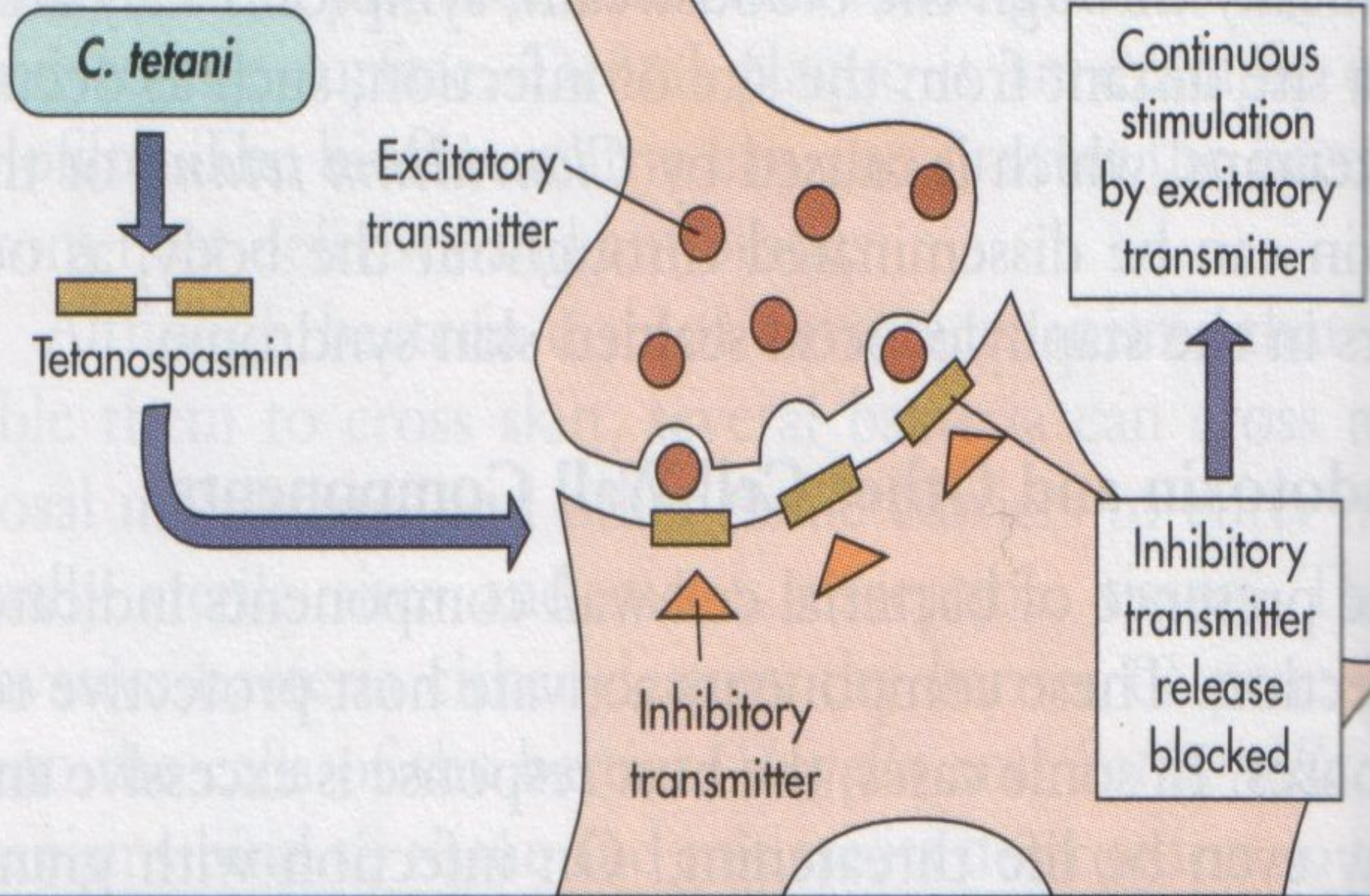
FIGURE 37-5 Gram stain of *C. tetani*. Note the terminal spores.

ПАТОГЕНЕЗ

В месте внедрения и колонизации (рана) в анаэробных условиях начинается продукция мощного экзотоксина (**летальная доза для человека 130 мкг**), состоящего из **тетаноспазмина и тетанолизина**

Тетаноспазмин – действует дистанционно: фиксируется на поверхности отростков нервных клеток, проникает в них и методом ретроградного аксонного транспорта попадает в спинной, продолговатый мозг, ретикулярную формацию ствола и ЦНС. Связываясь с синаптическими регуляторными белками **синаптобrevином** и **целлюлебrevином**, подавляет высвобождение **тормозных нейромедиаторов** (**глицина, гамма – аминomásляной кислоты и т.д.**) что приводит к постоянному (тоническому) напряжению поперечно-полосатых мышц

C Effects on nerve-muscle transmission



С этого момента любые внешние раздражения по афферентным нервным путям способствуют появлению клонических судорог, приводящих к ацидозу или даже параличу сердца

Тетаногемолизин – обладает гемолитическим, кардиотоксическим и летальным действием, но в клинике имеет вспомогательное значение. Процессы его образования не связаны с синтезом тетаноспазмина

Столбнячный токсин быстро разрушается нагреванием, УФО, в щелочной среде. **В кишечнике не всасывается**, но и **не разрушается** ферментами ЖКТ.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Специфические патоморфологические изменения отсутствуют, кроме признаков дегенерации и некроза тканей мозга, базофилии скелетных мышц. Характерно – **быстрое трупное окоченение !!!**



Tetanus



ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуар и источники – травоядные животные, птицы, грызуны, человек (от 5% до 40% людей выделяют возбудителя с фекалиями) В почве популяция поддерживается сменой вегетации и споруляции

Механизм передачи- контактный

Путь передачи – травматический парентеральный с заражением через поврежденные кожные покровы.

Факторы передачи – любые загрязненные колющие и режущие предметы (5% -10% - медицинские)

Восприимчивость высокая

60%– лица пожилого возраста,

80% - 86% - из них – сельские жители.

Перенесенное заболевание чаще не оставляет иммунитета.

КЛИНИКА

Инкубационный период от 1 до 30 дней (**5 – 14 дней**)

Столбняк различают по следующим факторам:

1. Место входных ворот процесса

- травматический
- воспалительно-деструктивный
- криптогенный

2. Генерализация

- общий
- местный

3. Степень тяжести

- легкий (судороги 1 – 2 раза в сутки)
- средней тяжести (судороги больше 2 раз в сутки)
- тяжелый (судороги от 10 и более в час!!)

4. По периодам болезни : продромальный период, начальный, разгара, выздоровления

Продромальный период – головная боль, потливость, раздражительность, **напряжение и подергивание мышц вокруг раны** (не у всех больных)

Начальный период – острое начало, **тризм жевательных мышц, «сардоническая улыбка», ригидность мышц шеи, затрудненное глотание** (спазм мышц глотки), **гипертонус всех мышц сверху вниз, но кисти и стопы сохраняют подвижность**

Период разгара – появление первых судорог на фоне гипертонуса скелетных мышц, опистотонус, лордоз, мышечная боль при судорогах, дыхательные расстройства и цианоз кожи и слизистых, гипертермия, потливость, обезвоженность, **громкие тоны сердца** и повышение АКД, не способны глотать и пить.

Продолжительность судорог до нескольких минут, **между судорогами гипертонус мышц сохраняется !!**

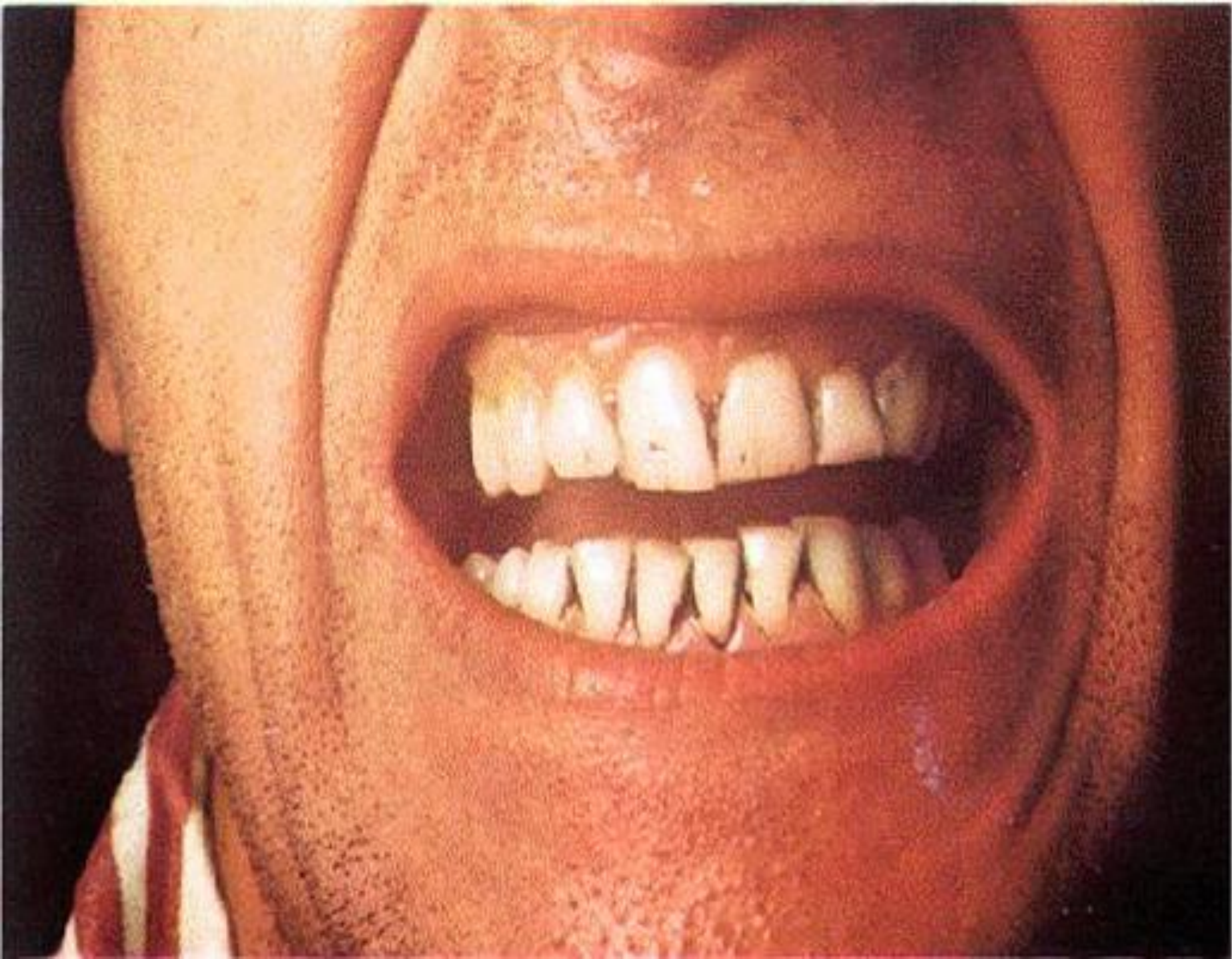








FIGURE 37-8 A child with tetanus and opisthotonos resulting from persistent spasms of the back muscles. (From Emond RT, Rowland HAK, Welsby P: *Colour atlas of infectious diseases*, ed 3, London, 1995, Wolfe.)









Neonatal Tetanus

most commonly affects infants born to nonimmune mothers. Exotoxin produced by *Clostridium tetani* gains entry to the circulation when the infant's umbilical cord is cut or the umbilical stump is cleaned in a nonsterile fashion. Generalized rigidity and spasm affect the child in the first 2 weeks of life and may be fatal.



Период выздоровления – 2 – 4 недели

Местный столбняк – начинается с раны, но затем переходит в общий столбняк

Головной столбняк Бруннера – «бульбарный» - тяжелая форма с быстрым появлением паралича дыхания и ССС

Детский столбняк – есть гипертонус и клонические судороги, хотя другие признаки столбняка могут отсутствовать

ОСЛОЖНЕНИЯ

Ранние – аспирационная пневмония, сепсис, разрыв мышц и перелом костей, асфиксия

Поздние – тахикардия, гипотония, общая слабость, деформация позвоночника, поражение ЧМН

Дифференциальная диагностика – бешенство, истерия, эпилепсия, отравление стрихнином

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

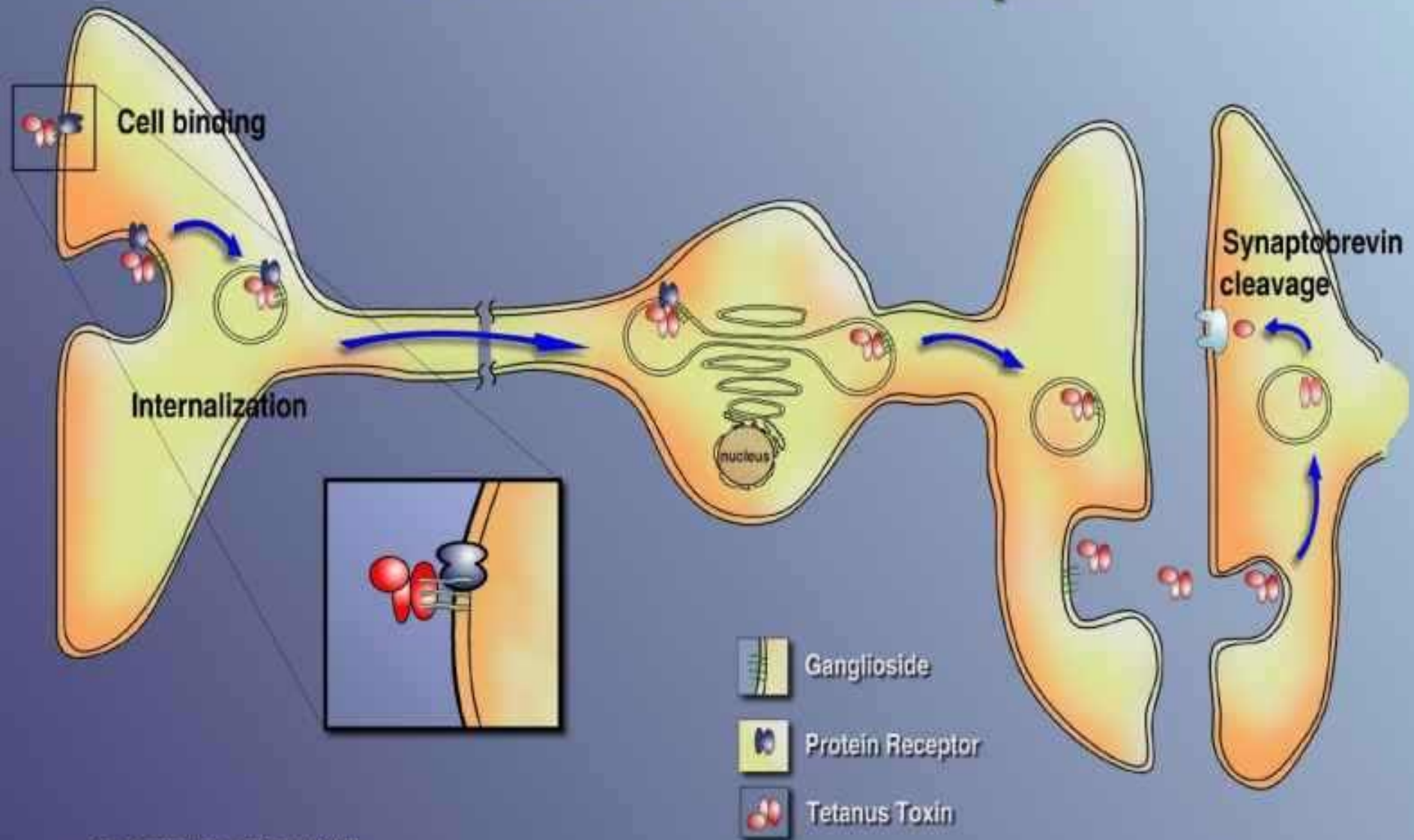
Чаще применяют клинико-эпидемиологический метод, можно использовать биологический метод или ПЦР

ЛЕЧЕНИЕ

1. **Введение антитоксина** 150000 МЕ гетерогомологичного или 3000 – 9000 МЕ гомологичного в/в капельно однократно
2. **Обработка раны** и обкалывание антитоксином 3000
МЕ
1. **Устранение судорог** (седативные и нейролептики)
2. **Антиинфекционные препараты**
3. **Достаточная гидратация** и нормализация ВЭО и КОС
4. **Организация питания** (в/в или затем зондового)
5. **Миелорелаксанты** и переход на ИВЛ

Профилактика – регулярная вакцинация с 3-х месяцев до 60 лет по календарю прививок.

Tetanus Toxin Transport



After Montecucco & Shiuvo (1995)