

Бешенство

В.В. Макаров, доктор биологических наук, профессор Департамента ветеринарной медицины (vvm-39@mail.ru).
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (115093, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8, кор.2).

Рассмотрены вирусологические и наиболее общие биоэкологические элементы инфекционного цикла бешенства, определяющие проявление эпизоотического и эпидемического процесса. Охарактеризованы природная очаговость и «лисий» экотип болезни на территории РФ. Приведены и проинтерпретированы современные данные относительно симптоматики, патогенеза, особенностей иммунного ответа, диагностики и контроля бешенства, оральной вакцинации лисиц, гидрофобии человека.

Нет болезни мучительнее и ужаснее, как водобоязнь. Когда впервые мне довелось увидеть бешеного человека, я дней пять ходил, как шальной, и возненавидел тогда всех в мире собачников и собак.
А.П. Чехов

Ключевые слова: бешенство, лиссавирусы, природная очаговость, патогенез, оральная вакцинация лисиц, гидрофобия человека

Сокращения: КРС — крупный рогатый скот, МЭБ — Международное эпизоотическое бюро, НГУК — невринома Гассерова узла крысы, ОВЛ — оральная вакцинация лисиц, УФ — ультрафиолетовый, ЦНС — центральная нервная система, RABV — RABies Virus (вирус бешенства)

Введение

Бешенство (Rabies) — фатальный прогрессирующий энцефалит вирусной этиологии всех млекопитающих. Это заболевание с необратимым поражением ЦНС и самым высоким уровнем летальности, одно из наиболее злокачественных среди прочих инфекционных болезней. До недавнего времени клиническая гидрофобия — бешенство у людей — была неизлечима. Страх перед бешенством колоссален и обоснован: ежегодно в мире погибают более 1 млн животных и до 70 тыс. человек (то есть каждые 15 минут умирают два человека, каждые сутки — около 200). Сформировался своеобразный феномен «эпидемии собачьих укусов». Каждый год во всем мире после травмирующих контактов с потенциально зараженными бешенством животными от 9 до 12 млн человек подвергаются постэкспозиционным антирабическим обработкам (в том числе в РФ 250...450 тыс.) с общими затратами свыше 2 млрд. долларов.

Бешенство до сих пор остается широко распространенной глобальной угрозой, регистрируется в двух третях стран мира, половина населения Земли проживает в эндемичных районах. Африка и Южная Азия — территории с самым высоким риском смертности человека, на которые приходится 95 % мировой статистики; 80 % смертей регистрируется в сельской местности с низким уровнем медико-санитарного просвещения и обслуживания. Здесь классическое собачье бешенство контролируется в наименьшей степени, и более 95 % гидрофобии человека обусловлены именно укусами бешеных собак. Ликвидация гидрофобии означает, прежде всего, контроль бешенства животных — резервуаров и источников инфекции [7, 10, 13, 20].

Возбудитель

Вирус бешенства — прототипный представитель рода *Lyssavirus*, семейства *Rhabdoviridae* (рис. 1). Род объединяет семь таксономически определенных генотипов

(видов) лиссавирусов и дополнительно еще шесть недавно выделенных в Евразии и Африке. Классический вирус бешенства (все штаммы и изоляты: «уличные», эпизоотические, выделенные от наземных животных и рукокрылых, вакцинные, «дикования») отнесен к первому генотипу и обозначается как RABV. Принципиально важно, что первичным или единственным паразитосистемным хозяином и природно-очаговым резервуаром всех лиссавирусов (за одним сомнительным исключением) являются рукокрылые — летучие мыши-кожаные и летучие лисицы-крыланы. Кроме RABV многие из лиссавирусов, например, европейские (EBLV-1 и 2) и австралийский (ABLV), способны вызывать фатальную инфекцию человека, неотличимую от классического бешенства, зарегистрирована их патогенность для других млекопитающих. В таких случаях диагностика заболевания человека и животных традиционно ограничивается классическим фатальным энцефаломиелитом аналогично инфекции RABV, хотя при инфекции лиссавирусами новых генотипов возможны и иные клинические проявления.

RABV способен к репродукции в культуре перевиваемых клеток НГУК-1, в некоторых клеточных культурах после адаптации. Чувствительны при интрацеребральном заражении белые мыши (особенно сосунки) и другие лабораторные животные (кролики, морские свинки, хомячки). Все лиссавирусы сохраняются при низких температурах (до -70 °C), разрушаются липидными растворами, относительно мало устойчивы к физико-химическим факторам инактивации (нагреванию, УФ-облучению, щелочам, йоду, детергентам) [2, 4, 9, 17, 21].

Эпизоотологические данные

В настоящее время бешенство и другие лиссавирусные инфекции распространены всемирно. **К вирусу классического бешенства восприимчивы все тепло-**

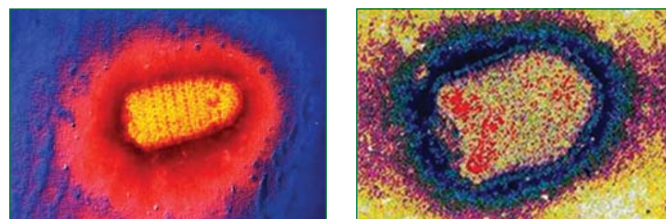


Рис. 1. Электронно-микроскопический портрет вируса бешенства [www.google.ru]

Fig. 1. Electron microscopic picture of the rabies virus [www.google.ru]

кровные животные [10...13]. По данным ретроспективного эпидемиологического анализа, в СССР и РФ в период с 1945 по 2015 гг. бешенство зарегистрировано у млекопитающих 53 видов (9 видов домашних и сельскохозяйственных, 44 вида диких), что составляет 14 % от общего количества видов млекопитающих обитателей на территории страны. Заболеваемости были подвержены животные шести отрядов: насекомоядные (1 вид), непарнокопытные (2), рукокрылые (5), грызуны (10), парнокопытные (12), хищные (23 вида) [13]. Заболеваемость животных и человека, вызываемая другими лиссавирусами рукокрылых, включая RABV, казуистична, хотя зарегистрированные эпидемические индекс-случаи в Западной Европе, на Украине и в РФ свидетельствуют о нозогенном потенциале этого резервуара бешенства [2, 21].

Передача инфекции при естественном бешенстве в рамках паразитарных систем разных типов происходит инъекционным способом посредством укуса для достижения интраневральной инокуляции вируса. Способ в эпизоотическом смысле сравнительно малоэффективен, что обуславливается целым рядом специфических факторов: непродолжительностью патологической и клинической агрессии бешеного животного — источника инфекции, его анатомическими возможностями хищника для осуществления трансдермального заражения, экскрецией и концентрацией вируса именно в слюне, «эффективным» укусом как физическим действием и т.п. По данным эпизоотологических наблюдений, в современной ситуации по бешенству в центре РФ шансы заражения при контакте с инфицированным животным составляли 1 к 4 [7, 8].

Другие вероятные пути заражения исключительно казуистичны и имеют лишь клиническое, но не эпизоотологическое и эпидемиологическое значение: это ингаляция концентрированных аэрозолей RABV в закрытых пространствах обитания летучих мышей-носителей, передача вируса во время трансплантации органов и тканей, донорами которых были больные в инкубационном периоде, контакт с инфицированными трупами животных (заготовка шкурок, таксидермия), загрязнение инфицированной слюной или нервной тканью открытых ран, скарификаций слизистых оболочек, царапин.

Территориальное распространение бешенства обуславливается особенностями фенологии и этологии паразито-системного хозяина (в РФ это лисица) и имеет векторный характер — для животных это лисы, для людей — лисы, собаки, кошки, енотовидные собаки, волки. Эпизоотический процесс проявляется в виде отдельных (территориально и хронологически) редких, спорадических, в подавляющем большинстве единичных случаев с индексом очаговости около 1.0, хотя каждый случай должен рассматриваться как отдельный эпизоотический прецедент.

Паразитарная система

Биоэкологические элементы существования лиссавирусов организованы в каноническую паразитарную систему «вирус + хозяин» замкнутого, двучленного простого типа с соответствующими типологическими характеристиками. В целом лиссавирусной паразитарной системе присущ экологический полиморфизм

в зависимости от экотипа инфекции, представляющего комбинации природно-очагового, городского экотипов или их сочетаний («+/-», «-/++», «+/++»). Существующие варианты системы представляют стереотипные структуры паразито-хозяйственных взаимоотношений, в частности:

- «RABV + рыжие лисицы (*Vulpes vulpes*, red fox)» — природно-очаговое бешенство диких и домашних животных, случаи гидрофобии человека в Европе (сейчас, главным образом, в восточной части континента), спорадическая инцидентность бешенства песцов («арктических лисиц»);
- «RABV + дикие плотоядные (серые лисицы *Urocyon cinereoargenteus*, еноты, скунсы)» — природно-очаговое бешенство диких и домашних животных в Северной Америке;
- «RABV + домашние плотоядные (главным образом, безнадзорные собаки-парики)» — классическое бешенство домашних животных и десятки тысяч случаев гидрофобии людей ежегодно в Южной Азии (главным образом, в регионе Индокитая, Турции), многочисленные инциденты в Африке;
- «RABV + рукокрылые (в основном вампиры-гематофаги и насекомоядные)» — природно-очаговое паралитическое бешенство в Северной и Южной Америке;
- «RABV, африканские лиссавирусы Лагос и Дювенхейдж, вирусы EBLV-1 и 2, ABLV + рукокрылые (насекомо- и фруктоядные)» — единичные случаи летального энцефалита в Америке, Африке, Европе, Австралии, соответственно.

Сложившиеся стереотипы паразитарной системы лиссавирусов характеризуются выраженной топологической оригинальностью и самостоятельностью. В свою очередь они группируются в два паразито-системных типа — (i) наземную природно-очаговую и классическую инфекцию с RABV и (ii) воздушно-наземную природно-очаговую инфекцию с лиссавирусами рукокрылых, включая RABV [7, 9].

Природная очаговость

На протяжении обозримой многовековой естественной истории на территории РФ и сопредельных стран происходили кардинальные изменения роли животных разных видов в эпизоотическом процессе бешенства [13]. Так, с 1940-х гг. в Европе началось и к 1970-м гг. завершилось формирование преобладающего, нового для региона природно-очагового «лисьего» экотипа болезни, пришедшего на смену и альтернативного классическому (пастеровскому) городскому «собачьему» экотипу, с радикальным изменением биологических свойств вируса вследствие его адаптации к паразитарной системе нового типа. Прежде всего, это выразилось в значительном снижении вирулентности лисьего варианта RABV, супрессии канонических клинических признаков и летальности (хронизация течения заболевания у лисиц, низкая вирулентность для собак) [14, 15]. Сравнительная современная эпизоотическая ситуация в регионе представлена на рисунке 2.

Природно-очаговое бешенство, распространенное ранее в Западной Европе и сейчас преобладающее на территории Европейской части РФ (см. рис. 2), с ведущей ролью в качестве резервуара и источника инфекции рыжей лисицы, характеризуют **эпизоотические цепи двух**

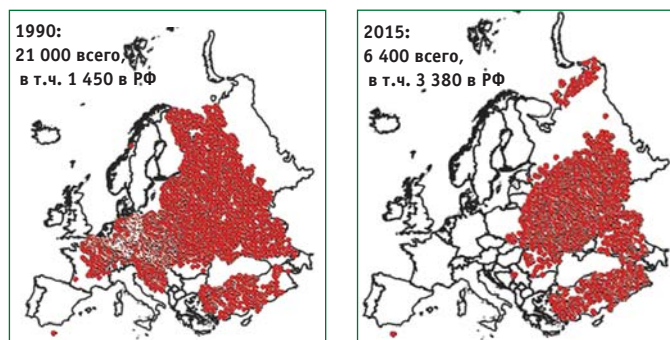


Рис. 2. Заболеваемость бешенством на территории Европы в 1990 и 2015 гг. (число случаев) [21]

Fig. 2. The rabies incidence in Europe in 1990 and 2015 [21]

типов — (i) преимущественного эстафетного типа «лиса>лиса>лиса>... и т.д.» и (ii) тупикового типа «лиса>негостальные животные (сельскохозяйственные, дикие, домашние плотоядные) и человек». Цепная передача трехчленного типа, как правило, «лиса→собака, кошка, енотовидная собака→человек», наблюдается крайне редко и особенно опасна только для людей.

Бешенство лисиц в хронической форме по продолжительности течения охватывает весь фенологический цикл: поздняя осень–начало зимы — период спаривания, весна — щенение, весна–лето — воспитание потомства, конец лета–осень — расселение молодняка. По эпизоотической цепи первого типа реализуется передача от матери потомству инфекции, активизированной родовым стрессом. Инфицированный молодняк на последнем этапе годового цикла в процессе миграции встречается в самых разнообразных природных условиях (дачные участки, пастбища, охота, разного рода рекреации) с животными негостальных групп и людьми, что обуславливает возможность заражения и выраженную осеннюю сезонность заболеваемости последних.

Заболеваемость негостальных животных многочисленных видов (сельскохозяйственные и мелкие домашние животные, енотовидные собаки, волки, белки и проч.) и человека выражается в форме тупиковых инфекций, не имеющих значения в циркуляции лиссавирусов. Это особенно относится к бешенству мышевидных грызунов, среди которых в последние десятилетия заболевание не регистрируется, и спекулятивная концепция «грызунового резервуара и источника» бешенства окончательно закрыта [13, 19].

Заболеваемость собак и кошек, традиционно самого «горючего» материала при классическом городском «собачьем» экотипе бешенства, и при «лисьем» экотипе достаточно высока; в центральном регионе РФ в последние годы около 40 % регистрируемых случаев приходится на животных-компаньонов. Именно их бешенство чаще всего служит «эпидемическим мостом», то есть амплификатором и источником инфекции для людей при контактах самого различного рода (владелец, хендлеры, охотники и т.п.).

Тем не менее, в современных условиях существование самостоятельных антропоургических очагов «собачьего» бешенства нереально по следующим причинам:

- все собаки как главный фактор антропоургических очагов подлежат вакцинации (или, по крайней мере, должны подлежать), и в наших ориентировочных рандомизированных исследованиях показано,

что в городских популяциях (в Москве) доля собак с протективным уровнем антирабических антител достигает 50 % [7];

- восприимчивость собак к современному эпизоотическому вирусу «лисьего» экотипа в 100 тыс. раз ниже (!) по сравнению с классическим уличным вирусом [14, 15];
- клиническое течение «лисьего» бешенства у собак совершенно отлично от классического, без агрессивного компонента; и инъекционный (bate scratch) способ передачи не осуществим в естественных условиях.

Формирование энзоотий природно-очагового бешенства непосредственно зависит от плотности поголовья лисиц. Средневзвешенный размер территории, необходимой для нормального жизнеобеспечения одной лисьей семьи, составляет 10 км² (окружность диаметром 3,57 км) [18]. Как увеличение, так и уменьшение этого показателя служит лимитирующим фактором, причем увеличение плотности восприимчивой популяции — главное условие активизации эпизоотического процесса. Енотовидная собака, волк, куница и другие дикие плотоядные именно из-за этого условия — во много раз более низкой популяционной плотности — не могут обеспечить циркуляцию вируса и поддерживать продолжительную активность природного очага бешенства даже в качестве случайных хозяев [7].

Существование ранее в странах Западной Европы и сейчас на территории РФ бешенства природно-очагового экотипа усугубляется одновременным развитием необычного экологического **«феномена городской лисы»** (urban fox phenomenon) — синантропизацией этих животных с освоением городских пространств. Причина — тотальное нарушение естественных условий их обитания и доступность кормовых источников в среде обитания человека. В западноевропейских странах, свободных от бешенства, феномен, несмотря на широкое распространение, имеет значение исключительно с позиций коммунальной гигиены. В то же время в центре РФ, на фоне прогрессирующего неблагополучия, проблема «лисьего» бешенства в крупных и малых городах приобретает угрожающее значение с вероятной перспективой формирования сопряженных природно-антропоургических очагов и дальнейшей трансформации природно-очагового, «лисьего» экотипа инфекции в городской, «собачий» [6].

Патогенез

Воротами инфекции при бешенстве служат двигательные концевые пластинки нейромышечного соединения в любом месте на поверхности тела животного (рис. 3). Для их достижения и требуется глубокая трансдермальная инъекция вирусосодержащей слюны бешеного животного путем укуса. Вирус «приживляется» в области внедрения в мышцы (не менее двух дней), сохраняясь в состоянии тлеющей, медленно развивающейся инфекции, локализованной здесь большую часть инкубационного периода, далее перемещается по двигательным нервным волокнам с ретроградным внутринейрональным транспортом центростремительно, то есть в ЦНС, с высокой скоростью (12 ч на преодоление одного синаптического контакта) (рис. 4). При этом важную роль в нервно-мышечном проникновении вируса играют ни-

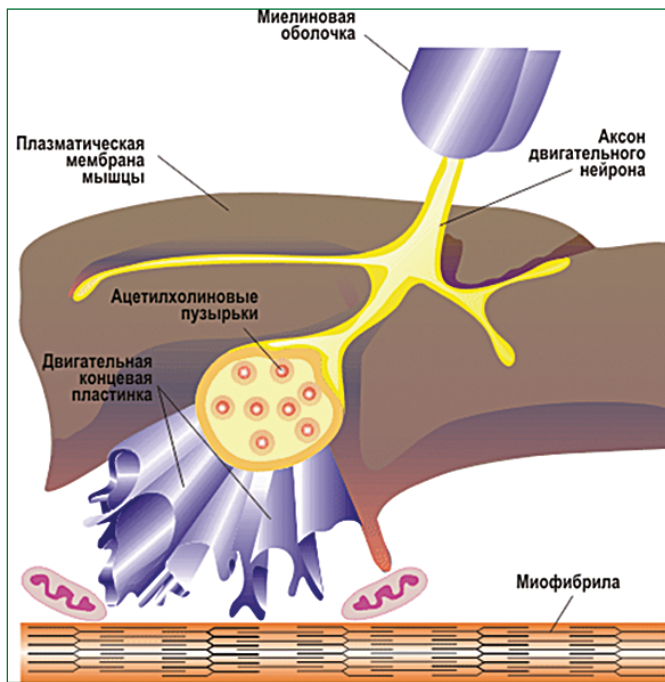


Рис. 3. Нейромышечное соединение — ворота инфекции при бешенстве [www.google.ru]

Fig. 3. Neuromuscular junction as the gates of infection with rabies [www.google.ru]

котин-ацетилхолиновые рецепторы в постсинаптической части периферических нейронов — одни из важнейших рецепторов в организме, наиболее консервативные, сохранившиеся в поздних геологических периодах у млекопитающих большого видового диапазона, что обуславливает высокую восприимчивость к рабической инфекции всех млекопитающих.

В мозге репродукция вируса сопровождается сравнительно слабыми патологическими изменениями и утратой нейронов с признаками воспаления разной степени ввиду его способности замедлять нарушения клеточного метаболизма, предотвращать апоптоз и уклоняться от реакций врожденного и адаптивного иммунитета. В патологии ЦНС над цитодеструктивными процессами преобладает дисфункция нейронов, сопровождаемая клинически выраженными нервными расстройствами, прежде всего поведенческими аномалиями, атаксией, агрессивностью, угнетением.

Далее центробежное движение вируса в обратном направлении, также транснавально, приводит к его диссеминации до исходных постсинаптических участков периферических нейронов, сопровождаемой болевыми симптомами различной локализации. Вирус обнаруживается в слюне, волосяных фолликулах, биоптатах кожи, моче, но не присутствует в крови (при бешенстве нет вирусемии).

Таким образом, для внутриорганизменного распространения вирус бешенства использует для циркуляции нервную систему в отличие от вирусемии или бактериемии (система крови) и т.п. при большинстве генерализованных инфекций. Два патогенетических механизма — нервные расстройства и экскреция вируса со слюной, где его концентрация может превышать 10 тыс. инфицирующих единиц в мл, — происходят синхронно, что принципиально важно в передаче бешенства по эпизоотической цепи инъекционным способом [21...23].

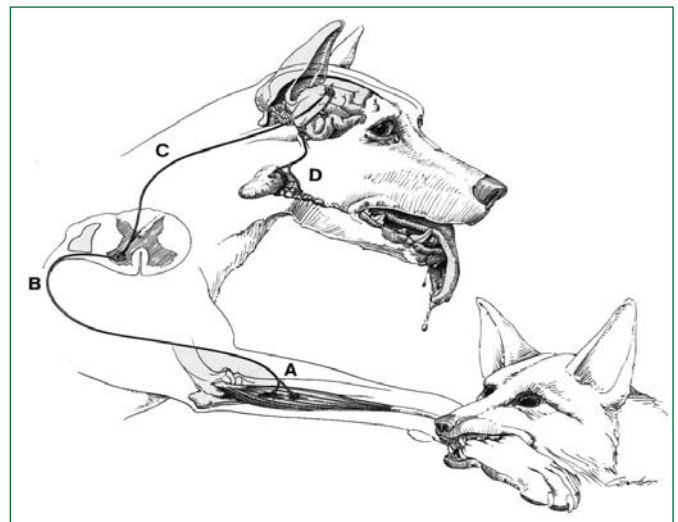


Рис. 4. Общая схема инфекционной кинетики бешенства: А — трансдермальное заражение, первичное локальное приживление вируса в миоцитах и проникновение в окончания двигательных нервов, В, С — центробежное интраневральное распространение в ЦНС, D — размножение и поражение ЦНС, центробежное выделение со слюной [16]
Fig. 4. The general pattern of the rabies infectious kinetics: A — infection transdermal, local primary engraftment in myocytes and virus penetration into the motor nerve ends, B, C — intraneural centripetal spreading in the CNS, D — reproduction and lesion CNS, centrifugal saliva excretion [16]

Иммунитет

Центральная и периферическая нервная системы — за барьерные органы системы с иммунологической привилегией; они не содержат собственных анатомических элементов иммунной системы (антигенпрезентирующих клеток и лимфоцитов) и защищены от периферии организма непроницаемым гематоэнцефалическим барьером. При сугубо невральном локализации инфекционного процесса, в отсутствие вирусемии возбудителю не противостоит адаптивный иммунный ответ, который развивается в висцеральных, периферических органах. Поэтому при бешенстве не происходит канонического иммунного ответа с общеизвестными гуморальными и клеточными реакциями. Сывороточные антитела в течение инфекции не регистрируются (кроме редких, непостоянных находок), их определение бесполезно для диагностики и других серологических целей.

Единственной мишенью терапевтического и профилактического применения антирабических антител является период «приживления» вируса непосредственно после инъекции — укуса бешеным животным, что учитывается при постэкспозиционном лечении людей. При этом важно не просто парентеральное введение препаратов антител, а интенсивная инфильтрация ими тканей в воротах инфекции. Это же относится и к профилактическому действию поствакцинальных вируснейтрализующих антител в сыворотке крови, предельный протективный титр которых должен быть не менее 0,5 МЕ/мл (приблизительно разведение 1:8) [21...23].

Симптомы

Клинические стадии течения бешенства включают в себя инкубационный и продромальный периоды, неврологические проявления, кому и смерть.

Бешенство классического (пастеровского) городского «собачьего» экотипа у животных всех видов

обычно характеризуется буйной (агрессивной) или паралитической («тихой») формами острого течения в приблизительном соотношении 2 к 1. Существует гипотеза, объясняющая такое разнообразие бешенства неоднородностью возбудителя в эпизоотическом процессе с наличием буйного и паралитического вариантов вируса [4]. Общая классическая симптоматика в этом случае — в разной степени выраженности беспокойство, возбуждение, агрессивность, пугливость, слюнотечение, затрудненное глотание, водо-, свето-, аэробоязнь, депрессия, атаксия, параличи задних конечностей. У собак как основного резервуара и источника инфекции этого экотипа признаками, имеющими эпизоотологическое значение, являются острое течение с относительно короткой инкубацией в две недели (возможно короче при проникающих укусах нервов), 2...3-дневный продромальный период, клинически выраженный разрезательный период (синхронная агрессия, слюнотечение и укус очередной жертвы) в течение 1...2 дней, обязательная смерть (в большинстве случаев в общественных местах агрессивная собака будет безотлагательно уничтожена). Естественно, что такой укороченный инфекционный цикл требует высокой частоты контактов и возможен лишь при достаточной популяционной плотности восприимчивых собак, прежде всего безнадзорных, в городских условиях (как указано выше, в настоящее время классическое «собачье» бешенство наблюдается главным образом в Южной Азии и Африке).

Бешенство природно-очагового «лисьего» экотипа радикально отличается. Лисицы являются хронически инфицированным резервуарным хозяином, переносят инфекцию и служат вектором и источником заражения для млекопитающих прочих видов и человека в естественных условиях практически без каких-либо регистрируемых клинических проявлений. Летальность бешенства лисиц не определяется, но в эпизоотическом процессе очевидно «перезимовывание» инфекции. Единственным диагностическим ориентиром можно считать изменение обычных для лисицы поведенческих инстинктов, которые в норме характеризуют ограниченность ареала, скрытый, отшельнический сумеречный образ жизни. Наблюдается потеря естественной осторожности, врожденного чувства опасности; вследствие этого — беспричинное перемещение на большие расстояния (зафиксированный «рекорд» миграции 400 км), появление в несвойственных местах, вдали от мест обитания, безбоязненное посещение дворов, помещений для домашних животных, жилья, приближение к животным других видов — естественным врагам, к людям, необычные контакты с ними, агрессивные реакции ответного типа в случаях нападения на «чужака» и драк. **Если лисица обнаруживается днем на используемых человеком территории или объекте, то уже одно это является ненормальным и должно служить поводом подозревать у нее бешенство природно-очагового экотипа.**

В связи со значительно пониженной вирулентностью хронического лисьего варианта RABV у других млекопитающих, зараженных лисицами, инкубационный период болезни более продолжительный (возможно до месяца и более). Вариабельные клинические признаки, в большинстве случаев без обязательного проявления канонической агрессии, ограничиваются **мани-**

акально-депрессивным синдромом с несвойственными формами поведения и поведенческих реакций: упорным, безудержным болезненным стремлением совершать необычные поступки, непокорностью и буйством (типично для КРС), дромоманией (необычное беспричинное длительное отсутствие дома), яростью, спровоцированным нападением на людей в ответ на попытки брать больное животное на руки и фотофобией (типично для кошек), медленно прогрессирующим развитием коматозного состояния (до трех недель) и смертью [7, 8, 10, 13].

Патолого-анатомические изменения

Макроскопических признаков, специфически характеризующих бешенство, не отмечено. Ввиду этого, а также в связи с высоким риском заражения людей, трупы убитых и павших животных (за исключением головы) не подлежат вскрытию, их сжигают или утилизируют на ветеринарно-санитарных предприятиях. При посмертном обследовании головной мозг не отличается от нормального, но в мазках-отпечатках и на гистосрезах тканей двигательных центров (продолговатый мозг, гиппокамп, мозжечок) в нейронах обнаруживают вирусные цитоплазматические эозинофильные тельца-включения — компактные фабрики внутриклеточного созревания вирусных частиц, так называемые тельца Негри (или Бабеша-Негри). Они выявляются при остром бешенстве классического «собачьего» типа и не обнаруживаются (или непостоянны) при природно-очаговом бешенстве хронизированного «лисьего» типа. Поэтому отсутствие телец Негри не означает отрицательного диагноза, необходимо использовать другие методы исследования.

Диагностика

Из-за отсутствия конкретных, постоянных симптомов и патогномоничных изменений тривиальная клиническая и патоморфологическая диагностика при бешенстве сомнительна и может быть только ориентировочной. Сходная картина бывает при ряде инфекций, таких как болезнь Ауески (псевдобешенство), листериоз, прионные болезни, энцефалиты различной этиологии, при ценурозе, других паразитарных, незаразных заболеваниях, интоксикациях и т.п. патологических состояниях, сопровождающихся поведенческими аномалиями и беспокойством. С учетом этого, а также ввиду особой злокачественности, необходимости проведения высоко затратных жестких санитарных и противо-эпизоотических мероприятий, во избежание риска для окружающих, лабораторная диагностика является решающим элементом в контроле бешенства.

В РФ диагностика бешенства регламентируется ГОСТ'ом 26075-2013 «Межгосударственный стандарт. Животные. Методы лабораторной диагностики бешенства» [3]. К важным условиям постановки диагноза относится экстренность, получение в качестве специментов свежего материала чувствительных частей головного мозга в нативном состоянии, вирусологическое исследование и идентификация возбудителя в мазках-отпечатках и культуре клеток НГУК-1 с помощью метода флюоресцирующих антител, совмещающего органно-топографическую и серологическую специфичность, интрацеребральным заражением белых мышей-

сосунков. Для контроля поствакцинального иммунитета применяют реакцию нейтрализации вируса в культуре клеток НГУК-1 [3, 23].

Лечение

Животных всех видов, контактировавших с источниками инфекции и проявивших продромальные или клинические признаки, следует немедленно эвтаназировать, так как все контакты с ними сопряжены с высоким риском заражения окружающих.

Описаны случаи излечения 25 пациентов — людей с симптомами гидрофобии с помощью комбинации искусственной комы (барбитураты, кетамин) и интенсивной противовирусной терапии (рибавирин, адамантан) без применения стандартных антирабических иммунобиопрепаратов (так называемый «Милуокский протокол» [24]).

Профилактика и меры борьбы

Все мероприятия, связанные с бешенством, в РФ регламентируются Правилами «Бешенство. Санитарные правила СП 3.1.096-96. Ветеринарные правила ВП 13.3.1103-96» [1]. Ввиду чрезвычайного значения болезни в ветеринарии и здравоохранении практически полезно использование положений «Кодекса здоровья наземных животных» МЭБ [23].

Контроль бешенства в принципе предполагает сведение к минимуму риска для здоровья населения, а также потерь от заболеваемости и гибели продуктивных и мелких домашних животных. В структуре мероприятий можно выделить следующие укрупненные элементы:

- искоренение бешенства домашних плотоядных, прежде всего собак как наиболее восприимчивого и опасного звена в эпидемических цепях;
- защита сельскохозяйственных животных и человека;
- контроль природно-очагового бешенства.

Массовая вакцинация собак остается единственным реальным способом прерывания инфекционного цикла, отмены «эпидемического моста» между животными и людьми при бешенстве обоих экотипов — как «собачьем», так и «лисьем». По многочисленным авторитетным оценкам и на основе международного опыта, для этого достаточно вакцинировать 70 % собак там, где инфекция среди них по-прежнему широко распространена или спорадически регистрируется. Тем самым восприимчивая популяция сокращается в три раза, две из каждых трех собак становятся невосприимчивыми и выключаются из эпизоотического процесса, вероятность контактов и контактной передачи становится эпизоотически незначимой. Распространение бешенства среди собак быстро прекращается, и вместе с этим исключается риск заражения людей.

Массовая антирабическая вакцинация собак — также наиболее экономичный способ защиты людей и домашних плотоядных. В сравнительном стоимостном отношении при современных возможностях и доступности вакцин затраты составляют всего 10 % от указанных выше расходов на постэкспозиционные обработки при экстренном лечении жертв укусов. Именно эта мера при правильной реализации национальными ветеринарными службами достаточна для предотвращения заболеваемости и смертности людей от бешенства во всем мире [20].

Конкретные меры в отношении контроля бешенства в региональных масштабах должны быть запрограммированы и включать в себя обязательную регистрацию (нотификацию) инцидентности и любых изменений эпизоотической ситуации или применяемых мероприятий как на федеральном, так и на административно-территориальном уровне, обязательный административный учет, контроль, идентификацию и регламентацию численности домашних, бездомных и диких плотоядных. На основании многолетнего успешного опыта по борьбе с бешенством в Западной Европе в 1990-х гг. (см. рис. 2) общий противоэпизоотический алгоритм искоренения болезни и обеспечения благополучия предполагает:

- максимальный уровень общественной информированности и сознательное, ответственное отношение к содержанию домашних животных и проблеме бешенства;
- максимальный охват вакцинацией домашних плотоядных безотносительно к месту обитания;
- принятие специальных мер по контролю за перевозками животных-компаньонов, включая сезонные выезды на дачи, прогулки, охоту и т.п.;
- безусловную ликвидацию беспризорности собак и кошек как аномального явления в современной городской среде;
- защиту пастбищных животных в зонах риска путем вакцинации;
- сокращение численности восприимчивых животных-резервуаров природно-очагового бешенства до необходимых лимитов (в условиях РФ лисиц до 0,1 гол./км²).

Ветеринарные наука и практика располагают широким спектром лицензированных отечественных и импортируемых антирабических вакцин, разработанных в соответствии со стандартами МЭБ и создающих иммунитет продолжительностью не менее одного года, препаративных форм в моно- и поливалентных ассоциациях, способов их применения. Для специфической профилактики животных всех видов, кроме диких плотоядных, применяют вакцины только убитого типа [1, 22, 23].

Оральная вакцинация лисиц

В настоящее время ОВЛ — это безальтернативный метод сокращения популяционной восприимчивости лисиц в природных очагах бешенства. Специально созданные для этого отечественные и зарубежные живые вакцины обладают высокой стабильностью и иммуногенной эффективностью для лисиц, безопасны для десятков видов нецелевых домашних и диких животных, включая грызунов. Вакцинные штаммы вируса не обладают нейротропизмом, то есть вакцинальный процесс принципиально отличается от патогенеза бешенства (см. выше), не затрагивает ЦНС, и вирус в головной мозг не проникает.

Препаративная форма оральной вакцины представляет собой приманку, состоящую из кормовой оболочки, в полость которой помещен контейнер (блистер) с 2 мл иммунизирующего препарата, закрепленный в середине такой приманки фиксирующим веществом (рис. 5). Оболочка содержит аттрактивные пищевые добавки и антибиотик тетрациклинового ряда, который,



Рис. 5. Пример привлекательного брикета-приманки с антирабической вакциной: слева общий вид брикетов (кормовая оболочка, в полость которой помещен блистер), справа размещение брикета в качестве приманки [raboral.com]

Fig. 5. Example briquette attractive bait with rabies vaccine: the left common briquette view (food wrapper, the cavity which is placed a blister), the right apportionment of the preform as bait [raboral.com]

накапливаясь в тканях костей и зубов, служит биомаркером: по его наличию (флуоресцентному окрашиванию слоев костной ткани, где откладывается маркер с образованием «колец») судят о поедании животными приманок с вакциной.

Главным условием оральной иммунизации при поедании приманки является путь доставки иммуногена в макроорганизм — обязательное разрушение-разгрызание блистера, попадание содержимого на поверхность слизистой пищеводно-глоточной области, проникновение в лимфоидные скопления (миндалины). Без этого, при транзите в желудок блистера с иммуногеном, последний полностью разрушается и иммунизации не происходит. Именно поэтому бессмысленно использовать оральные препараты для животных других видов, в частности, собак, которые при потреблении пищи ее не разгрызают, а проглатывают.

ОВЛ применяют с соблюдением неких отработанных тактических стандартов и требований, обусловивших эффективность мероприятия в контроле природно-очагового бешенства на большей части Западной Европы. Согласно Report of the Scientific Committee on Animal Health and Animal Welfare [22], важнейшими из них являются:

- планирование, организация и координация работы совместно с администрацией вплоть до аппарата государственных учреждений;
- привлечение к работе природоохранных организаций (егерей, охотников) на возмездной основе;
- секторальная стратегия вакцинации с определением тактики для каждой зоны (кратность, сезоны, кольцевая, барьерная, вынужденная вакцинация, естественные преграды и т.п.);
- одновременный охват мероприятием всей неблагополучной территории (области, страны) независимо от площади, исключая сохранение остаточных очагов инфекции. Минимальный размер зоны для ОВЛ — 5000 км² (окружность радиусом ~ 70 км);
- раскладка приманок с плотностью от 18...20/км² до 20...30/км² в зависимости от плотности поголовья лисиц (расстояние между разложенными приманками ~ 100...110 м);
- ручная или аэральная (более эффективная в труднодоступных местах) методика территориального распределения приманок;

- двух-трехкратная вакцинация с весенне-осенним циклом (март–май и сентябрь–ноябрь), определяемым фенологией лисицы (рождение потомства и спаривание, соответственно);
- обязательный контроль потребления приманок по тетрациклиновому биомаркеру и иммунного статуса по титрам нейтрализующих антител;
- потребление не менее 75 % приманок (по тетрациклиновому маркеру);
- иммунизация не менее 70 % лисиц (по наличию антител в протективных титрах). Противоэпизоотическая значимость этого уровня защиты восприимчивой популяции аналогична показанной выше применительно к вакцинации собак. Таким образом, одна восприимчивая лисица встречается на площади не 10, а 30 км² (окружность диаметром 6 км), что делает нереальными контакты и передачу инфекции;
- обязательный систематический эпизоотологический мониторинг на бешенство и потребление оральной вакцины в зоне применения ОВЛ.

На примере Чехии и Польши (2000–2004 гг.) очевидно, что таким образом можно искоренить бешенство в масштабе стран за один-два цикла ОВЛ, то есть за полтора-два года [5, 21, 22, 23].

Бешенство животных и гидрофобия человека в РФ

Согласно данным статистического ретроспективного анализа заболеваемости людей бешенством-гидрофобией в Российской империи, СССР и РФ глубиной около пяти веков, осуществленного Сидоровым Г.Н. и соавт. [13], заражение происходило при контактах с млекопитающими 21 вида (таксона) (5,5 % видового состава для всей страны). 81...100% случаев приходится на собак, лисиц, кошек, волков, енотовидных собак (1,3 % видового состава). К остальным животным — источникам инфекции относятся (по убыванию) корсак, песец, шакал, барсук, хорек, куница, бурый и белый медведи, белка, суслик, летучая мышь, крупный рогатый скот, свинья, коза, овца, лошадь. Не было случаев заражения людей от насекомых и зайцеобразных, и казуистически редко — от грызунов (только от белки и суслика). В РФ за период 1945–2015 гг. между заболеваемостью бешенством людей и животных в России существует достоверная коррелятивная связь.

Библиографию см. на сайте издательства <http://logospress.ru>

ABSTRACT

V.V. Makarov

People's Friendship University of Russian (115093, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 8/2).

Rabies. The main virological and bio-ecological elements of the infectious cycle of rabies that determine the manifestation of epizootic and epidemic process were considered. The natural nidality and the «fox mediated» ecotype of the disease on the territory of the Russian Federation were characterized. The modern data regarding symptomatology, pathogenesis, features of the immune response, diagnosis and control of the rabies, oral vaccination of the foxes, human of hydrophobia were demonstrated and interpreted. **Keywords:** rabies, Lyssaviruses, natural nidality, pathogenesis, oral vaccination of foxes, the hydrophobia of human.