

БЯС ПРИ ЧОВЕКА – ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

М. Баймакова

Клиника по инфекциозни болести, МБАЛ, ВМА – София

RABIES IN HUMANS: GENERAL CHARACTERISTIC, TREATMENT AND PREVENTION

M. Baymakova

Clinic of Infectious Diseases, Military Medical Academy – Sofia

Резюме. Годишно бесът причинява смъртта на повече от 55 000 души. Засегнати са основно страните от Африка и Азия. Случаите на бяс в Европа и Северна Америка са рядкост, но това не е причина заболяването да бъде подценявано. Целта на настоящия обзор е да се прегледа научната периодика по въпросите, засягащи етиологията, лечението и превенцията на рабиесната инфекция. След 2005 г. научната общност работи усилено по изготвянето на лечебен алгоритъм срещу беса. Засега успехът е минимален в тази насока.

Ключови думи: бяс, етиология, лечение, превенция

Summary. The deaths caused by rabies is over 55 000 people annually. It concerns mainly the countries of Africa and Asia. The cases of rabies in Europe and North America are rare, but that is not a reason to underestimate this disease. The aim of this review was to review medical journals in relation to aetiology, treatment and prevention of rabies. Since 2005, the scientific community has worked hard in preparing guideline for rabies treatment. Until now, the success in this direction is minimal.

Key words: rabies, aetiology, treatment, prevention

ОБЩА ХАРАКТЕРИСТИКА

По данни на Световната здравна организация (СЗО) бесът е едно от най-сериозните инфекциозни заболявания. За него са известни няколко ключови и недвусмислени факта [47]:

- бесът се среща в повече от 150 страни;
- в световен мащаб повече от 55 000 души умират от бяс всяка година;
- на всеки 10 минути един човек умира от бяс;
- 40% от хората, които са ухапани от животно, съмнително болно от бяс, са деца под 15-годишна възраст;
- основният процент от смъртните случаи поради бяс при човека са в резултат на контакт с кучета, болни от бяс;
- почистването на раната и имунизацията в първите няколко часа след контакт с болно от бяс

животно (или съмнително болно) може да предотврати появата на бяс и смъртта;

- всяка година повече от 15 млн. души по света получават постекспозиционна превантивна ваксинация за предотвратяване на болестта – очаква се това да предотврати стотици хиляди смъртни случая от бяс годишно.

С проблемите на беса се занимават няколко световни организации, като World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Health Protection Agency (HPA) и др. [15, 25, 47]. Конкретно с проблемите на заболяването са ангажирани две международни структури: World Rabies Day и Global Alliance for Rabies Control (GARC). И двете организации преследват сходни цели [21, 48]:

- предотвратяване на смъртните случаи от бяс чрез информирание и образование на обществото на всички нива;

- масова ваксинация на животните (резервоари на беса);

- профилактика при човека.

World Rabies Day провежда ежегодни срещи на 28 септември – Световния ден за борба с беса. Global Alliance for Rabies Control е организация с нестопанска цел с два клона [21]:

- Алианс за контрол на беса, със седалище в Шотландия, създадено през 2006 г.

- Глобалния алианс за контрол на беса, създаден през 2007 г. в САЩ.

Патрон на организацията е проф. д-р Alexander McCall Smith.

Бесът е остра вирусна, особено опасна зооноза от групата на покривните инфекции, която се предава на човека при ухапване посредством слюнката на болни от бяс животни и се характеризира с тежко поражение на централната нервна система и летален изход [3, 6, 8, 10].

През ноември 1881 г. Луи Пастър изолира уличния вирус на беса от мозъка на болна крава [2]. След многобройни пасажии причинителят

на беса се атенюира и става безвреден, поради което е наречен *virusfixe*. На 6 юли 1885 г. ваксината, приготвена от *virusfixe*, е приложена на човек [26]. По същество тя представлява суспензия от гръбначен мозък на заразени с този щам зайци. В България пионер в изучаването на това заболяване и в произвеждането на противобясна ваксина е д-р М. Иванов. През октомври 1897 г. се поставя началото на противобясната имунизация в България [2]. От 1954 г. бесът фактически се смята за ликвидиран в страната [2]. Пробив в системата е регистриран през годините 1956, 1957, 1959, 1963, 1974, с по един случай при всяка една от тях [2]. Тези 5 случая са наблюдавани в пограничните райони. Последният регистриран случай е от 1994 г. при 8-годишно дете, ухапано от бясно куче в Търговищко [2, 5].

Основният причинител на беса е *Rabies virus*, принадлежащ към род *Lyssavirus* (гр. лудост) от семейство *Rhabdoviridae* (гр. пръчка). Към настоящия момент род *Lyssavirus* включва 14 представителя (табл. 1) [13, 19, 26, 32, 35, 46].

Таблица 1. Класификация на *Lyssaviruses*

Вид	Абревиатура (ICTV)*	Географски произход	Потенциален източник	Причинител на бяс при човека
Rabies virus	RABV	Целият свят (с изкл. на няколко острова)	Месоядни животни (целия свят) Прилепи (<i>Chiroptera</i> – само в Америка)	ДА
Lagos bat virus	LBV	Африка (Субсахара)	Плодоядни прилепи (<i>Megachiroptera</i>)	НЕ
Mokola virus	MOKV	Африка (Субсахара)	Неизвестен	ДА
Duvenhage virus	DUVV	Южна Африка	Насекомоядни прилепи (<i>Chiroptera</i>)	ДА
European bat lyssavirus type 1	EBLV-1	Европа	Насекомоядни прилепи (<i>Eptesicus serotinus</i>)	ДА
European bat lyssavirus type 2	EBLV-2	Европа	Насекомоядни прилепи (<i>Myotis daubentonii</i>)	ДА
Australian bat lyssavirus	ABLV	Австралия	Плодоядни/ Насекомоядни прилепи (<i>Megachiroptera/Microchiroptera</i>)	ДА
Aravan virus	ARAV	Централна Азия	Насекомоядни прилепи (<i>Myotis blythi</i>)	НЕ
Khujand virus	KHUV	Централна Азия	Насекомоядни прилепи (<i>Myotis mystacinus</i>)	НЕ
Irkut virus	IRKV	Източен Сибир	Насекомоядни прилепи (<i>Murina leucogaster</i>)	ДА
West Caucasian bat virus	WCBV	Кавказки регион	Насекомоядни прилепи (<i>Miniopterus schreibersi</i>)	НЕ
Нови генотипове				
Shimoni bat virus [32]	SHIBV	Кения (Африка)	Прилепи (<i>Hipposideros commersoni</i>)	НЕ
Bokeloh bat virus [19]	BBLV	Долна Саксония (Германия)	Прилепи (<i>Myotis nattereri</i>)	НЕ
Ikoma virus [35]	I KOV	Централна Африка	Цибетка (<i>Civettictis civetta</i>)	НЕ

*ICTV = International Committee on Taxonomy of Viruses

Вирусът притежава едноверижна РНК, нефрагментирана, линейна с отрицателна полярност. Той е с размери 180 nm дължина и 75 nm ширина, с изтеглена пръчковидна форма, наподобяваща „куршум“ или „бацил“ [4, 6, 13, 46]. Има два основни структурни компонента: спираловиден рибонуклеопротеид и бислойна липидна мембрана. Вирусът има следните структурни протеини: N-протеин, Р-фосфопротеин, L-полимераза, G-протеин и М-протеин [4, 13]. Вирусът на беса е сравнително устойчив в околната среда. При 4°C се запазва няколко месеца, а при -70°C няколко години. При загряване на 60°C се инактивира за 5 min, а при 100°C за 2 min [4, 7, 13, 46]. Силно чувствителен е към ултравиолетово лъчение и пряко слънчево въздействие. Липо-разтворителите (етер, хлороформ и др.) бързо го инактивират. Вирусът се съхранява добре в глицерин и в тъканите на умрели животни.

Бесът е класическа зооноза. Извор на заразата са всички топлокръвни животни, но поради особеностите в механизма на предаване циркулира основно сред диви и домашни хищници. С най-голямо значение са представителите на семейство кучешки, хищни птици, млекопитаещи и тревопасни домашни животни: лисици, вълци,

чакали, койоти, мангусты, прилепи, кучета, котки, миещи мечки, гризачи и др. [6, 9, 15, 47]. Предава се лесно помежду им чрез слюнка при ухапване или чрез лигавици и наранена кожа при контакт. Животните отделят вируса на беса 10-12 дни, преди да демонстрират клинично заболяването – това е срокът, за който се наблюдават тези от тях, които са съмнителни за бяс. Бесът е разпространен по целия свят (с изключение на Антарктида). Според извора на заразата се обособяват три типа огнища [6, 9, 13, 15, 47]:

- *природни* (огнища на дивия бяс) – вирусът циркулира сред дивите животни;
- *антропургични* (огнища на уличния бяс) – вирусът циркулира сред домашните животни;
- *смесени* (природно-антропургични) – осъществява се обмен на вируса между диви и домашни животни.

Основен резервоар на беса в Европа са лисици, чакали и вълци [46, 47]. Напоследък все по-често се съобщават случаи на *тих бяс* – състояние, при което дивите животни (особено лисиците) се държат като питомни – те са кротки и гальовни [46, 47].

Предаването на заразата от човек на човек е теоретично възможно, но никога не е било доку-

Таблица 2. Изход при лица, заразени с бяс след органа (тъканна) трансплантация

Година	Място	Трансплатиран орган (тъкан)	Изход	Източник
1978	САЩ	Роговица	Летален	Houff et al., 1979 [28]
1979	Франция	Роговица	Летален	Galian et al., 1980 [20]
1981	Тайланд	Роговица	Летален	Thongcharoen et al., 1981 [41]
1981	Тайланд	Роговица	Летален	Thongcharoen et al., 1981 [41]
1987	Индия	Роговица	Летален	Gode et al., 1988 [22]
1988	Индия	Роговица	Летален	Gode et al., 1988 [22]
1994	Иран	Роговица	Летален	Javadi et al., 1996 [31]
1994	Иран	Роговица	Летален	Javadi et al., 1996 [31]
2004	САЩ	Черен дроб	Летален	Srinivasan et al., 2005 [40]
2004	САЩ	Бъбрек	Летален	Srinivasan et al., 2005 [40]
2004	САЩ	Бъбрек	Летален	Srinivasan et al., 2005 [40]
2004	САЩ	Графт от илиачна артерия	Летален	Srinivasan et al., 2005 [40]
2005	Германия	Бял дроб	Летален	Maier et al., 2010 [34]
2005	Германия	Бъбрек	Летален	Maier et al., 2010 [34]
2005	Германия	Бъбрек + панкреас	Летален	Maier et al., 2010 [34]
2005	Германия	Роговица	Оцелял (преживял)	Maier et al., 2010 [34]
2005	Германия	Роговица	Оцелял (преживял)	Maier et al., 2010 [34]
2005	Германия	Черен дроб	Оцелял (преживял)	Maier et al., 2010 [34]

ментирано. В научната литература са публикувани случаи на заразяване след трансплантиране на тъкани и органи от инфектирани донори (табл. 2) [14, 20, 22, 28, 31, 34, 40, 41].

Срещат се 2 варианта на вируса: *див уличен вирус*, който циркулира в естествени условия сред диви и домашни животни и е силно патогенен, и *virusfixe* – непатогенен ваксинален щам, получен от Л. Пастър чрез неколкостепенни пасажии през мозъка на зайци [9, 13]. Инкубационният период при това заболяване може да варира в широки граници – от 5 дни до 1 година и повече, като най-често е 3-6 седмици [6, 9, 13]. Определя се от вида и разположението на раната, отдалечеността от централната нервна система: например при входна врата долен крайник инкубационният период ще е много по-дълъг в сравнение с входна врата в областта на главата; от имунния статус на пациента. Заболяването протича в 2 форми: *енцефалитна* (възбудна) и *паралитична* (тиха) [9, 13]. И двете форми на бяс прогресират до парализа на фарингеалната и респираторната мускулатура, гърчове, кома и смърт в рамките на 1 до 3 седмици. По-често се среща енцефалитната (възбудната) форма. Енцефалитната (възбудната) форма протича в три периода: продромален, ексцитационен и паралитичен [9, 13]. Освен описаните две форми могат да се наблюдават още *булбарна* – при която след продромалния стадий се засягат централните на дишането и вазомоторите с последваща бърза смърт; *малкомозъчна* – с подчертани прояви на двигателна хиперактивност, нарушения в походката и равновесието, и по *типа на Ландри* – прогресираща асцендентна парализа, която започва направо или веднага след продромите [6, 9, 13].

ПОСТЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Бесът е сериозен проблем за общественото здравеопазване в развиващите се страни [18]. Постекспозиционната профилактика е ефективна, ако своевременно се извърши почистване на раната, имунизация с модерна клетъчнокултурална ваксина и прилагане на човешки противобесен имуноглобулин. СЗО препоръчва различен подход за действие при човека, в зависимост от различните категории контакт с бясно или съмнително бясно животно (табл. 3) [47].

Ваксини. Човешките противобесни ваксини са инактивирани и не предизвикват цитотоксичен Т-клетъчен имунен отговор, който се наблюдава при живите атенюирани или рекомбинантни ваксини за животни, което е важно за изчистването

на вируса от организма [30]. Златният стандарт е човешката клетъчна диплоидна ваксина, която се използва широко от средата на 70-те години на ХХ век [26]. Една от нейните алтернативи са пречистените ваксини от кокоши ембриони [26]. Постекспозиционна профилактика се извършва посредством два вида ваксини: за интрамускулно и интрадермално приложение. При интрамускулните ваксини са познати две схеми на приложение, а при интрадермалните – три (табл. 4 и табл. 5) [46].

През октомври 2008 г. СЗО сформира работна група от експерти по въпросите на беса с цел актуализиране на схемите за постекспозиционна профилактика. Експертите извършват подробен обзор на научната литература, консултации с производителите на ваксини и консултации с други отговорни фактори [38]. През 2010 г. работната група излиза със становище за промяна на масово прилагания *Essen regimen* с отпадане на ваксинацията на 28-ия ден [38]. Препоръчва се новопредложената 4-дозова схема да се прилага в комбинация с човешки противобесен имуноглобулин при здрави, иммунокомпетентни лица. На базата на тази препоръка *Uwanyiigira* и сътр. провеждат ретроспективно проучване върху 110 пациенти с цел проверка ефективността на тази схема [43]. При 6 от пациентите след прилагане на четирите ваксини и проведено серологично изследване на 21-ви и 29-и ден се оказва, че имат титър на антителата под изискваното ниво от 0,5 IU/mL. Не е установена точната причина за този резултат при шестимата пациенти. Поради това *Uwanyiigira* и сътр. препоръчват при прилагане на 4-дозовата схема да се извършва контролно серологично изследване на 21-вия ден от първата ваксинация.

От 1984 г. в Марбург (Германия) фирмата Novartis започва производството на пречистена от кокоши ембриони противобясна ваксина [17]. Тя е лицензирана в 19 страни от Европейския съюз (Австрия, Белгия, България, Великобритания, Германия, Дания, Ирландия, Испания, Италия, Люксембург, Нидерландия, Полша, Португалия, Румъния, Словакия, Унгария, Франция, Чехия, Швеция) и в още 3 страни от Европа (Норвегия, Хърватска, Швейцария) [17]. Другият основен производител на противобесни ваксини е Sanofi Pasteur (Sanofi-Aventis Group), който произвежда два вида ваксини, лицензирани в 19 страни от Европа: човешка диплоидна клетъчна ваксина и вероклетъчна ваксина [17]. В САЩ са лицензирани три ваксини: човешка диплоидна клетъчна ваксина, пречистена от кокоши ембриони вакси-

Таблица 3. Указания на СЗО за лечение на бяс в зависимост от различните категории контакт

Категория на контакта	Контакт с бясно или съмнително бясно домашно или диво животно	Контакт с инфектиран животински труп	Схема на лечение
I	Докосване/хранене на животно, без контакт със слюнка, неувредена кожа на пациента преди и по време на контакта	Докосване до инфектиран животински труп, неувредена кожа	<ul style="list-style-type: none"> • Не е необходимо лечение • В случай на несигурност се препоръчва постекспозиционна ваксинация (интрамускулно или интрадермално) по познатите схеми
II	<ul style="list-style-type: none"> • Животното е ухапало леко или облизало откритите части на кожата на пациента • Контакт със слюнка • Повърхностни, некървящи драскотини, направени от животното, с изключение на драскотини по главата, шията, областта на лопатките, горната и долната част на ръцете (вж. контакт III категория) 	Докосване до инфектиран животински труп, увредена кожа	<p>Незабавна постекспозиционна ваксинация (интрамускулно или интрадермално) по познатите схеми</p> <p>В случай на несигурност да се приложи едновременно постекспозиционна ваксинация (интрамускулно или интрадермално) по познатите схеми + имуноглобулин (HRIG¹, ERIG² или F(ab')₂).</p> <p>Ако след изследване се докаже, че животното не е бясно, се препоръчва преекспозиционна профилактика по познатите схеми</p> <p>Да се провери имунният статус срещу тетанус</p>
III	<ul style="list-style-type: none"> • Всички ухапвания • Кървящи драскотини • Всички драскотини по главата, шията, областта на лопатките, горната и долната част на ръцете • Контакт на лигавицата на пациента със слюнката на животното (при облизване или пръскане) 	Контакт на инфектиран животински труп с лигавица или прясна кожна рана.	Незабавно да започне постекспозиционна ваксинация (интрамускулно или интрадермално) по познатите схеми + имуноглобулин (HRIG, ERIG или F(ab') ₂).

¹HRIG – Human Rabies Immune Globulin

²ERIG – Equine Rabies Immune Globulin

Таблица 4. Постекспозиционна профилактика с интрамускулна ваксина

Схема	Брой ваксини	Ден на поставяне	Място на поставяне (възрастни)*	Място на поставяне (малки деца)*
Essen regimen	1	0	В делтоидната област	В предно-страничната част на бедрото
	1	3		
	1	7		
	1	14		
	1	28		
Zagreb regimen	2	0	В десния и левия делтоиден мускул	В предно-страничната част на лявото и дясното бедро
	1	7	В делтоидната област	В предно-страничната част на бедрото
	1	21		

*Не трябва да се прилага в глутеалната област поради по-слабите нива на неутрализиращи антитела

на и адсорбентна противобясна ваксина [23, 39, 44]. Във Великобритания са лицензирани първите две ваксини [44]. В България се употребяват пречистена от кокоши ембриони противобясна ваксина и вероклетъчна ваксина [1, 17].

Имуноглобулини. Към днешна дата са налични три вида биологични продукти за пасивна имунизация срещу бяса [46]:

- човешки противобесен имуноглобулин (Human Rabies Immune Globulin, HRIG);
- конски противобесен имуноглобулин (Equine Rabies Immune Globulin, ERIG);
- високопречистеният продукт F(ab')₂ получен от ERIG.

Биопрепаратът HRIG представлява разтвор на имунологично активната белтъчна фракция,

Таблица 5. Постекспозиционна профилактика с интрадермална ваксина

Схема	Брой ваксини	Ден на поставяне	Място на поставяне (възрастни)	Място на поставяне (малки деца)
Original Thai Red Cross regimen	2	0	В десния и левия делтоиден мускул	В предно-страничната част на лявото и дясното бедро
	2	3		
	2	7		
	0	14	–	–
	1	28	В делтоидната област	В предно-страничната част на бедрото
	1	90		
Updated Thai Red Cross regimen	2	0	В десния и левия делтоиден мускул	В предно-страничната част на лявото и дясното бедро
	2	3		
	2	7		
	0	14	–	–
	2	28	В десния и левия делтоиден мускул	В предно-страничната част на лявото и дясното бедро
Eight-site regimen	8	0	На осем различни места (горната част на ръката, страничната част на бедрото, супраскапуларната област, долния квадрант на корема)	На осем различни места (горната част на ръката, страничната част на бедрото, супраскапуларната област, долния квадрант на корема)
	0	3	–	–
	4	7	В десния и левия делтоиден мускул + страничната част на двете бедра	В десния и левия делтоиден мускул + страничната част на двете бедра
	0	14	–	–
	1	28	В делтоидната област	В предно-страничната част на бедрото
	1	90		

изолирана от кръвна плазма на кръводарители, предварително имунизирани с противобясна ваксина. HRIG (както и ERIG и F(ab')₂ не се прилага самостоятелно, а само в съчетание с противобясна ваксина. В зависимост от епидемиологичната обстановка лекарят решава за всеки конкретен случай дали да приложи само ваксина, или да проведе смесено лечение с HRIG и противобясна ваксина. Имуноглобулинът се инжектира строго мускулно в деня на ухапването по 20 IU/kg телесна маса, като цялата доза се прилага еднократно [46]. Важен момент тук е фактът, че HRIG трябва да се приложи не по-късно от 7 дни след първата имунизация. Преди употреба препаратът трябва да се затопли до стайна температура. Имуноглобулинът може да се приложи и локално – като след почистване и внимателно измиване на раната със сапун, обилно изплакване с вода и след дезинфекция се тампонира с HRIG. Същият може и да се инфилтрира инжекционно в тъканите около раната (раните).

Понастоящем произвежданият ERIG и неговият субпродукт F(ab')₂ са високо пречистени и

появата на нежелани реакции е значително намалена. Въпреки това трябва да се има предвид, че те са с хетероложен произход, което носи известен риск (макар и малък) от реакция на свръхчувствителност. Поради това преди приложението на ERIG и F(ab')₂ е необходимо да се проведе skin-тест съгласно указанията на производителя. При положителен резултат от skin-теста се прилага HRIG вместо конския му еквивалент. ERIG и F(ab')₂ се прилагат в доза от 40 IU/kg телесно тегло [46]. Инжектират се интрамускулно, като се препоръчва по възможност по-голямата част от дозата да се инжектира около раните.

Раните, нанесени при ухапване от животно, могат да бъдат тежки и много на брой, особено при малки деца. В тези случаи биологичният продукт за пасивна имунизация няма да бъде достатъчен за всички наранени места, поради което е препоръчително той да се разтвори във физиологичен разтвор с достатъчен обем за всички рани.

Преживели рабиесна инфекция. След развитие на рабиесен енцефалит терапията се

Таблица 6. Пациенти преживели рабиесна инфекция (до 2004 г.)

Пациент	Експозиция	Лечение	Инкубационен период и усложнения	Диагноза	Изход
М/6 САЩ 1970 [24]	Ухапване на палец от голям, кафяв и болен от бяс прилеп	Ваксина без приложение на имуноглобулин в следващите няколко дни	– 20 дни – Енцефалит – Парализа – Кома – Сърдечна аритмия	Висока концентрация на антитела в ликвора и серума	Напълно възстановен след 6 месеца
Ж/45 Аржентина 1972 [37]	Ухапване от куче с клинични прояви на бяс, което умира 4 дни по-късно	Ваксина, приложена след 10 дни	– 21 дни – Малкомозъчна дисфункция – Квадрипареза – Нарушения в съзнанието – Сърдечна аритмия	Висока концентрация на антитела в ликвора и серума	– Два релапса след бустерните ваксинации – Бавно възстановяване за 1 година
М/32 САЩ 1977 [42]	Инхалация на аерозол на virusfixe в лабораторни условия	Преекспозиционна профилактика с ваксина	– 21 дни – Енцефалит – Спастична хемипареза – Нарушения в съзнанието	Висока концентрация на антитела в ликвора и серума	– Постепенно подобрение – Личностни нарушения – Деменция
М/9 Мексико 1992 [11]	Ухапване в областта на главата от заразено с бяс куче	Ваксина без приложение на имуноглобулин през следващите няколко дни	– 19 дни – Енцефалит – Гърчове – Дълбока кома – Квадриплегия	Висока концентрация на антитела в ликвора и серума	– Леко подобрение – Реагира на болкови дразнения – Слепота – Глухота – Смърт след 34 месеца
Ж/6 Индия 2000 [33]	Ухапване в областта на лицето и ръката от улично куче, което умира 4 дни по-късно	– Не е извършена обработка на раната – Ваксина без приложение на имуноглобулин в деня на контакта	– 16 дни – Халюцинации – Хидрофобия – Гърчове	Висока концентрация на антитела в ликвора и серума	– 3 месеца в кома – Бавно подобрение – Спастицитет, тремор и неволеви движения след 18 месеца

М – мъж; Ж – жена

оказва неефективна. Поради тежката клинична картина пациентите се лекуват в интензивен сектор. Въпреки интензивните грижи повечето от заболелите не преживяват повече от 3 седмици. До 2004 г. в научната литература са съобщени само 5 случая на преживели рабиесната инфекция (табл. 6) [11, 16, 24, 33, 37, 42]. Характерно и за петимата пациенти е, че всички са получили противобясна ваксинация.

През 2005 г. Willoughby и сътр. съобщават в New England Journal of Medicine първия случай на пълно възстановяване от бяс при пациент, който не е получил противобясна ваксинация преди или след експозицията [29, 45]. Това е 15-годишно момиче от Уисконсин (САЩ). На 12 септември 2004 г. е ухапана от прилеп в областта

на левия показалец. На мястото на контакта има малка раничка с размери 5 mm, на която е извършена промивка и дезинфекция. Не е потърсена медицинска помощ и не е проведена постекспозиционна профилактика за бяс. След инцидента момичето е продължило да посещава училище и спортни занимания. Един месец след експозицията се появили оплаквания от генерализирана слабост и парестезии на лявата ръка. Два дни по-късно съобщава за диплопия и нарушения в координацията. Последва гадене и повръщане без температура. Проведените ядрено-магнитен резонанс и ангиография не показали отклонения. На 4-тия ден след началото на болестта настъпват неясно зрение и нарушения в походката, слабост на левия крак. На 5-ия ден са налице

температура, неясен говор, нистагъм и тремор на лявата ръка. Последва хоспитализация. На базата на клиничната картина и анамнестичните данни за контакт с прилеп са изпратени серум, ликвор, кожна биопсия и слюнка до CDC (Centers for Disease Control and Prevention) за диагностика на бяс. Появяват се обилно слюноотделяне (хиперсаливация) и нарушения в гълтателния рефлекс, поради което пациентката е интубирана. Резултатите от CDC показват наличие на антирабиесни антитела в серума и ликвора. Неуспех претърпяват опитите да се изолира вирусът на беса (търсене на вирусната РНК). Назначено е лечение, което включва индуциране на терапевтична кома, терапия със седативни и антивирусни средства. Комата е индуцирана чрез употреба на GABA-рецепторен агонист с бензодиазепини и барбитурати заедно с NMDA-рецепторен антагонист – кетамин и амантадин. Рибавирин е приложен на третия ден от хоспитализацията. Интерферон-алфа не е използван поради неговата токсичност. Противобясна ваксина и имуноглобулин не са използвани. Вероятните лекарственоиндуцирани токсични ефекти са хемолиза, панкреатит, ацидоза, хепатотоксичност. Проведената на 8-ия ден лумбална пункция показва повишаване на титъра на антителата и това е наложило засилване на седацията. На 28-ия ден пациентката е екстубирана. Парализата и сензорните нарушения се възстановяват. Пациентката е изписана от болницата на 76-ия ден. Почти 5 месеца след хоспитализацията момичето е в съзнание, но с хореоатетозни движения, дизартрия и нестабилна походка. В този случай не може да се отхвърли възможността да става въпрос за необикновен, по-умерен или атеноиран вариант на вируса на беса или за необичайна реакция на гостоприемника. Терапията може би е била по-успешна поради по-кратката експозиция, ранното разпознаване на болестта и агресивния подход в лечението. Това дава на медицинската научна общност надежда за успех в борбата с това заболяване, което е демонстрирало до момента почти 100% леталитет.

На базата на този случай е разработен т.нар. *Milwaukee Protocol* (MP) от Children's Hospital of Wisconsin (USA) [36]. От 2005 г. досега различни версии на MP са приложени при 25 пациенти с минимален успех – трима души са „преживели“ заболяването [12]. Момиче от Колумбия и мъж от Перу след изписване от интензивен сектор са починали в резултат на усложнения, несвързани с беса. Третият пациент, преживял рабиесната инфекция след приложение на MP, е момче от Бразилия, което се е заразило от прилеп. При

него е приложена частична постекспозиционна профилактика преди появата на симптоми. MP се развива постоянно, като от 13 септември 2012 г. е в действие версия 4.0. Въпреки някои изменения, които са направени през годините, неговият оригинален вид се запазва. Четири са основните принципи на терапията в MP:

- продължителна терапевтична кома (индуциране на кома);
- антивирусна терапия;
- профилактика, мониторинг и лечение на церебралния вазоспазъм;
- въздържане от имунна профилактика.

Макар и с минимален успех, засега MP остава единственият успешен лечебен алгоритъм при среща с рабиесната инфекция. Проучванията на WHO, CDC, Children's Hospital of Wisconsin и др. продължават в тази насока.

Рабиесна казуистика. През 2010 г. е съобщен случай на пациент с абортивна клинична форма на рабиесна инфекция [27]. На 25 февруари 2009 г. в Тексас (САЩ) 17-годишно момиче постъпва за лечение в болница с оплаквания от силно фронтално главоболие, повръщане, фотофобия, вратна ригидност, световъртеж, парестезии на лицето и предмишниците. Проведено е лечение с интравенозно приложение на *Ceftriaxone* и *Dexamethasone*. След тридневен престой момичето е изписано с подобрене. На 6 март 2009 г. е хоспитализирана за втори път с оплаквания от засилващо се главоболие, фотофобия, повръщане и миалгия. Хоспитализирана е с предполагаем инфекциозен енцефалит. Проведено е интравенозно лечение с *Acyclovir*, *Ceftriaxone*, *Ethambutol*, *Isoniazid*, *Pyrazinamide* и *Rifampin*. На 10 март 2009 г. пациентката съобщава, че 2 месеца преди появата на главоболието е посетила пещера, обитавана от прилепи, в района на Тексас. Не е усетила одраскване или ухапване от прилепи. Момичето има домашни любимци – хамстери и куче. Всички са в добро здраве и под редовен ветеринарен контрол. На 11 март 2009 г. са изпратени материали до CDC за изследване за бяс. Не е изолиран вирусен антиген или РНК. В четири проби от серум и ликвор са установени антитела срещу вируса на беса. Това е наложило започването на постекспозиционна профилактика. Пациентката е получила 1 доза ваксина и човешки имуноглобулин. Поради задоволителното общо състояние не е лекувана в интензивен сектор. На 22 март 2009 г. е изписана с клинично подобрене. Няколко дни по-късно посещава двукратно спешен център с оплаквания от главоболие и повръщане. Проведена е лумбална

пункция с добър терапевтичен ефект. След това момичето не е проследявано и не е известен нейният по-нататъшен здравен статус.

ПРЕЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА

Профилактиката при беса се води в две направления: 1) унищожаване на източниците на зараза и 2) специфична профилактика за предпазване на хората от заболяването.

Преекспозиционна ваксинация се препоръчва за индивиди с висок риск от заразяване с вируса на беса. Всички лица, изложени на постоянен риск и/или работещи с вируса на беса, трябва да бъдат ваксинирани (табл. 7) [46]. Това особено силно важи за лицата, попадащи в следните групи [46]:

- ветеринарни лекари, ветеринарни помощници и дресьори на животни;
- хора, чиято дейност, професионална или в свободното време, е свързана с контакт с видове като кучета, котки, скунксове, миещи мечки, прилепи или други видове, които биха могли да имат бяс; напр. такива лица са пазачи на дивеч, ловци, лесничей, спелеолози и лица, препарирани животни;
- възрастни или деца, живеещи или пътуващи за ензоотични области.

За индивидите подложени на постоянен риск, се препоръчва проследяване на концентрациите на серумните антитела срещу бяс на всеки 6 месеца [39, 46]. Ако титърът е под 0,5 IU/mL, прагът, който се счита за предпазващ, трябва да се приложи поддържаща доза. При всички останали лица, изложени на непостоянен риск – изследване на серумните антитела на 2 до 3 години.

Таблица 7. Преекспозиционна профилактика с интрамускулна ваксина

Ваксинация	Брой ваксини	Дни на поставяне
Първична ваксинация	3 ваксини	0-7-28/21
1-ва реваксинация (бустер ваксина)	1 ваксина	1 година по-късно
Последваща реваксинация (бустер ваксина)	1 ваксина	на всеки 5 години

ОБЩЕНИЕ

През последните десет години има значителен напредък в областта на етиологията, профилактиката и лечението на беса. През последните

три години бяха открити три нови генотипа на род *Lyssavirus* – Shimoni bat virus, Bokeloh bat virus и Ikoma virus. Има случаи с трима пациенти преживели рабиесна инфекция след трансплантация на орган от заразен донор. Работи се активно по подобряване качеството на ваксините и имуноглобулините. Освен това е докладван първият случай на пациент (от Уисконсин) преживял рабиесна инфекция, без да е приложена постекспозиционна профилактика. При него е приложено агресивно лечение с индуциране на терапевтична кома. На тази база е създаден протокол за терапия при бяс (*Milwaukee Protocol*). Всичко това ни дава основание да вярваме в успеха на борбата с това коварно заболяване.

Библиография

1. Аргирова, Р. и Р. Комитова. Ваксините – минало, настояще и бъдеще. С., Мед. и физк., 2004, 83-85.
2. Ганчева, Ц. Бяс. – В: Инфектология. Под ред. на Б. Илиев, Г. Митов, М. Радев, С., АИ "Проф. М. Дринов", 2001, 597-605.
3. Димитрова, Т. Бяс. – В: Епидемиология на инфекциозните болести. Под ред. на Т. Димитрова. С., МИ „Арко“, 2012, 159-161.
4. Дундаров, С. и Б. Камаринчев. Вирусни заболявания в неврологията. – В: Клинична вирусология. Под ред. на С. Дундаров, Д. Дундарова, Р. Аргирова, В. Русев. С., Мед. и физк., 2009, 320-327.
5. Карчева, М. Заболяването „бяс“ в наши дни. – *Обща медицина*, 8, 2006, № 3, 30-38.
6. Кънева, Ж. Бяс (Rabies). – В: *Инфекциозни болести*. Под ред. на И. Диков, С., Знание; 2006, 263-265.
7. Митов, Г. Вирус на беса (Rabies virus, virus Lyssae). – В: *Микробиология*. Под ред. на Г. Митов, Ю. Дочева. С., МИ „Арко“, 2000, 524-526.
8. Митова-Минева, Й. Бяс (Rabies). – В: *Епидемиология на инфекциозните болести*. Под ред. на Н. Рибарова. С., Симелпрес, 2011, 398-405.
9. Пекова, Л. Бяс. – В: *Инфекциозни болести*. Под ред. на Г. Генов. С., Мед. и физк., 2009, 255-258.
10. Радева, Х. Бяс (Rabies, Lyssa). – В: *Епидемиология на инфекциозните болести*. Под ред. на В. Монов. С., Знание, 1999, 228-230.
11. Alvarez, L. et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. – *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 13, 1994, № 12, 1154-1155.
12. Aramburo, A. et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. – *Clin. Infect. Dis.*, 53, 2011, № 6, 572-574.
13. Bassin, S. L., C. E. Rupprecht et T. P. Bleck. Rhabdoviruses. – In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010, 2249-2258.
14. Bronnert, J. et al. Organ transplantations and rabies transmission. – *J. Travel. Med.*, 14, 2007, № 3, 177-180.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <http://www.cdc.gov/rabies/>
16. Consoles, C. A. et V. L. Bolzan. Rabies review: immunopathology, clinical aspects and treatment. – *J. Venom. Anim. Toxins. incl. Trop. Dis.*, 13, 2007, № 1, 5-38.
17. Expert consultation on rabies post-exposure prophylaxis. ECDC Meeting Report. Stockholm (Sweden), 2009.

18. Fishbein, D. B., L. E. Robinson. Rabies. – N. Engl. J. Med., **329**, 1993, № 22, 1632-1638.
19. Freuling, C. M. et al. Novel Lyssavirus in Natterer's bat, Germany. – Emerg. Infect. Dis., **17**, 2011, № 8, 1519-1522.
20. Galian, A. et al. Human-to-human transmission of rabies via a corneal transplant – France. – MMWR, **29**, 1980, № 3, 25-26.
21. Global Alliance for Rabies Control (GARC), <http://www.rabiescontrol.net/>
22. Gode, G. R. et N. K. Bhide. Two rabies deaths after corneal grafts from one donor. – Lancet, **332**, 1988, № 8614, 791.
23. Hankins, D. G. et J.A. Rosekrans. Overview, prevention and treatment of rabies. – Mayo. Clin. Proc., **79**, 2004, № 5, 671-676.
24. Hattwick, M. A. W. et al. Recovery from rabies: a case report. – Ann. Intern. Med., **76**, 1972, № 6, 931-942.
25. Health Protection Agency (HPA), <http://www.hpa.org.uk/>
26. Hicks, D. J., A. R. Fooks et N. Johnson. Developments in rabies vaccines. – Clin. Exp. Immunol., **169**, 2012, № 3, 199-204.
27. Holzmann-Pazgal, G. et al. Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. – MMWR, **59**, 2010, № 7, 185-190.
28. Houff, S.A. et al. Human-to-human transmission of rabies virus by corneal transplant. – N. Engl. J. Med., **300**, 1979, № 11, 603-604.
29. Hu, W.T. et al. Long-term follow-up after treatment of rabies by induction of coma. – N. Engl. J. Med., **357**, 2007, № 9, 945-946.
30. Jackson, A.C. et al. Management of rabies in humans. – Clin. Infect. Dis., **36**, 2003, № 1, 60-63.
31. Javadi, M.A. et al. Transmission of rabies by corneal graft. – Cornea, **15**, 1996, № 4, 431-433.
32. Kuzmin, I. et al. Shimoni bat virus, a new representative of the Lyssavirus genus. – Virus Res., **149**, 2010, № 2, 197-210.
33. Madhusudana, S.N. et al. Partial recovery from rabies in a six-year-old girl. – Int. J. Infect. Dis., **6**, 2002, № 1, 85-86.
34. Maier, T. et al. Management and outcomes after multiple corneal and solid organ transplantations from a donor infected with rabies virus. – Clin. Infect. Dis., **50**, 2010, № 8, 1112-1119.
35. Marston, D. A. et al. Ikoma Lyssavirus, highly divergent novel Lyssavirus in an African Civet. – Emerg. Infect. Dis., **18**, 2012, № 4, 664-667.
36. Milwaukee Protocol, version 4.0 (updated 13.09.2012). – Children's Hospital of Wisconsin (USA), <http://www.chw.org>.
37. Porras, C. et al. Recovery from rabies in man. – Ann. Intern. Med., **85**, 1976, № 1, 44-48.
38. Rupprecht, C. E. et al. Use of a reduced (4-dose) vaccine schedule for postexposure prophylaxis to prevent human rabies: recommendations of the advisory committee on immunization practices. – MMWR. Recomm. Rep., **59**, 2010, № RR-2, 1-9.
39. Rupprecht, C. E. et R.V. Gibbons. Prophylaxis against rabies. – N. Engl. J. Med., **351**, 2004, № 25, 2626-2635.
40. Srinivasan, A. et al. Transmission of rabies virus from an organ donor to four transplant recipients. – N. Engl. J. Med., **352**, 2005, № 11, 1103-1111.
41. Thongcharoen, P. et al. Human-to-human transmission of rabies via corneal transplant - Thailand. – MMWR, **30**, 1981, № 37, 473-474.
42. Tillotson, J. R. et al. Rabies in a laboratory worker - New York. – MMWR, **26**, 1977, № 22, 183-184.
43. Uwanyiligira, M. et al. Rabies postexposure prophylaxis in routine practice in view of the new Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization recommendations. – Clin. Infect. Dis., **55**, 2012, № 2, 201-205.
44. Warrell, M. J. et D. A. Warrell. Rabies and other lyssavirus diseases. – Lancet., **363**, 2004, № 9413, 959-969.
45. Willoughby, R. E. et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. – N. Engl. J. Med., **352**, 2005, № 24, 2508-2514.
46. WHO expert consultation on rabies. First report, WHO Technical Report Series № 931, Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2005.
47. World Health Organization (WHO), <http://www.who.int/rabies/en/>
48. World Rabies Day, <http://www.worldrabiesday.org/>

✉ Адрес за кореспонденция:
 Д-р Магдалена Баймакова
 Клиника по инфекциозни болести
 на МБАЛ, ВМА
 бул. „Св. Г. Софийски“ № 3
 1606 София
 GSM: 0898 767594
 e-mail: dr.baymakova@gmail.com