

ДИСКУССИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

*Посвящается памяти видных российских рабиологов,
профессоров С.С. Рыбакова, С.В. Грибенчи и Н.А. Хисматуллиной*

Метлин А.Е.¹, Ботвинкин А.Д.², Елаков А.Л.³, Груздев К.Н.¹

СЛУЧАИ ВЫЗДОРОВЛЕНИЯ ЛЮДЕЙ ОТ БЕШЕНСТВА И ПРИЖИЗНЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ЛИССАВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТОВ

¹ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», 600901, г. Владимир, Россия;

²Иркутский государственный медицинский университет, 600901, г. Иркутск, Россия;

³Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия

Несмотря на наличие эффективных вакцин в мире ежегодно регистрируется 40–60 тыс. случаев бешенства у людей. Заболевание практически всегда заканчивается летальным исходом, так как терапия лиссавирусных энцефалитов не разработана. После 1970 г. постепенно увеличивается число сообщений о редких случаях выздоровления людей, в том числе с использованием экспериментальных протоколов лечения. Для анализа отобрано 20 случаев полного или «частичного» выздоровления, а также длительного выживания людей (1970–2015 гг.), которые соответствовали лабораторным критериям активной лиссавирусной инфекции. В анализируемой группе больных преобладали дети и подростки (85%). Случаи неравномерно распределены по континентам: Азия – 6, Северная Америка – 6, Южная Америка – 5, Африка – 2, Европа – 1. По числу описанных случаев лидировали Индия и США. Более чем в 60% случаев заражение произошло от собак, в 3 случаях – от летучих мышей, в 2 случаях заболевание, предположительно, было связано с неизвестным лиссавирусом и неустановленным источником инфекции. В 70% случаев больные получали вакцину, в 10% случаев – гаммаглобулин до начала заболевания. Серологические тесты для определения антител к лиссавирусам в ликворе больных наиболее часто использовали для лабораторной верификации диагноза. Положительные результаты реакции иммунофлюоресценции и полимеразной цепной реакции получены менее чем в 30% случаев. Лиссавирусы не выделены. Лечение по экспериментальным протоколам получали только 4 выживших пациентов. В 80% случаев отмечены серьезные неврологические последствия, 4 пациента (возможно, больше) умерли в сроки от 2 мес до 4 лет. Приведены различные точки зрения на перспективы использования протокола Милоуки и других методов терапии.

Ключевые слова: выздоровление от бешенства; прижизненная лабораторная диагностика; экспериментальный протокол лечения.

Для цитирования: Метлин А.Е., Ботвинкин А.Д., Елаков А.Л., Груздев К.Н. Случаи выздоровления людей от бешенства и прижизненная диагностика лиссавирусных энцефалитов. *Вопросы вирусологии*. 2019; 64(1): 42-48

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48>.

Metlin A.E.¹, Botvinkin A.D.², Elakov A. L.³, Gruzdev K.N.¹

CASES OF HUMAN CONVALESCENCE FROM RABIES AND LIFETIME DIAGNOSTICS OF LYSSAVIRUS ENCEPHALITIS

¹ Federal Center for Animal Health, Vladimir, 600901, Russian Federation;

² Irkutsky State Medical University, Irkutsk, 600901, Russian Federation;

³ D.I. Ivanovsky Institute of Virology, «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation

Notwithstanding the availability of effective vaccines, 40 – 60 thousand rabies cases in humans are reported every year. Almost always the disease is fatal because therapeutic treatment of lyssavirus encephalitis has not been developed. Since 1970 the number of reports on rare cases of convalescence including those using experimental treatment protocols has been gradually increasing 20 cases of convalescence, “partial” convalescence or long-term survival of humans (1970-2015) were selected as they were complaint with laboratory criteria of active lyssavirus infection. Children and teenagers were predominant in the analyzed group (85%). The cases were irregularly spread between the continents: Asia – 6 cases, North America – 6 cases, Africa – 2 cases and Europe – 1 case. India and the USA were on the top of the list of countries by the number of described cases. More than 60% humans were infected from dogs, three cases got infection from bats and 2 cases were allegedly associated with an unknown lyssavirus and an unidentified infection source. 70% cases were vaccinated and 10% cases were treated with gamma globulin before the disease onset. Serological tests for detection of antibodies to lyssaviruses in cerebrospinal fluid of infected humans were typically used for diagnostic laboratory verification. Less than 30% IFA and PCR positives were obtained. Lyssaviruses were never detected. Only 4 convalescent patients were treated using experimental protocols. 80% cases demonstrated severe neurological consequences, four (may be more) patients died afterwards within the period from two months to four years. Different perspectives on prospects of *Milwaukee* protocol use and other therapeutic techniques are given.

Для корреспонденции: Елаков Александр Леонидович, канд. биол. наук, старший научный сотрудник Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва. E-mail: alelakov@mail.ru

Keywords: *convalescence from rabies; lifetime laboratory diagnostics; experimental protocol; review.*

For citation: Metlin A.E., Botvinkin A.D., Elakov A. L., Gruzdev K.N. Cases of human convalescence from rabies and lifetime diagnostics of lyssavirus encephalitis. *Voprosy Virusologii (Problems of Virology, Russian journal)*. 2019; 64(1):42-48. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0507-4088-2019-64-1-42-48>.

For correspondence: Alexander L. Elakov, Candidate of Biology Science, Senior of research D.I. Ivanovsky Institute of Virology, «National Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after honorary academician N.F. Gamaleya», Moscow, 123098, Russian Federation. E-mail: alelakov@mail.ru

Information about authors:

Metlin A.E., <http://orcid.org/0000-0002-4283-0171>

Elakov A. L., <http://orcid.org/0000-0001-5798-6518>

Botvinkin A.D., <http://orcid.org/0000-0002-0920-1330>

Gruzdev K.N. <http://orcid.org/0000-0003-3159-1969>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 06 January 2018

Accepted 26 April 2018

Введение

Бешенство (*Rabies*) – широко распространенное инфекционное заболевание теплокровных животных и человека, характеризующееся тяжелым поражением центральной нервной системы и практически неизбежным смертельным исходом. По оценкам ВОЗ, ежегодно в мире погибают от бешенства 40–60 тыс. человек, а экономический ущерб составляет около 8,6 млрд долларов США в год [1].

Заболевание людей после укусов собак со времен К. Цельса (I век н.э.) называют гидрофобией, так как приступы водобоязни являются наиболее характерным признаком болезни. После установления вирусной природы гидрофобии вирус бешенства в течение многих десятилетий считался единственным возбудителем этого смертельного заболевания. Вирус бешенства относится к порядку *Mononegavirales* семейства *Rhabdoviridae*, роду *Lyssavirus*. Кроме вируса бешенства – типового вида этого рода, в состав таксона в настоящее время входит более 15 представителей, 13 из которых также имеют статус вида. Подавляющее большинство случаев заболевания людей гидрофобией связано с вирусом бешенства. Случаи заболевания людей после заражения другими лиссавирусами (Дувенхаге, Мокола, Иркут, европейские лиссавирусы летучих мышей 1-го и 2-го типов, австралийский лиссавирус летучих мышей) регистрируются очень редко. Фатальные энцефалиты, вызываемые вирусом бешенства и другими лиссавирусами у людей и животных, клинически неразличимы и квалифицируются, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, как бешенство. В научной литературе используется также термин «лиссавирусные энцефалиты».

На протяжении многих веков считалось, что заболевший гидрофобией человек практически всегда умирает. До настоящего времени бешенство остается смертельным заболеванием, эффективная терапия которого не разработана. После появления клинических признаков бешенства смерть у 80% больных наступает на 3–7-е сутки [2–5]. Интенсивная поддерживающая терапия в отдельных случаях продляла этот срок до 3 нед и более [6, 7]. Вместе с тем известны исключительно редкие случаи выздоровления. За последние годы число новых сообщений увеличилось.

У животных заболевание также, как правило, заканчивается смертельным исходом. Возможности изучения нелетального бешенства у животных гораздо шире по сравнению с заболеваниями людей. Тем не менее доказанные случаи выздоровления после клинически манифестированного заболевания также немногочисленны [8–15]. Экспериментальной модели для надежного воспроизведения нелетального бешенства не разработано.

Проблема нелетального бешенства неизменно привлекала внимание исследователей, и в большинстве монографий по этой инфекции имеются разделы с описанием abortивных, хронических, бессимптомных и других атипичных форм. Этим вопросам посвящено большое количество научных

статей, в том числе критического характера. Ключевым критерием при верификации таких случаев является надежное прижизненное подтверждение диагноза, что стало возможным после разработки адекватных методов лабораторной диагностики.

Цель данного обзора – проанализировать опубликованные сведения о случаях выздоровления людей от бешенства (лиссавирусного энцефалита) в свете современных возможностей прижизненного подтверждения диагноза, что принципиально важно для организации дальнейших исследований по проблеме нелетального бешенства.

Анализ случаев выздоровления людей

В научных трудах XX века описания случаев выздоровления людей от бешенства крайне редки. В отечественных монографиях, основанных на тысячах наблюдений больных гидрофобией, упоминаются лишь несколько сомнительных случаев. Например, в монографии М.А. Селимова [2] со ссылками на более ранние работы упоминаются 2 случая «возвратного» бешенства: А.И. Савватеев (1927) наблюдал полную ремиссию в течение нескольких дней, но на 14-й день больной умер; Н.М. Кроль (1939) сообщал о больном, который после первого приступа гидрофобии, продолжавшегося 7 дней, поправился, но через 5 мес умер с типичной клинической картиной бешенства. После применения антирабических вакцин, приготовленных из мозга животных, приходилось дифференцировать бешенство от тяжелых поствакцинальных осложнений. Например, в короткой заметке врача Кировоградской больницы (Украина) упоминаются 2 случая выздоровления вакцинированных больных с энцефалитом и случай «легкой формы бешенства», без каких-либо лабораторных доказательств [16]. Энцефалит мог быть ассоциирован с введением мозговой вакцины, а случай нелетального заболевания девочки 8 лет после смерти брата от гидрофобии, скорее всего, был приступом лиссофобии. Однако с современных позиций в этих случаях возможны и другие объяснения. В 1966 г. Н.Т. Fuerst [17] в письме главному редактору журнала Американской медицинской ассоциации (JAMA) сообщал о нескольких подобных публикациях с 1956 по 1964 г. В целом ранние сообщения о выздоровлении людей от бешенства были основаны на клинических наблюдениях и рассматривались как сомнительные. Возможности адекватного лабораторного подтверждения в этот период были ограничены.

Первым надежно документированным и лабораторно подтвержденным выздоровлением человека от бешенства считается случай, зарегистрированный в США в 1970 г. [18]. Постепенно количество подтвержденных случаев увеличивалось, но после публикации R.E. Willoughby и соавт. (2005) [19], в которой была описана схема лечения, получившая название «протокол Милоуки» (Milwaukee protocol), число сообщений резко возросло. Если до 2005 г. за четверть века было зарегистрировано всего 5 случаев, то за последующие

10 лет – не менее 15. По-видимому, в основном это связано с прогрессом в области лабораторной диагностики, интенсивной терапии и выхаживания больных. Распространение информации об успешном применении нового протокола лечения, доступность новых диагностических технологий и некоторые социально-экономические факторы также имели значение [20]. Вслед за ростом числа новых случаев, увеличилось количество публикаций обзорного и критического характера [21–24].

Из 20 отобранных для данного анализа случаев (см. таблицу) [18, 19, 23, 25–43] только 4 больных (1, 6, 8 и 13-й случаи) практически полностью восстановили здоровье и смогли социализироваться. У большей части больных после выписки отмечены выраженные неврологические последствия с инвалидностью в итоге. Двое больных (4-й и 5-й случаи) умерли через 2–4 года после выписки [22]; жизненная траектория реконвалесцентов в других случаях по публикациям не прослеживается. Освобождения от вируса (клиренс) даже в поздние сроки после заболевания в некоторых случаях не наблюдалось. Так, у одного из этих больных (случай 17) РНК вируса бешенства обнаружена через 4,5 года после начала болезни [38]. Двое больных (7-й и 9-й случаи), по мнению авторов [30, 32], выздоровели от бешенства, но погибли от других причин. При этом в головном мозге внезапно умершего на 76-й день больного из Колумбии обнаружены субкомпоненты вируса бешенства (антигены, РНК). Все это послужило основанием для введения понятия «частичное» выздоровление. В некоторые сводки по выздоровлению больных от бешенства такие случаи не включены [21].

В анализируемой группе больных преобладали дети и подростки (85%) в возрасте от 4 до 17 лет. Взрослых было всего 3. Незначительно преобладали лица мужского пола (около 63%). Случаи неравномерно распределены по континентам: Азия – 6, Северная Америка – 6, Южная Америка – 5, Африка – 2, Европа – 1. По числу описанных случаев лидируют Индия и США, несмотря на огромную разницу показателей заболеваемости гидрофобией в этих странах. Это наводит на мысль о зависимости частоты выявляемых случаев в большей степени от активности исследователей, чем от возможностей оказания высокотехнологичной медицинской помощи заболевшим.

У 2 больных источником инфекции были насекомоядные летучие мыши, у одного – летучая мышь-вампир, и еще в 1 случае заражение произошло от кошки, но вирус принадлежал к филогенетической линии, характерной для вампиров. Таким образом, у 20% пациентов анализируемой группы заболевание было вызвано разными вариантами вируса бешенства, ассоциированными с рукокрыльями Нового Света. Основная часть больных (около 60%) заразилась через укусы собак. И хотя генотипирование возбудителя не проводилось (за исключением случая 20) из-за неудачных попыток выделения вируса или амплификации РНК, большинство случаев, связанных с собаками, по-видимому, были вызваны вариантами вируса бешенства, принадлежавшими к космополитной филогенетической ветви. По крайней мере никаких лабораторных доказательств, противоречащих этому заключению, в публикациях не обнаружено. В 1 случае заражение, предположительно, произошло аэрогенно при работе с вакцинным штаммом в лаборатории, однако прямых доказательств этиологической роли именно этого штамма при исследовании биологического материала не представлено. Вирус от больного не выделен, молекулярно-генетические методы в то время еще не применяли. В 2 случаях источник инфекции точно не установлен, и в анамнезе не было укусов животных (11-й и 12-й случаи). Наиболее необычен зарегистрированный в Техасе случай заболевания, который отличался ремиттирующим течением с умеренно выраженными неврологическими симптомами, не требовавшими интенсивной терапии. В ходе опроса не выявлено никаких других факторов риска,

кроме контакта с летучими мышами (без укуса) во время посещения пещеры. У другой больной отмечены контакты с безнадзорными кошками. В обоих случаях результаты лабораторных исследований дали основания для предположений об этиологической роли ранее неизвестных лиссавирусов. В сыворотке крови и ликворе больных обнаружены высокие титры антител в серологических реакциях (иммуноферментный анализ – ИФА, иммуноблот), выявляющих общий пул антител, включая антитела к нуклеопротеину. При этом вируснейтрализующие антитела (ВНА) не обнаружены. Известно, что представители различных филогрупп лиссавирусов характеризуются отсутствием перекрестной нейтрализации (защиты), но имеют общий родоспецифический антиген, входящий в состав нуклеокапсида. Здесь следует подчеркнуть, что на американском континенте неизвестны случаи выделения лиссавирусов других видов, кроме вируса бешенства. На основании этих данных, а также из-за отсутствия клинических проявлений тяжелого энцефалита, случай 11 также включен не во все обзорные работы по выздоровлению от бешенства.

Большинство случаев, кроме упомянутого выше, характеризовались клинической картиной тяжелого энцефаломиелита, подтвержденного неврологической симптоматикой, компьютерной томографией и общеклиническими анализами. Патогномоничные симптомы – гидрофобия, аэро и фотофобия отмечены не во всех случаях. Долю таких атипичных форм точно оценить не удастся, поскольку этот аспект клинических проявлений акцентирован не во всех публикациях.

С самого начала при описании случаев выздоровления от бешенства принципиальное значение придавали постэкспозиционной профилактике. Первые 5 случаев, приведенных в таблице, зарегистрированы у привитых до начала болезни, при этом заболевший сотрудник лаборатории был привит профилактически и имел ВНА в крови до заболевания. Ранний иммунный ответ считается одним из важных защитных факторов [21], поэтому при описании 1-го случая выздоровления без прививок в анамнезе подчеркивалось, что антитела к вирусу бешенства были обнаружены в крови уже при поступлении больной в стационар [19, 21]. Это привлекло дополнительное внимание к новому протоколу лечения. Однако в последующем описано еще несколько случаев выздоровления непривитых пациентов после применения других схем лечения (10, 18, 19 и 20-й случаи). В 7-м, 12-м и 18-м случаях вакцину вводили уже после появления признаков болезни. Обращает на себя внимание тот факт, что в подавляющем большинстве описанных случаев прививки были проведены с нарушением рекомендаций по применению антирабических препаратов: не применяли гаммаглобулин, вакцину вводили с большим опозданием, сокращали число инъекций. Это означает, что по крайней мере в части случаев заболевание можно было предупредить. Таким образом, случаи выздоровления от бешенства были зарегистрированы как среди привитых, так и не привитых антирабическими иммунопрепаратами до начала болезни. Тем не менее использование вакцины способствовало более раннему и выраженному иммунному ответу и могло отразиться на сроках появления и величине титров антител в сыворотке крови.

Прижизненное подтверждение бешенства

Прижизненное подтверждение диагноза у выживших больных служит объективным критерием того, что заболевание было вызвано вирусом бешенства или другим лиссавирусом, а не какой-то другой причиной. Основные критерии для прижизненного лабораторного подтверждения диагноза у человека и животного изложены в работах J.F. Bell и соавт. [12]. К ним отнесены выделение вируса, обнаружение вирусного антигена в любых тканях и жидкостях больного и обнаружение антител к вирусу бешенства в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Позднее к этому перечню добавлено

обнаружение РНК вируса. Для прижизненной диагностики бешенства можно исследовать биоптаты кожи, отпечатки роговицы глаза, пробы слюны, ЦСЖ, сыворотки крови, слез, мочи [44, 45]. Для повышения эффективности прижизненной диагностики бешенства необходимо исследовать сразу несколько видов патологического материала, по возможности, с применением нескольких лабораторных методов [44]. Отбор проб и оперативное исследование биологического материала используются не только для подтверждения случаев выздоровления. В медицинской практике прижизненная диагностика бешенства имеет важное значение для уточнения плана лечения после постановки предварительного клинического диагноза и определения прогноза болезни, а также для принятия своевременных противоэпидемических и противоэпизоотических мер [46].

Выделение вируса не имеет большого значения для прижизненной диагностики бешенства, так как ни в одном зарегистрированном случае выздоровления вирус от больных людей не выделен, а неудачные попытки предпринимались лишь в нескольких случаях.

Обнаружение вирусных антигенов. Одними из первых возможность применения реакции иммунофлюоресценции (РИФ) для прижизненного обнаружения антигена вируса бешенства описали L.G. Shneider (у животных) [47] и E. Cifuentes и соавт. (у людей) [48]. Для этого предполагалось использовать отпечатки роговицы глаза, фиксированные в ацетоне. С помощью РИФ в криосрезах кожи в нервных окончаниях в области волосяных фолликулов удается выявить специфические для вируса бешенства внутриклеточные включения. В США методику исследования биоптата кожи с затылочной части головы успешно применили для прижизненной диагностики бешенства на практике [49]. Эти методики применяли для прижизненного подтверждения диагноза у выживших больных менее чем в половине случаев. Положительные результаты при исследовании роговицы отмечены лишь в 1 случае (в Турции) и в 4 случаях – при исследовании биоптатов кожи.

Обнаружение фрагментов РНК вируса бешенства является одним из самых перспективных направлений в прижизненной лабораторной диагностике бешенства в связи с возможностью быстрого получения результата и использования любого вида патологического материала. Для этих целей разработаны и применялись на практике как обычные варианты обратнo-транскриптной полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР), так и полу-гнездовые ее варианты, а также ПЦР в реальном времени [45, 50]. Следует отметить, что чувствительность разработанной для исследования проб биопсии кожи головы полугнездовой ОТ-ПЦР в реальном времени $\geq 98\%$ [44]. Для повышения результативности исследования проб слюны в ПЦР, необходимо исследовать 3 последовательно отобранные с определенным промежутком времени пробы, так как вирус бешенства в слюне присутствует не постоянно, а выделяется из слюнных желез порциями. Различные варианты ПЦР использовали для подтверждения диагноза у выживших больных более чем в половине всех случаев, но положительные результаты редки. Наличие РНК в пробе кожи подтверждено у 3 больных, единичные находки были в слюне и СМЖ. В случае 20, который закончился смертью на фоне улучшения состояния, материал после аутопсии был тщательно исследован, в том числе с помощью ПЦР. Положительный результат получен при исследовании проб головного мозга, что позволило уточнить происхождение вируса путем секвенирования ПЦР-продукта.

Обнаружение антител в СМЖ и сыворотке крови. Антитела к вирусу бешенства у больных людей обычно удается обнаружить с конца 1-й недели болезни в сыворотке крови и ликворе [51]. Если больной не умер в ранние сроки, то в дальнейшем отмечается интенсивное накопление антител, что удается проследить при исследовании парных проб в ди-

намике. Это хорошо продемонстрировано на примере 20-го случая [43]. Параллельное исследование сыворотки крови и ЦСЖ используют в качестве дифференциального теста, поскольку у вакцинированных пациентов без активного инфекционного процесса ВНА выявляются только в сыворотке. Концентрация антител также имеет значение, так как после лечебно-профилактических прививок титры ВНА обычно не превышают 10^{-3} , но в случае заболевания могут быть на 1-2 порядка выше [51]. В редких случаях положительные серологические реакции в низких титрах выявляются у людей в результате контактов с вирусом бешенства, которые не сопровождались проникновением вируса в нервную систему и появлением симптомов болезни [3].

В анализируемых случаях наиболее часто для доказательства выздоровления от бешенства использовали серологические методы. В 80% случаев антитела в ликворе фигурировали в числе доказательств вирусного поражения ЦНС, в том числе в случаях, когда другие методы не использовались или давали отрицательный результат. Титры антител в сыворотке крови у большинства больных достигали разведения 10^{-4} – 10^{-5} (1:10 000 – 1:100 000), а в ликворе – 10^{-2} – 10^{-5} (1:100 – 1:100 000) в период пиковых значений – примерно через 1 мес после начала болезни. Для определения антител использовались разнообразные серологические тесты, комбинированное применение которых позволяло получить дополнительную информацию. Основное внимание обращали на выработку ВНА, которые необходимы для защиты от вируса бешенства и последующего выздоровления [22]. Для этого рекомендуется использовать быстрый тест подавления фокусов флюоресценции (RFFIT) – вариант реакции микронейтрализации в культуре клеток, описанный в руководстве Всемирной организации по охране здоровья животных (МЭБ), позволяющий получить результат в течение 1 сут. Более оперативные серологические методы: различные варианты иммуноферментного анализа (ИФА), реакции связывания комплемента (РСК) выявляют широкий спектр антител, включая антитела к белкам нуклеокапсида, которые преобладают в общем пуле вирусспецифических иммуноглобулинов. Например, при исследовании в динамике сыворотки крови и ликвора больного из Колумбии было показано, что с помощью ИФА антитела выявлялись раньше и достигали более высоких титров по сравнению с RFFIT. В этом же исследовании в качестве дополнительного доказательства первичного иммунного ответа приводится обнаружение антител класса М к вирусу бешенства [32].

Таким образом, в подавляющем большинстве случаев выздоровление от бешенства было лабораторно подтверждено обнаружением высоких титров антител в ЦСЖ и лишь в редких случаях – обнаружением РНК или антигенов вируса бешенства. Спектр методов, которые могли быть использованы для прижизненного подтверждения диагноза, определялся возможностями лабораторной базы. Наиболее полно обследованы больные, материал от которых был направлен в специализированную лабораторию CDC в США [32, 34, 35]. В Индии материал направляли в лабораторию сотрудничающего с ВОЗ Центра по изучению бешенства на юге страны [20].

В Российской Федерации имеется опыт прижизненной лабораторной диагностики гидрофобии с помощью РИФ в отпечатках роговицы глаза, обнаружения антигена вируса бешенства в слезной жидкости и слюне методом ИФА, а также выявления генома вируса бешенства в ОТ-ПЦР [52–54]. Этот опыт может быть полезен при ведении пациентов с длительным течением болезни в надежде добиться выздоровления.

Лечение

При лечении больных из проанализированного списка использовано 2 основных подхода: поддерживающая терапия и терапия с использованием экспериментальных протоколов.

Сведения о случаях полного или «частичного» выздоровления людей от бешенства и лабораторных методах, которые использовали для прижизненного подтверждения диагноза (1970–2014 гг.)

№	Страна, год	Больной: пол / возраст, годы	Источник инфекции	Введение вакцины и (или) АИГ до начала болезни	Лабораторное подтверждение диагноза					Источник (Ссылка)
					выделение вируса	АГ (РИФ)	РНК (ПЦР)	АТ в СМЖ	АТ в крови	
1	США, 1970	М / 7	Летучая мышь	+	-	н. д.	н. д.	+	+	[18]
2	Аргентина, 1972	Ж / 45	Собака	+	н. д.	н. д.	н. д.	+	+	[25]
3	США, 1977	М / 32	Лабораторное заражение	+	н. д.	-	н. д.	+	+	[26, 27]
4	Мексика, 1992	М / 9	Собака	+	н. д.	н. д.	н. д.	+	+	[28]
5	Индия, 2000	Ж / 6	Собака	+	н. д.	н. д.	н. д.	+	+	[29]
6	США, 2004	Ж / 15	Летучая мышь	-	-	н. д.	н. д.	+	+	[19]
7	Экваториальная Гвинея, 2007	М / 5	Собака	-	-	+	+	+	+	[30]
8	Бразилия, 2008	М / 5	Летучая мышь-вампир	+	н. д.	н. д.	+	н. д.	н. д.	[31]
9	Колумбия, 2008	М / 9	Кошка*	-	-	+	+	+	+	[32]
10	Турция, 2008	М / 17	Собака	+	н. д.	+	-	+	+	[33]
11	США, 2009	Ж / 17	Не установлен (летучая мышь?)	-	-	н. д.	-	+	+	[34]
12	США, 2011	Ж / 8	Не установлен (кошка?)	+	-	-	-	+	+	[35]
13	Индия, 2011	Ж / 13	Собака	-	н. д.	н. д.	н. д.	+	н. д.	[36]
14	Индия, 2011	М / 17	Собака	+	н. д.	н. д.	н. д.	+	+	[37]
15	Индия, 2011	Ребенок**	Собака	+	н. д.	+	+	н. д.	н. д.	[38]
16	ЮАР, 2012	М / 4	Собака	+	н. д.	н. д.	-	+	+	[23]
17	Чили, 2013	М / 25	Собака	+	н. д.	н. д.	-	+	+	[39]
18	Индия, 2014	М / 6	Собака	+	н. д.	н. д.	-	+	+	[40]
19	Индия, 2014	М / 16	Собака	+	н. д.	+	н. д.	+	+	[41, 42]
20	Индия, 2014	М / 13	Собака	+	н. д.	+	н. д.	н. д.	+	[43]
Всего с наличием признака, абс. (%)				15 (75)	0	6 (30)	4 (20)	17 (85)	17 (85)	

Примечание. (+) – признак обнаружен; (-) – признак не обнаружен; н. д. – исследование не проводили или в публикации нет данных; АГ (РИФ) – определение антигена с помощью реакции иммунофлюоресценции; РНК (ПЦР) – определение РНК с помощью полимеразной цепной реакции; АТ в СМЖ – определение антител в спинномозговой жидкости; АТ в крови – определение антител в сыворотке крови; * – вариант вирус бешенства, циркулирующий среди летучих мышей-вампиров; ** – сведений о поле и возрасте нет.

Элементы интенсивной терапии (инфузионная терапия, искусственная вентиляция легких, назогастральное и парентеральное питание и др.) в том или ином объеме входят в стандарты лечения и применялись во всех случаях, кроме одного, когда для этого не было показаний [3, 5, 23]. Экспериментальный протокол был впервые применен в 2004 г. и отличался тем, что больного искусственно вводили в кому, а поддерживающую терапию дополняли коктейлем противовирусных и противовоспалительных препаратов [19]. В последующем этот протокол, в оригинальном виде и с модификациями, был использован для лечения больных в нескольких странах Америки, Азии и Европы [5]. Всего описано 4 успешных попытки применения экспериментального протокола Милоуки в США, Бразилии и Экваториальной Гвинее (6, 7, 9 и 19-й случаи). Большая часть больных, включенных в таблицу, получила поддерживающую терапию.

Применять сыворотку крови привитых животных и людей для лечения гидрофобии стали вскоре после того, как появилась первая вакцина. Позднее большие надежды возлагали на очищенные препараты гаммаглобулина. В начале 1960-х годов М.А. Селимов писал: «Специфическое лечение антирабическим гаммаглобулином должно быть начато немедленно при обнаружении первых признаков заболевания гидрофобии...» [2]. Однако надежды не оправдались. В настоящее время целесообразность введения антирабической вакцины или антирабического иммуноглобулина после появления признаков болезни подвергается сомнению, так как

их эффективность при лечении гидрофобии не доказана [3]. Эти препараты не включены в рекомендации по лечению бешенства, изложенные в национальном руководстве по инфекционным болезням [4]. Тем не менее в Российской Федерации антирабический иммуноглобулин в сочетании с поддерживающей терапией в некоторых случаях применяли для лечения гидрофобии до последнего времени [52, 53]. После 1970 г. в России, по нашей приблизительной оценке на основе опубликованных статистических данных, зарегистрировано около 500 заболеваний людей бешенством, но случаев выздоровления не отмечено.

Обсуждение деталей различных схем лечения и патогенетических особенностей нелетального бешенства выходит за рамки данного обзора. Отметим лишь оценку перспектив использования экспериментального протокола Милоуки, который в средствах массовой информации нередко подается как самое выдающееся достижение в области борьбы с бешенством после открытия Луи Пастера. Вскоре после выздоровления 2-го больного с применением экспериментального протокола появилась публикация о том, что выживаемость составила 20%, но речь шла о 2 случаях из 10 [55]. В последующем было опубликовано еще несколько работ авторов протокола как с успешными, так и с неудачными попытками лечения [55, 57, 58]. С другой стороны, в ряде публикаций обосновывается несостоятельность протокола Милоуки, который не рекомендуется для дальнейшего использования в медицинской практике. Патогенетический смысл приме-

нения искусственно индуцированной комы оспаривается. К числу более важных факторов, которые могли способствовать выздоровлению, отнесены молодой возраст, хорошее состояние иммунной системы, раннее начало лечения, возможности для выхаживания больных и др. [21, 22, 24, 59]. В отечественной практике еще в середине XX века были испытаны экспериментальные схемы лечения бешенства с использованием медикаментозного сна, основанные на идее охранительного торможения и закончившиеся неудачными попытками лечения людей [60].

В итоге оживленная научная дискуссия по проблемам лечения гидрофобии, инициированная протоколом Милоуки, послужила толчком для активизации экспериментальных исследований и нацеливает практических врачей на более внимательное отношение к постановке диагноза бешенства и критическое отношение к парадигме: «Если это бешенство, то больной умрет. Если больной не умер, то это не бешенство» [20].

Заключение

Таким образом, несмотря на неоспоримость возможности выздоровления от энцефалита, вызванного вирусом бешенства, такие случаи крайне редки. Из анализа опубликованных данных следует, что полнота описания случаев, качество лабораторного исследования и наблюдения больных после выписки из стационара весьма переменчивы. В связи с этим имеются расхождения в трактовке некоторых случаев и оценке частоты выздоровления при различных подходах к лечению. Выявление вирусспецифических антител в высоких титрах в ликворе больных служит наиболее доступным и результативным лабораторным тестом для верификации диагноза. Для уточнения этиологии нелетальных случаев наиболее перспективно использование ПЦР из-за неудачных попыток выделить вирус. Активизировалась научная дискуссия по оценке различных факторов, включая лечение, которые способствовали увеличению продолжительности болезни и выздоровлению людей. По мнению большинства экспертов, углубление знаний в области патогенеза бешенства в будущем станет наиболее важным компонентом реального прогресса в лечении лиссавирусных энцефалитов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1, 3, 5-7, 12-15, 17-51, 55-59 см. REFERENCES)

- Селимов М.А. Пути ликвидации гидрофобии. М.: 1963.
- Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. *Инфекционные болезни: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
- Грибанова Л.Я., Рудаков В.А., Мальков Г.Б., Грибенча С.В., Селимов М.А. Abortивное бешенство у диких животных в эксперименте. В кн.: *Тезисы конференции «Вопросы природной очаговости болезней»*. Выпуск 10. Алма-Ата; 1979: 183-4.
- Грибенча С.В., Селимов М.А., Первиков Ю.В. Нелетальное бешенство у белых мышей, зараженных различными штаммами вируса. В кн.: *Материалы конференции «Актуальные вопросы вирусных инфекций»*. Алма-Ата; 1973: 143-4.
- Грибенча С.В., Баринский И.Ф. Влияние циклофосфана на воспроизведение в эксперименте abortивной и хронической форм бешенства. *Вопросы вирусологии*. 1982; 27(5): 586-9.
- Сафаров Р.К., Джмухадзе В.А. Нелетальное бешенство собак. *Ветеринария*. 1975; (9): 67.
- Подберезный Г.Г. Редкий случай легкой формы бешенства, закончившейся выздоровлением. В кн.: *Сборник научных работ врачей Кировоградской области*. Выпуск 2. Кировоград; 1958: 137-8.
- Баширова Д.К., Хисматуллина Н.А., Шафеев М.Ш., Шакиров Т.Н., Убасев А.Г., Ходиева И.Ю. и др. Прижизненная клинико-лабораторная диагностика гидрофобии. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88(5): 449-52.
- Фазылов В.Х., Муртазина Г.Х., Урманчиева Ю.Р., Мингажева Р.И.

Диагностика бешенства (клинический случай). *Практическая медицина*. 2014; 83(7): 121-3.

- Хисматуллина Н.А., Гулюкин А.М., Гулюкин М.И., Иванов А.В., Сабирова В.В., Южаков А.Г. и др. Два случая гидрофобии в Республике Татарстан: прижизненная и постмортальная лабораторная диагностика. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60(2): 18-24.
- Гайдамович С.Я. К изучению некоторых случаев бешенства у человека. В кн.: Косяков П.Н., Шен Р.М., Горшунова Л.П., ред. *Бешенство (этиология, патогенез, профилактика)*. М.: Медгиз; 1958: 99-102.

REFERENCES

- Hampson K., Coudeville L., Lembo T., Sambo M., Kieffer A., Atatlan M., et al. Estimating the global burden of endemic canine rabies. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2015; 9(4): e0003709.
- Selimov M.A. *Ways to Eliminate Hydrophobia [Puti likvidatsii gidrofobii]*. Moscow; 1963. (in Russian)
- Jackson A.C., Warrell M.J., Rupprecht C.E., Ertl H.C., Dietzschold B., O'Reilly M., et al. Management of rabies in humans. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 36(1): 60-3.
- Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., eds. *Infectious Diseases: The National Guide [Infektsionnye bolezni: Natsional'noe rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. (in Russian)
- Jackson A.C. Therapy of Human Rabies. In: Jackson AC, ed. *Rabies. Chapter 16*. Boston: Academic Press; 2013: 575-89.
- Emmons R.W., Leonard L.L., DeGenaro F., Protas E.S., Bazeley P.L., Giammona S.T., et al. A case of human rabies with prolonged survival. *Intervirology*. 1973; 1(1): 60-72.
- Gode G.R., Raju A.V., Jayalakshmi T.S., Kaul H.L., Bhide N.K. Intensive care in rabies therapy. Clinical observations. *Lancet*. 1976; 2(7975): 6-8.
- Griбанова Л.Я., Рудаков В.А., Мал'ков Г.Б., Грибенча С.В., Селимов М.А. Abortive rabies at wild animals in experiment. In: *Abstracts of the Conference «Contributions to the Natural Nidality of Diseases»*. Volume 10 [Tezisy konferentsii «Voprosy prirodnoy ochagovosti bolezney»]. Выпуск 10]. Alma-Ata; 1979: 183-4. (in Russian)
- Griбенча С.В., Селимов М.А., Первиков Ю.В. Not lethal rabies at the white mice infected with various strains of a virus. In: *Proceedings of the Conference «Actual Issues of Viral Infections» [Materialy konferentsii «Aktual'nye voprosy virusnykh infektsiy»]*. Alma-Ata; 1973: 143-4. (in Russian)
- Griбенча С.В., Баринский И.Ф. Influence of a tsiklofosfan on reproduction in experiment of abortive and chronic forms of rabies. *Voprosy virusologii*. 1982; 27(5): 586-9. (in Russian)
- Safarov R.K., Dzhmukhadze V.A. Not lethal rabies of dogs. *Veterinariya*. 1975; (9): 67. (in Russian)
- Bell J.F., Gonzalez M.A., Diaz A.M., Moore G.J. Nonfatal rabies in dogs: experimental studies and results of a survey. *Am. J. Vet. Res.* 1971; 32(12): 2049-58.
- Fekadu M., Baer G.M. Recovery from clinical rabies of 2 dogs inoculated with a rabies virus strain from Ethiopia. *Am. J. Vet. Res.* 1980; 41(10): 1632-4.
- Hamir A.N., Neizgoda M., Rupprecht C.E. Recovery from and clearance of rabies virus in domestic ferret. *J. Amer. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2011; 50(2): 248-51.
- Kesdangakonwut S., Sunden Y., Aoshima K., Iwaki Y., Okumura M., Sawa H., et al. Survival of rabid rabbits after intrathecal immunization. *Neuropathology*. 2014; 34(3): 277-83.
- Podberезnyy G.G. An exceptional case of the easy form of rage which ended with recovery. In: *Collection of Scientific Works of Doctors of the Kirovograd Region. Release 2 [Sbornik nauchnykh rabot vrachey Kirovogradskoy oblasti. Vypusk 2]*. Kirovograd; 1958: 137-8. (in Russian)
- Fuerst H.T. Recovery from rabies in man. *JAMA*. 1966; 197(3): 224.
- Hattwick M.A., Weis T.T., Stechschulte C.J., Baer G.M., Gregg M.B. Recovery from rabies. A case report. *Ann. Intern. Med.* 1972; 76(6): 931-42.
- Willoughby R.E., Tieves K.S., Hoffman G.M., Ghanayem N.S., Amlie-Lefond C.M., Schwabe M.J., et al. Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(24): 2508-14.
- Subramaniam R. Human Rabies Survivors in India: An Emerging Paradox? *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2016; 10(7): e0004774. doi: 10.1371/journal.pntd.0004774
- Jackson A.C. Current and future approaches to the therapy of human rabies. *Antiviral Res.* 2013; 99(1): 61-7.
- Jackson A.C. Recovery from rabies: a call to arms. *J. Neurol. Sci.* 2014; 339(1-2): 5-7.
- Weyer J., Msimang-Dermaux V., Paweska J.T., le Roux K., Govender

DISCUSSION

- P., Coertse J., et al. A case of human survival of rabies, South Africa. *S. Afr. J. Infect. Dis.* 2015; 1(1): 1-3.
24. Wilde H., Hemachudha T. The "Milwaukee protocol" for treatment of human rabies is no longer valid. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34(6): 678-9.
25. Porras C., Barboza J.J., Fuenzalida E., Adaros H.L., Oviedo A.M., Furst J. Recovery from rabies in man. *Ann. Intern. Med.* 1976; 85(1): 44-8.
26. Tillotson J.R., Axelrod D., Lyman D.O. Epidemiologic notes and reports: Rabies in laboratory worker - New York. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1977; 26(22): 183-4.
27. Tillotson J.R., Axelrod D., Lyman D.O. Follow-up on rabies — New York. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1977; 26: 249-50.
28. Alvarez L., Fajardo R., Lopez E., Pedroza R., Hemachudha T., Kamolvarin N., et al. Partial recovery from rabies in a nine-year-old boy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13(12): 1154-5.
29. Madhusudana S.N., Nagaraj D., Uday M., Ratnavalli E., Kumar M.V. Partial recovery from rabies in a six-year-old girl. *Int. J. Infect. Dis.* 2002; 6(1): 85-6.
30. Rubin J., David D., Willoughby R.E., Rupprecht C.E., Garcia C., Guarda D.C., et al. Applying the Milwaukee protocol to treat canine rabies in Equatorial Guinea. *Scand. J. Infect. Dis.* 2009; 41(5): 372-5.
31. Ministerio da Saude in Brazil. Rabies, human survival, bat — Brazil: (Pernambuco). Available at: <http://www.promedmail.org>
32. Caicedo Y., Paez A., Kuzmin I., Niezgodna M., Orciari L.A., Yager P.A., et al. Virology, immunology and pathology of human rabies during treatment. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34(5): 520-8.
33. Karahocagil M.K., Akdeniz H., Aylan O., Sünnetçioğlu M., Ün H., Yapici K., et al. Complete recovery from clinical rabies: case report. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.* 2013; 33(2): 547-52.
34. Holzmann-Pazgal G., Wanger A., Degaffe G., Rose C., Heresi G., Amaya R., et al. Presumptive abortive human rabies - Texas, 2009. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2010; 59(7): 185-90.
35. Wiedeman J., Plant J., Glaser C., Messenger S., Wadford D., Sheriff H., et al. Recovery of a patient from clinical rabies - California, 2011. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2012; 61(4): 61-5.
36. Rawat A.K., Rao S.K. Survival of rabies patient. *Indian Pediatr.* 2011; 48(7): 574.
37. Souza A., Madhusudana S.N. Survival from rabies encephalitis. *J. Neurol. Sci.* 2014; 339(1-2): 8-14.
38. Netravathi M., Udani V., Mani R.S., Gadad V., Ashwini M.A., Bhat M., et al. Unique clinical and imaging findings in a first ever documented PCR positive rabies survival patient: A case report. *J. Clin. Virol.* 2015; 70: 83-8.
39. Galvez S., Basque M., Contreras L., Merino C., Ahumada R., Jamett J., et al. Survivor of rabies encephalitis in Chile. In: *Platform presentation at the XXIVth International Meeting on Research Advances and Rabies Control in the Americas in Toronto, Ontario, Canada on October. Volume 27. Toronto; 2013.*
40. Karande S., Muranjan M., Mani R.S., Anand A.M., Amoghmath R., Sankhe S., et al. Atypical rabies encephalitis in a six-year-old boy: clinical, radiological, and laboratory findings. *Int. J. Infect. Dis.* 2015; 36: 1-3.
41. Hindustan times. Thakur B.S. 2nd rabies survivor in country at P'kula hospital. Available at: Scholar <http://www.hindustantimes.com/chandigarh/2nd-rabies-survivor-in-country-at-p-kula-hospital/story-QblNMMmnXcSynC21JPzE4O.html>
42. Kumar K.H., Ahmad F., Dutta V. Pituitary cachexia after rabies encephalitis. *Neurol. India.* 2015; 63(2): 255-6.
43. Manoj S., Mukherjee A., Johri S., Kumar K.V. Recovery from rabies, a universally fatal disease. *Mil. Med. Res.* 2016; 3: 21. doi: 10.1186/s40779-016-0089-y
44. Dacheux L., Reynes J.M., Buchy P., Sivuth O., Diop B.M., Rousset D., et al. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(11): 1410-7.
45. Wacharapluesadee S., Hemachudha T. Ante- and post-mortem diagnosis of rabies using nucleic acid-amplification tests. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010; 10(2): 207-18.
46. Mani R.S., Madhusudana S.N. Laboratory Diagnosis of Human Rabies: Recent Advances. *Sci. World J.* 2013; 2013: 569712.
47. Schneider L.G. The cornea test: A new method for intravitam diagnosis of rabies. *Zentralbl. Veterinarmed. B.* 1969; 16(1): 24-3.
48. Cifuentes E., Calderon E., Diglenga G. Rabies in a child diagnosed by a new intravitam method: The cornea test. *J. Trop. Med. Hyg.* 1971; 74: 23-5.
49. Spector S., Hodinka R., Young S., eds. *Clinical Virology Manual*. 3rd ed. Washington DC: ASM Press; 2000.
50. Nagaraj T., Vasanth J., Desai A., Kamat A., Madhusudana S.N., Ravi V. Ante mortem diagnosis of human rabies using saliva samples: Comparison of real time and conventional RT-PCR techniques. *J. Clin. Virol.* 2006; 36(1): 17-23.
51. Udow S.J., Marrie R.A., Jackson A.C. Clinical features of dog- and bat-acquired rabies in humans. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 57: 689-96.
52. Bashirova D.K., Khismatullina N.A., Shafeev M.Sh., Shakirov T.N., Ubasev A.G., Khodierova I.Yu., et al. Intravitam clinical laboratory diagnostics of hydrophobia. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2007; 88(5): 449-52. (in Russian)
53. Fazylov V.Kh., Murtazina G.Kh., Urmancheeva Yu.R., Mingazheva R.I. Diagnostic of rabies (clinical case). *Prakticheskaya meditsina.* 2014; 83(7): 121-3. (in Russian)
54. Khismatullina N.A., Gulyukin A.M., Gulyukin M.I., Ivanov A.V., Sabirova V.V., Yuzhakov A.G., et al. Two cases of hydrophobia in the Republic of Tatarstan: lifetime and postmortem laboratory diagnostics. *Voprosy virusologii.* 2015; 60(2): 18-24. (in Russian)
55. Willoughby R.E. A cure for a rabies? *Sci. Am.* 2007; 296(4): 88-95.
56. Willoughby R.E. Are we getting closer to the treatment of rabies? *Future Virol.* 2009; 4(6): 563-70.
57. Willoughby R.E. Resistance to Rabies. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012; 87(2): 205.
58. Aramburo A., Willoughby R.E., Bollen A.W., Glaser C.A., Hsieh C.J., Davis S.L., et al. Failure of the Milwaukee protocol in a child with rabies. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 53(6): 572-4. doi: 10.1093/cid/cir483
59. Hunter M., Johnson N., Hedderwick S., McCaughey C., Lowry K., McConville J., et al. Immunovirological correlates in human rabies treated with therapeutic coma. *J. Med. Virol.* 2010; 82(7): 1255-65.
60. Gaydamovich S.Ya. To studying of some cases of rabies in humans. In: Kosyakov P.N., Shen R.M., Gorshunova L.P., eds. *Rabies (Etiology, Pathogenesis, Prevention) [Beshestvo (etiologiya, patogenez, profilaktika)]*. Moscow: Medgiz; 1958: 99-102. (in Russian)

Поступила 06.01.18

Принята в печать 26.04.18