

ФГАОУ ВО ПЕРВЫЙ МГМУ ИМ. И.М. СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ  
(СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

КАФЕДРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ МПФ

# БЕШЕНСТВО

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Бешенство - острое зоонозное инфекционное вирусное заболевание, передающееся человеку через контаминированную вирусом слюну больных бешенством животных при нанесении ими укушенных ран и/или ослюнении поврежденной кожи, конъюнктив и слизистых оболочек.**

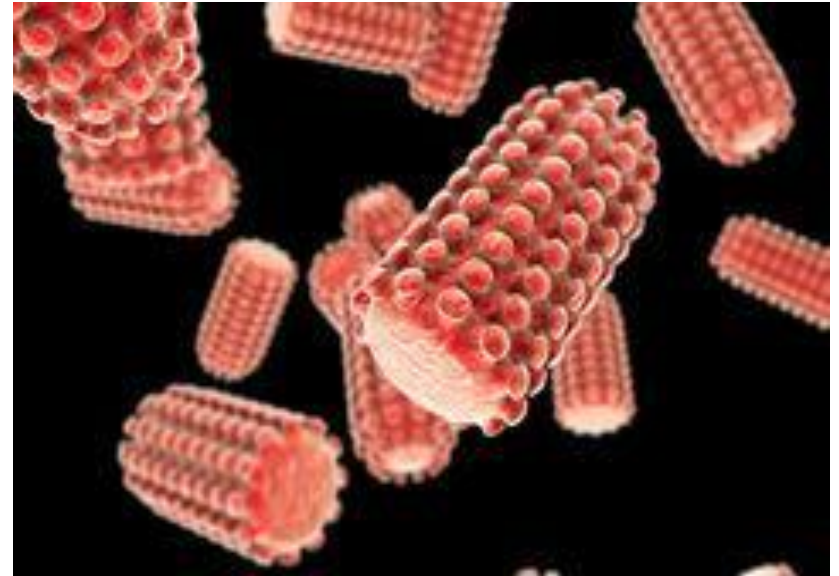
**Заболевание характеризуется развитием острого энцефалита, приводящего к неизбежному летальному исходу в отсутствие своевременно проведенной специфической лечебно-профилактической иммунизации.**

**Ежегодно в мире от «бешенства» (по данным ВОЗ) умирает от 35000 до 50000 человек.**



# ЭТИОЛОГИЯ

- **RABV – нейротропный рабдовирус.**
- **имеет пулеобразную форму.**
- **(-) РНК однонитевая, линейная не фрагментированная. Геном содержит 5 генов.**
- **Состоит из сердцевинки (РНК спирального типа и матриксного белка), окруженной липидной мембраной с гликопротеино-выми шипами.**
- **Содержит пять антигенов: N, NS, М, G, L.**



**В настоящее время известны 7 серовариантов вируса бешенства у животных, в т.ч. и у летучих мышей.**

# ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ

- **Нейротропизм (вирус способен длительное время ускользнуть от иммунной системы организма за ГЭБ. RABV использует сеть нейронов периферической нервной системы для своего первичного размножения и последующей транспортировки в ЦНС)**
- **Наличие рецептора к p75NTR аксонального транспортного белка. (Для быстрого и эффективного транспорта вирус бешенства связывается с рецептором p75NTR - транспортного белка, который находится на кончиках двигательных нейронов. Вирус, связавшийся с p75NTR, в специальных вакуолях перемещается в сторону тела нейрона со скоростью около 8 см в день).**
- **Использование вирусом механизмов репликации, минимально нарушающих метаболизм клетки хозяина, предотвращая её апоптоз и позволяющих уклоняться от реакции врожденной и адаптивной иммунной систем.**

**Различают два идентичных по антигенам вируса бешенства:**

- 1. дикий (уличный) вирус, циркулирующий среди животных, патогенный для человека;**
- 2. фиксированный (*virus fixe*), полученный Л. Пастером в качестве антирабической вакцины многократным пассированием дикого вируса через мозг кроликов, утративший патогенность для человека, не образующий включений (телец Бабеша-Негри), не выделяющийся со слюной.**

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

**Источником и резервуаром RABV могут служить практически все дикие и домашние животные из класса млекопитающих и птицы.**

**Природные очаги бешенства: дикие животные (лисы, волки, енотовидные собаки, шакалы, песцы, барсуки, скунсы, мангусты, ежи, мыши, крысы, летучие мыши, летучие мыши-вампиры).**

**Антропургические очаги представлены кошками, собаками, сельскохозяйственными животными.**

**Уровень эпизоотической ситуации в антропургическом очаге пропорционален таковому в природном.**

# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

## Механизм передачи:

- Контактный (раневой путь, ослюнение). У инфицированного бешенством животного вирус впервые появляется в слюне за 7-10 дней до появления признаков заболевания и присутствует в ней на протяжении всего заболевания.
- Аэрогенный (редко). Инфицирование происходит в лабораторных условиях, при посещении пещер, заселенных летучими мышами (проникновение вируса через слизистые оболочки и конъюнктивы).



# ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Восприимчивость к бешенству общая, но чаще болеют сельские жители.

**Заражение определяется:**

- объемом иннервации зоны укуса,
- локализацией укуса,
- размерами и глубиной раны,
- величиной дозы содержащегося в слюне вируса.

В отсутствие срочно проведенных профилактических мер, попадание вируса на конъюнктиву глаза вызывает заболевание бешенством практически в 100% случаев; при укусах лица – в 99%, кисти рук – у 63%, проксимальных отделов конечностей у 23%. Всего заболевает 15-30% из числа укушенных, но летальность среди них составляет 100%.

**RAVV неустойчив во внешней среде: быстро погибает под действием солнечных и УФ-лучей.**

**Термолабилен: при 60 ° С инактивируется через 10 минут, при кипячении мгновенно.**

**Устойчив к низким температурам - годами сохраняется при (-) 20 (-) 70° С . В течение всей зимы сохраняется в мозге зарытых в землю трупов животных.**

**В гниющем материале сохраняет жизнеспособность до 2-3 недель.**

**Чувствителен к дезинфицирующим веществам, жирорастворителям, щелочам и протеолитическим ферментам.**

# ПАТОГЕНЕЗ (ЛАТЕНТНАЯ СТАДИЯ)

- Попадание RABV со слюной в рану
- Первичная репликация в миоцитах п-п мышц в месте посттравматической инокуляции
- Адгезия RABV с помощью ацетилхолинового рецептора к постсинаптической части н-м соединения
- Проникновение в двигательные нейроны путем клатрин-зависимого эндоцитоза
- Центростремительное ретроградное аксональное движение по двигательным нейронам с помощью p75NTR (аксонального транспортного белка). Транспортировка RABV по аксону двигательных нейронов происходит от периферии к центру в основном с помощью минус концевых белков-моторов семейства динеинов.

# ПАТОГЕНЕЗ (ЛАТЕНТНАЯ СТАДИЯ)

- Аксональное движение вируса по нисходящим эфферентным путям к двигательным ядрам черепных нервов и клеткам передних рогов спинного мозга, затем к подкорковым базальным ядрам, ядрам среднего и промежуточного мозга, мозжечку, а далее к ядрам черепных нервов и спинного и головного мозга.
- Дальнейшая репликация вируса в нейронах гипокампа, симпатических центров, продолговатого мозга, **вызывая дегенерацию аксонов и демиелинизацию белого вещества**
- Образование специфических внутриклеточных ацидофильных включений - тельца Бабеша-Негри, содержащие вирусный АГ
- Распространение новых поколений вируса *центробежно* по эфферентным волокнам периферических нервов в различные органы и ткани, накапливаясь, прежде всего, в слюнных железах и роговице.

# ПАТОГЕНЕЗ ПРЕДВЕСТНИКОВ)

(СТАДИЯ

□ дисфункция ганглиев заднего корешка, возникающая в результате иммунной реакции приводит к появлению локализованных продромальных проявлений в области укушенной раны (симптомы ганглиопатии)

# **ПАТОГЕНЕЗ ВОЗБУЖДЕНИЯ)**

**(СТАДИЯ**

- Прогрессирование симптоматики стволового энцефалита**
- Деструкция нейронов ствола мозга, вызывающих тормозное влияние на двойное ядро и поражение ядер блуждающего, языкоглоточного и подъязычного нервов (одновременное судорожное сокращение дыхательной и глотательной мускулатуры обуславливает появление гидрофобии).**
- Нарушение регуляторной деятельности лимбической системы (приводит к развитию многочисленных фобий)**

# **ПАТОГЕНЕЗ ВОЗБУЖДЕНИЯ)**

**(СТАДИЯ**

- Повреждение нейронов передней, задней и латеральной зон гипоталамуса и центрального серого вещества среднего мозга - отделов, ответственных за агрессивно-оборонительные поведенческие функции (появление пароксизмов психического и двигательного возбуждения)**
- Поражение нейронов вегетативных ядер блуждающего и языкоглоточного нервов расположенных в ретикулярной формации, симпатических ядер спинного мозга (нарушение регуляции сердечной деятельности, дыхания, сосудистого тонуса, секреции желез (в том числе слюнных) и т.д. Слюнотечение в сочетании с дисфагией при пароксизмах при водят к появлению появлением пены изо рта)**

# **ПАТОГЕНЕЗ (ПАРАЛИТИЧЕСКАЯ СТАДИЯ)**

- Дегенеративное перерождение периферических двигательных нейронов спинного мозга и мозгового ствола вызывает возникновение вялых парезов и параличей**
- Причина смерти - отек мозга (кома, остановка дыхания и/или острая сердечная недостаточность)**



# ПАТОГЕНЕЗ

Своеобразие инфекционного процесса при бешенстве определяется тем, что формирование специфического противовирусного иммунитета происходит практически только на его заключительной - фатально протекающей фазе. Скорее всего, именно на этапе выхода RABV за пределы гематоэнцефалического барьера позволяет APC инициировать формирование специфического противовирусного иммунитета.

Это приводит к иммуноопосредованному цитолизу инфицированных нейронов в ЦНС, пролиферации нейроглии с образованием миллиарных гранулём «узелков бешенства» и появлению соответствующей неврологической и психической симптоматики энцефалита. Свободные противовирусные антитела в низких титрах обнаруживаются в крови и ликворе лишь на фоне появления симптомов болезни. Смерть больного наступает раньше достижения уровня вируснейтрализующих антител, способного обеспечить защиту организма.

# ПАТОМОРФОЛОГИЯ

У людей, умерших от бешенства, выявляется отек и набухание головного и спинного мозга с выраженной гиперемией, сопровождающейся петехиальными кровоизлияниями.

Воспалительные процессы в оболочках и в тканях мозга часто являются ограниченными (ограниченный менингит).

Во внутренних органах особых изменений не возникает. Слюнные железы иногда увеличены в размерах, в них обнаруживаются периваскулярные инфильтраты. Отмечается полнокровие и некоторая вздутость легких. Селезенка не увеличена.

Для бешенства характерно наличие цитоплазматических включений – телец Бабеша-Негри, которые чаще всего обнаруживают в клетках гипокампа.

# КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ

Типичная форма: I. Стадия предвестников;

II. Стадия возбуждения;

III. Паралитическая стадия.

Атипичные формы: бульбарная; паралитическая («тихое» бешенство); менинго-энцефалитная; мозжечковая.

При атипичных формах болезнь может начинаться без предвестников, с возбуждения или сразу с параличей, может протекать с выраженными повреждениями продолговатого мозга (расстройства дыхания, дисфагия) и мозжечка (головокружение, атактическая походка), психики (бред, маниакально-депрессивный психоз).

Во всех случаях финалом служит летальный исход.

## **КЛИНИКА** типичной формы

***Инкубационный период*** (от 7 дней до года и более, в среднем 30-90 дней).

Под инкубационным периодом при бешенстве подразумевают промежуток времени с момента заражения до контаминирования вирусом нейронов спинного и головного мозга, их повреждения в результате иммунной реакции и появления начальных клинических признаков энцефалита.

По сути инкубационный период представляет латентную фазу заболевания.

## **КЛИНИКА** типичной формы

### **I. Стадия предвестников (1-2 дня).**

**Первые симптомы появляются в области входных ворот инфекции:**

**- зуд, болезненное покраснение и отек рубца уже зажившей укушенной раны;**

**- боли по ходу нервов, иннервирующих мышцы вблизи рубца, мышечные фасцикуляции.**

## **КЛИНИКА** типичной формы

**Пациент испытывает беспричинные беспокойство, страх, тревогу, повышенную чувствительность к привычным звуковым раздражителям, яркому свету.**

**Сон беспокойный, сопровождается кошмарными сновидениями, затем стойкая ночная бессонница. Больной замыкается в себе, неохотно вступает в контакт. Пациент предъявляет жалобы на слабость, повышенную потливость, умеренные боли в горле при глотании, учащенное сердцебиение, иногда тошноту, рвоту, нередко субфебрильную лихорадку.**

**Постепенно меняется и характер больного – он мрачнеет, становится грубым, придирчивым в общении – стремится к уединению. Возникают периоды немотивированного возбуждения, сменяющиеся глубокой депрессией.**

**При осмотре: умеренно выраженный мидриаз ( реакция на свет сохранена), пульс частый лабильный, тоны сердца усилены.**

# КЛИНИКА типичной формы

## II. Стадия возбуждения (2-3 редко до 6 суток).

Нарастает беспокойство.

Пациента мучает жажда, но попытка напиться вызывает приступ крайне болезненных судорог мышц горла и гортани с одновременным затрудненным вдохом. Вдох сопровождается своеобразным свистом или храпом, выдох поверхностный, незаметный. Подобные симптомы впоследствии возникают уже даже при виде воды, звуках её журчания, вербальном упоминании о ней (*типичная гидрофобия*). Через несколько секунд спазмы мышц исчезают и дыхание восстанавливается, однако остаётся ощущение «нехватки воздуха», затруднение глотания.

Со временем вышеописанные пароксизмы возникают все чаще и длятся дольше (до 1-2 минут), возникают не только от воды, но и от движения холодного воздуха (*аэрофобия*), яркого света (*фотофобия*), громкой речи или шума (*акустикофобия*).

Во время приступа у пациента выраженная тахикардия, цианоз лица, выражены мидриаз, экзофтальм.

# КЛИНИКА типичной формы

Типичными признаками этой стадии являются приступы (пароксизмы) бурного психического и двигательного возбуждения, которые могут сопровождаться помрачением сознания, бредом, немотивированной агрессией, буйством и яростью, мышечными спазмами.

Больные беспокойны, задыхаясь рвут одежду на груди, пытаются бежать. При возникновении галлюцинаций устрашающего характера больные могут стать очень агрессивными - способны беспричинно ударить или укусить кого либо из окружающих.

Лицо синюшно, судорожно искажено, выражает ужас. Голос хриплый, кожные покровы влажные из-за обильного потоотделения.

Вследствие затрудненного глотания и повышенного слюноотделения вокруг рта и подбородка скапливается обильная пенная слюна.

Температура тела достигает 40-41°C. Между пароксизмами возможно восстановление сознания.

Стадия возбуждения длится 2-3 суток (реже более) и может закончиться смертью на фоне длительного прекращения дыхания или внезапной остановки сердечной деятельности.

Чаще заболевание переходит в паралитическую стадию.



# КЛИНИКА типичной формы

## III. Паралитическая стадия (1-2 дня)

Приступы возбуждения прекращаются и наступает «зловещее успокоение»; чувствительность и двигательная функция резко снижены.

Параличи, как правило, вялые, начинаются с ног (характерные восходящие параличи типа Ландри).

Зрачки расширены, реакция на свет отсутствует, диплопия, паралич лицевого нерва, неврит зрительного нерва.

Нарушение функций тазовых органов: задержка или недержание мочи, приапизм, спонтанная эякуляция.

В связи с прекращением судорожных пароксизмов дыхание становится свободнее. Зачастую больные получают возможность глотать и пить.

Смерть наступает через 12-20 часов вследствие остановки сердца или паралича дыхательного центра.

# ДИАГНОСТИКА

Диагностика бешенства основывается на:

- анамнестических данных (факт укуса или ослюнения больным или неизвестным животным);
- данных типичных проявлений клинической картины (гидро- и аэрофобия, приступы возбуждения, гиперсаливация);
- в стадии возбуждения в гемограмме нейтрофильный лейкоцитоз, повышенное содержание гемоглобина и эритроцитов, иногда небольшое количество атипичных мононуклеаров.
- прижизненной специфической лабораторной диагностике;
- посмертной диагностике.

# МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ПОДТВЕРЖДЕНИЯ БЕШЕНСТВА:

## Прижизненная специфическая диагностика:

1. Реакция иммунофлюоресценции (РИФ).  
Используются для экспресс-анализа бешенства.
2. Иммуноферментный анализ (ИФА).
3. Реакция диффузной преципитации (используется редко)
4. Полимеразная цепная реакция (ПЦР).
5. Биопроба на белых мышах и на культуре клеток (используется редко).

## Посмертная диагностика:

выявления в нервных клетках головного мозга умершего патогномичных для бешенства телец Бабеша-Негри (чаще в Аммониевом роге, коре большого мозга, ганглиях спинного мозга).

# ПОСТЭКСПОЗИЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА БЕШЕНСТВА (ПЭП)

**Постэкспозиционная профилактика (ПЭП) проводится незамедлительно при оказании помощи человеку, после укуса или контакта с животным, при котором существует опасность заражения бешенством.**

**ПЭП заключается в следующем:**

- Немедленное тщательное промывание и местная обработка раны;**
- курс иммунизации вакциной против бешенства;**
- при наличии показаний введение антирабического иммуноглобулина (АИГ).**

**Эффективная медицинская помощь, оказанная вскоре после контакта, предполагающего риск инфицирования бешенством, может предотвратить наступление симптомов и смертельный исход.**

# ПЕРВАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ.

При укусе или ослюнении человека бешеным или подозрительным животным первая медицинская помощь включает немедленное, тщательное промывание раны в течение минимум *15 минут* водой с мылом, другими моющими средствами, *10% раствором* повидон иода с последующим наложением асептической повязки.

Все дальнейшие мероприятия проводятся под наблюдением врача-рабиолога в травматологических пунктах или кабинетах, где наличествуют антирабические вакцины и специфический иммуноглобулин.

Края раны на протяжении 3-х суток не подвергают хирургической обработке (за исключением ситуаций, требующих экстренного хирургического вмешательства по витальным показаниям).

Одновременно проводится экстренная профилактика столбняка.

## Курс антирабических прививок назначают в случае вероятного или имеющегося инфицирования человека в соответствии с определением категории контакта согласно рекомендациям ВОЗ.

Категории контакта с предположительно бешеным животным	Постэкспозиционная профилактика (ПЭП)
<u>Категория I</u> – прикосновение к животным или их кормление, облизывание животными неповрежденной кожи	Не требуется
<u>Категория II</u> – сдавливание открытых мест кожи при укусе, небольшие царапины или ссадины без кровотечений	Немедленная вакцинация и местная обработка раны
<u>Категория III</u> – единственный или множественные трансдермальные укусы или царапины, облизывание поврежденной кожи; загрязнение слизистых оболочек слюной при облизывании, контакты с летучими мышами	Немедленная вакцинация и введение антирабического иммуноглобулина; местная обработка раны

# ПОСТЭКСПОЗИЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПЭП)

## Прививки проводят по схеме:

в 0-й, 3-й, 7-й, 14-й, 30-й и 90-й дни по 1 мл антирабической вакцины в/м только в дельтовидную мышцу плеча (детям до 5 лет – в верхнюю часть переднебоковой поверхности бедра).

Курс из первых пяти прививок в 100% случаев обеспечивает выработку организмом специфических антител выше защитного уровня (1:80) **до (в течение) 45 суток** от начала проведения прививок.

Отдельную (бустерную) дозу вакцины пострадавшему вводят на 90-й день для поддержания титра антител в течение года.

Прививки эффективны, если назначены не позднее 14-го дня с момента контакта с животным.

# ПОСТЭКСПОЗИЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПЭП)

При III категории контакта вакцинацию комбинируют с введением антирабического иммуноглобулина. Это обусловлено с возможностью сокращения инкубационного периода до 7 суток – срока, недостаточного для выработки поствакцинального иммунитета.

Пострадавшему вводят человеческий антирабический иммуноглобулин в дозе 20 МЕ на 1 кг массы тела (гетерологичный иммуноглобулин – 40 МЕ/кг)



# ПОСТЭКСПОЗИЦИОННАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПЭП)

**Условные показания для назначения ПЭП:**

- при тяжелых укусах, нанесенных здоровыми животными, находящимися под ветеринарным наблюдением. Если у животного в течение 10 дневного срока наблюдения не возникли признаки заболевания, прививки прекращают. Если животное заболело или погибло (исчезло) по любой причине, переходят на безусловный (6 инъекций) курс прививок
- в случае единичных укусов в конечности или туловище, нанесенных здоровыми животными, находящимися под ветеринарным наблюдением и при отсутствии эпизоотологических данных о бешенстве прививки по условным показаниям не проводят.

# ЛЕЧЕНИЕ

При подозрении на заболевание пациента бешенством показана немедленная госпитализация, лечение обязательно проводится в условиях стационара.

Лечебные мероприятия направлены исключительно на устранение факторов, провоцирующих появление болезненной симптоматики.

Больному представляется отдельная палата, обеспечивается максимальный покой и тишина, устранение иных раздражителей. Для снижения повышенной возбудимости назначают морфин, натрия тиопентал, седативные препараты.

Дегидратацию организма восполняют введением полиионных солевых растворов, плазмозаменителей, 5% р-ра глюкозы. Проводят ИВЛ. Незначительного временного облегчения состояния иногда достигают с помощью введения антирабического иммуноглобулина.

# ЛЕЧЕНИЕ

**В последнее время продолжается обсуждение возможной эффективности так называемого протокола Милуоки, включающего следующую тактику:**

- введение пациента в искусственную кому для получения времени на выработку защитных вируснейтрализующих антител,**
- применение рибавирина, интерферонов и антирабического иммуноглобулина с целью воздействия на вирус.**

**Медицинский персонал должен работать в защитной одежде, защищающей от попадания слюны больного на кожу, конъюнктивы и слизистые оболочки.**

# ПРОГНОЗ

**Прогрессивно развивающаяся  
инфекция при условии  
несвоевременного введения  
антирабических вакцин влечет за  
собой неминуемую *смерть*  
пострадавшего.**

# ПРОФИЛАКТИКА

**Профилактические прививки применяются лишь в отношении лиц, профессионально связанных с риском заражения бешенством (работники ветеринарных диагностических лабораторий, охотники и др.) и состоит из трех внутримышечных введений вакцины.**

**Однократная повторная ревакцинация рекомендуется через год и в дальнейшем каждые 3 года.**