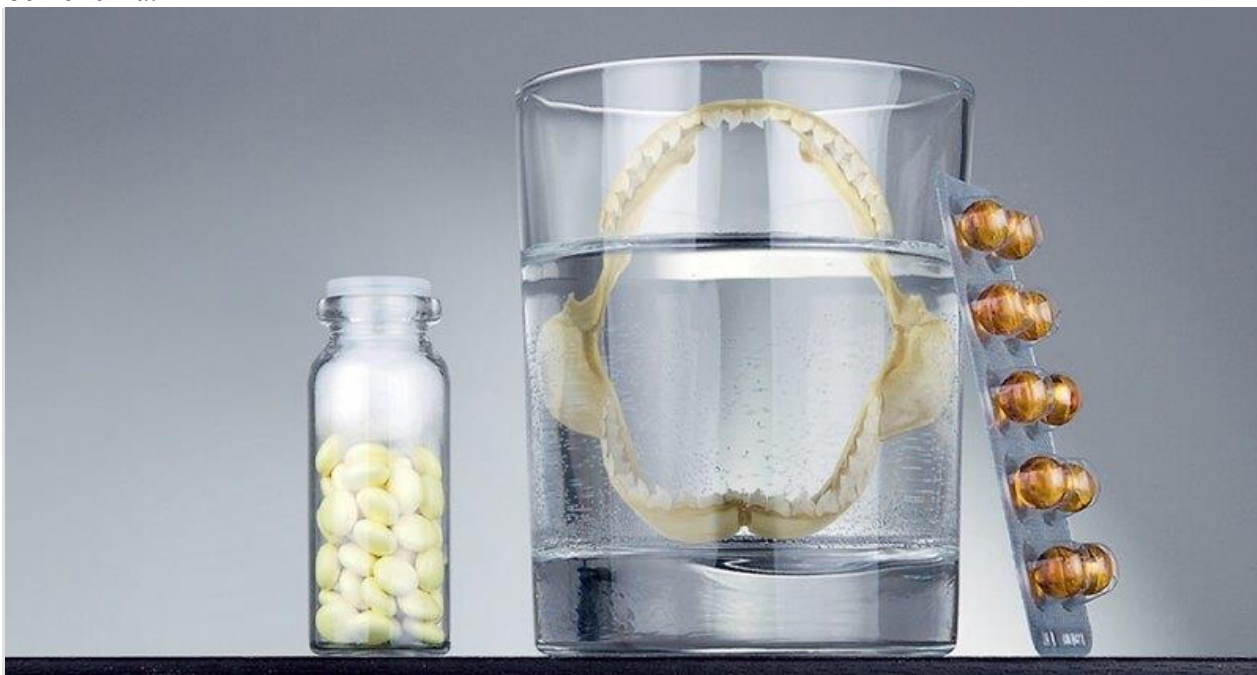


Вирус бешенства: бич человечества

Еще 150 лет назад укушенный бешеным животным человек был обречен. Сегодня ученые совершенствуют оружие в войне с древним и крайне опасным врагом — вирусом бешенства.



Наследие Пастера На мемориальной доске дома, в котором располагалась первая лаборатория Пастера, перечислены его открытия: ферментативная природа брожения, опровержение гипотезы самопроизвольного зарождения микроорганизмов, разработка представлений об искусственном иммунитете, создание вакцин от куриной холеры, сибирской язвы и бешенства. Пастеризацию и другие «мелочи» в этот список не внесли

Первый, но чрезвычайно важный шаг к борьбе с бешенством сделал гениальный французский химик и микробиолог Луи Пастер. Разработку вакцины против этого заболевания он начал в 1880 году, после того как ему пришлось наблюдать агонию пятилетней девочки, укушенной бешеной собакой.

Кролики и собаки

Хотя впервые бешенство было описано еще в I веке до н.э. римлянином Корнелием Цельсом, спустя почти 2000 лет об этой болезни было известно ничтожно мало. Лишь в 1903 году, спустя восемь лет после смерти Пастера, французский врач Пьер Ремленже установил, что бешенство вызывается субмикроскопической формой жизни — фильтрующимся вирусом.

Пастер, не имея этой информации, тем не менее не собирался сдаваться: для создания вакцины он избрал обходной путь — найти вместилище «яда» и превратить его в противоядие. Достоверно было известно, что нечто, передающееся от больного животного к другому животному или человеку вместе с зараженной слюной, поражает нервную систему. В ходе экспериментов было установлено, что у заболевания очень длительный инкубационный период, но это лишь подстегнуло Пастера и его коллег, поскольку означало, что у медиков есть возможность повлиять на медленно развивающийся патологический процесс, — «яду» нужно было по периферическим нервам добраться до спинного, а потом и головного мозга.



Затем начались эксперименты на кроликах с целью получить максимально смертельный «яд» бешенства в больших количествах. После десятков перенесений ткани мозга от больного животного в мозг здорового, от него — следующему и т. д. ученым удалось добиться того, что стандартная вытяжка из мозга убивала кролика ровно за семь дней вместо обычных 16–21. Теперь нужно было найти способ ослабить возбудитель бешенства (методика создания вакцин — ослабление возбудителя — тоже открытие Пастера). И способ нашли: двухнедельная сушка пропитанной вирусом ткани кроличьего мозга над поглощающей влагу щелочью.

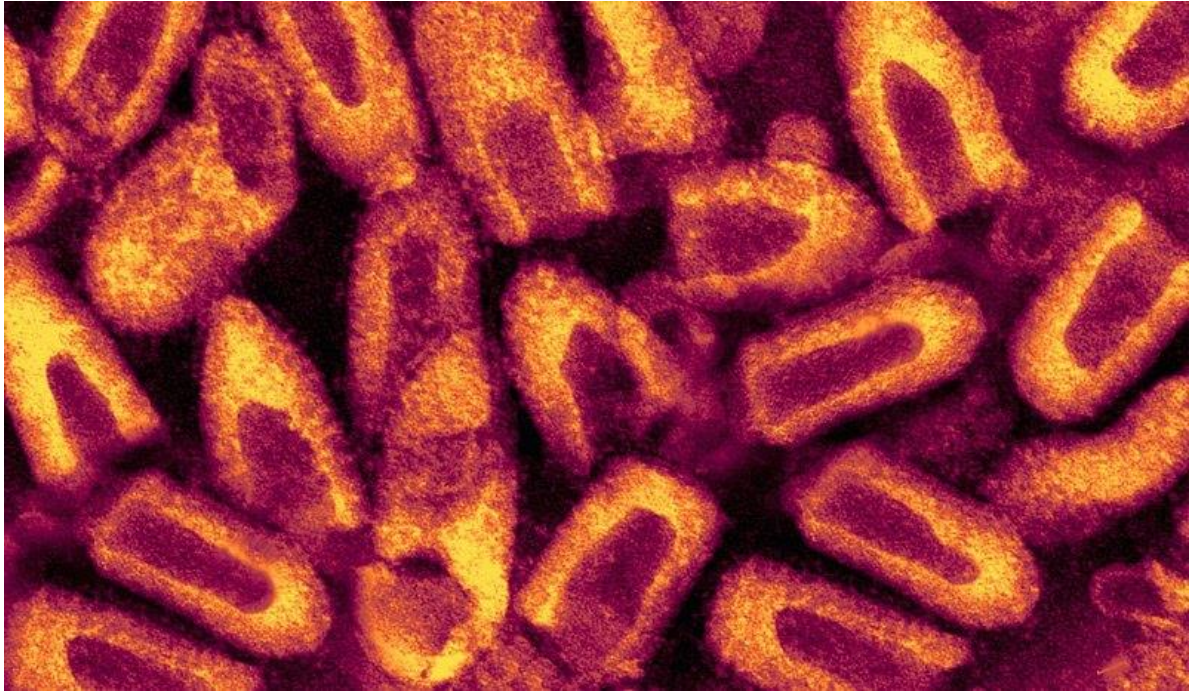


НАУКА

Группа крови: какие болезни грозят каждому «типу»

После введения суспензии из полученного препарата зараженная бешенством собака не только выздоровела, но и стала абсолютно невосприимчива к бешенству, какое бы количество «яда» ей ни вводили.

Окончательно убедившись, что на вакцинированных собак не действует тот самый семидневный лабораторный «яд», исследователи провели жестокий эксперимент: к привитым собакам запустили их больных бешенством сородичей. Покусанные дворняги не заболели!

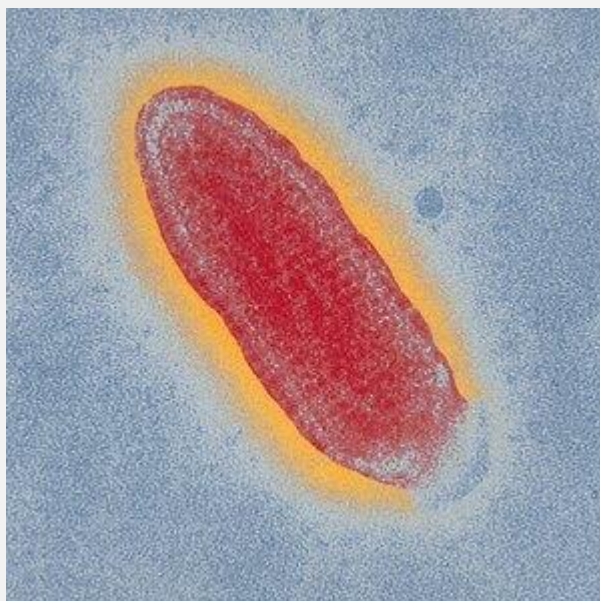


40 уколов в живот

Затем настала очередь людей. Но где найти добровольцев? Доведенный до отчаяния, Пастер был готов пожертвовать собой ради науки, но, к счастью, вмешался Его Величество Случай.

6 июля 1885 года на пороге парижской лаборатории Пастера появилась заплаканная женщина, державшая за руку девятилетнего сына — Йозефа Майстера. За три дня до этого мальчика покусала бешеная собака, нанеся ему 14 открытых ран. Последствия были вполне предсказуемы: в то время уже было известно, что смерть в таких случаях практически неминуема. Однако отец мальчика был наслышан о работах Пастера и настоял на том, чтобы привезти ребенка из Эльзаса в Париж. После серьезных колебаний Пастер ввел маленькому пациенту экспериментальный препарат, и Йозеф стал первым в истории человеком, спасенным от бешенства.

Знать врага в лицо



Возбудитель бешенства (Rabies virus) относится к семейству рабдовирусов (Rhabdoviridae), содержащих одноцепочечную линейную молекулу РНК, роду Lyssavirus. По форме он напоминает пулю длиной около 180 и диаметром 75 нм. В настоящее время известно 7 генотипов.

Вирус бешенства обладает тропностью (сродством) к нервной ткани, так же, как вирусы гриппа — к эпителию дыхательных путей. Он проникает в периферические нервы и со скоростью примерно 3 мм/ч движется в центральные отделы нервной системы. Затем нейрогенным путем он распространяется и на другие органы, в основном — на слюнные железы.

Вероятность заболевания зависит от места и тяжести укусов: при укусах бешеными животными в лицо и шею бешенство развивается в среднем в 90% случаев, в кисти рук — в 63%, а в бедра и в руки выше локтя — лишь в 23% случаев.

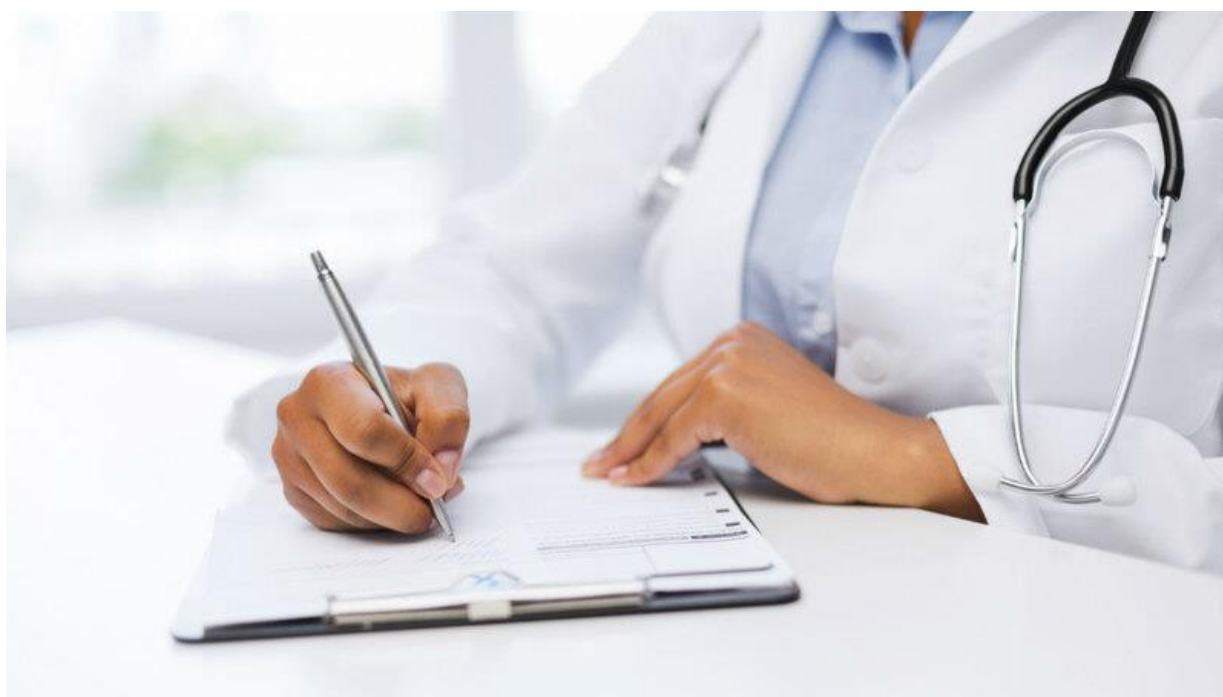
Основными дикими животными — источниками заражения — являются волки, лисицы, шакалы, енотовидные собаки, барсуки, скунсы, летучие мыши. Среди домашних опасны кошки и собаки, причем именно на последних приходится максимум подтвержденных случаев передачи бешенства человеку. Большинство больных зверей погибает в течение 7–10 дней, единственное описанное исключение — желтый, он же лисицевидный мангуст *Cynictis penicillata*, способный носить в себе вирус без развития клинической картины инфекции в течение нескольких лет.

Наиболее характерным и достоверным признаком наличия вируса в организме человека или животного является обнаружение так называемых телец Негри, специфических включений в цитоплазме нейронов диаметром около 10 нм. Впрочем, у 20% пациентов тельца Негри найти не удастся, так что их отсутствие не исключает диагноз бешенства.

На фото — вирус бешенства под электронным микроскопом.

В Париж потянулись люди со всего света — алжирцы, австралийцы, американцы, русские, причем зачастую по-французски они знали только одно слово: «Пастер». Несмотря на такой успех, первооткрывателю вакцины от смертельной болезни пришлось услышать в свой адрес и слово «убийца». Дело в том, что не все укушенные выживали после прививки. Тщетно Пастер пытался объяснять, что они обращались слишком поздно — кто-то через две недели после нападения животного, а кто-то и через полтора месяца. В 1887 году на заседании Академии медицины коллеги напрямую обвинили Пастера в том, что кусочками мозга кроликов он попросту убивает людей. Ученый, отдавший науке все силы, не выдержал — 23 октября у него развился второй инсульт, от которого он так и не оправился до самой смерти в 1895 году.

Но его поддержали простые люди. По подписке за полтора года жители многих стран мира собрали 2,5 млн франков, на которые был создан Институт Пастера, официально открытый 14 ноября 1888 года. На его территории находится музей и усыпальница исследователя, спасшего человечество от смертельно опасной инфекции. Дата смерти Пастера, 28 сентября, выбрана Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для проведения ежегодного Всемирного дня борьбы против бешенства.



Долгое время вакцину вводили под кожу передней брюшной стенки, причем для проведения полного курса требовалось до 40 инъекций. Современный иммунопрепарат вводится внутримышечно, в плечо, достаточно шести визитов в травмпункт.

Чудо Милуоки

В течение XX века ситуация с бешенством была однозначной: если пострадавшего не прививали вовремя или он вообще не получал вакцину, дело заканчивалось трагически. По подсчетам ВОЗ, ежегодно в мире после нападения бешеных животных погибает 50–55 тысяч человек, 95% из них приходится на Африку и Азию.

О возможности полноценного лечения инфекции заговорили лишь в XXI веке. Связано это было со случаем американки Джин Гис, которая впервые в истории медицины не получала вакцину, но выжила после появления симптомов бешенства. 12 сентября 2004 года 15-летняя Джина поймала летучую мышь, которая укусила ее за палец. Родители не стали обращаться к врачу, посчитав рану пустяковой, но спустя 37 дней у девочки

развилась клиническая картина инфекции: подъем температуры до 39 °С, тремор, двоение в глазах, затруднение речи — все признаки поражения центральной нервной системы. Джину направили в детский госпиталь Висконсина, и в лаборатории Центра по контролю и предотвращению заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в Атланте подтвердили бешенство.

Вирусы и бактерии



С бактериальными инфекциями человечество борется относительно успешно. Антибиотики и вакцины делают свое дело, да и санитария с эпидемиологией на высоте. С вирусами все намного сложнее. Достаточно вспомнить грипп, которым население Земли болеет с завидной регулярностью, несмотря на все достижения науки и наличие вакцин и противовирусных препаратов.

В первую очередь это связано со способностью вирусов изменяться самым непредсказуемым образом. Некоторые, как возбудители гриппа, меняют белки своей оболочки, как перчатки, поэтому выработать против них высокоточное оружие до сих пор не получается.

В борьбе с заболеваниями успех приходил тогда, когда у вируса обнаруживался слабый двойник, не убивавший человека, но оставлявший после себя мощный перекрестный иммунитет. Преднамеренное заражение более слабым штаммом позволяло защититься от смертельно опасного. Классический случай, с которого началась история вакцинации — натуральная и коровья оспа, затем подобная история повторилась с полиомиелитом. Летом 2012 года появилась надежда, что по аналогичному сценарию удастся справиться с бешенством.

Родителям предложили попробовать на девочке экспериментальный метод лечения. Получив согласие, врачи при помощи кетамина и мидазолама ввели пациентку в искусственную кому, фактически отключив ее головной мозг. Она также получала противовирусную терапию в виде комбинации рибавирина и амантадина. В таком состоянии врачи держали ее, пока иммунная система не начала вырабатывать достаточное количество антител, чтобы справиться с вирусом. На это потребовалось шесть дней. Через месяц анализы подтвердили: в организме девочки нет вируса. Мало того, мозговые функции были нарушены минимально — она закончила школу, а спустя год получила водительские права. В настоящее время Джина окончила колледж и намерена продолжать обучение в университете. Неудивительно, что своей будущей профессией она видит биологию или ветеринарию, а специализироваться планирует именно в области бешенства.



Чтобы попасть в клетку, вирус бешенства использует эндосомальную систему транспорта: клетка должна сама захватить его и втянуть образовавшийся из клеточной оболочки пузырьёк — эндосому, «внутреннее тело» — в цитоплазму. Активация этого процесса происходит после связывания вируса с особыми белками-рецепторами на клеточной мембране. Образовавшаяся эндосома со временем распадается, вирусная частица выпускает РНК, далее все идет по стандартному сценарию.

Протокол лечения, который применили к девочке, назвали «Милуокским», или «Висконсинским». Его неоднократно пытались воспроизвести в других лечебных учреждениях... но, увы, без особых успехов. Первая версия протокола была опробована на 25 пациентах, из них выжили только двое. Вторая версия, из которой был исключен рибавирин, но добавлены препараты для предотвращения сосудистого спазма, была применена к десяти пациентам и предотвратила смерть двух из них.

При проведении эпидемиологических исследований оказалось, что пациентов, которых удалось вылечить с помощью Милуокского протокола, кусали летучие мыши. Именно этот факт позволил некоторым ученым предположить, что на самом деле методика лечения тут ни при чем, а дело именно в этих млекопитающих, а точнее в том, что они заражены другим штаммом вируса, менее опасным для человека.



Загадка летучей мыши

В 2012 году это предположение получило первые подтверждения. В *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* появилась статья группы экспертов CDC, американских военных вирусологов и эпидемиологов министерства здравоохранения Перу. Результаты их исследования произвели эффект разорвавшейся бомбы: в перуанских джунглях удалось обнаружить людей, у которых в крови есть антитела к вирусу бешенства. Этим людям никогда не вводили никаких вакцин, более того, они даже не помнят, чтобы болели чем-нибудь серьезным. А это означает, что бешенство смертельно не на 100%!

«Из этого района перуанских амазонских джунглей за последние 20 лет поступало множество сообщений о контакте с летучими мышами-вампирами и случаях бешенства среди людей и домашних животных, — объясняет «ПМ» ведущий автор исследования доктор Эми Гилберт, работающая в CDC в программе по изучению бешенства. — Деревни и фермерские хозяйства, которые мы обследовали, находятся в весьма удаленных от цивилизации местах — до ближайшей больницы, например, два дня пути, причем на некоторых участках передвижение возможно исключительно на лодках по воде».



В процессе опроса жителей 63 из 92 человек сообщили ученым об укусах летучих мышей. У этих людей, а также у местных летучих вампиров были взяты пробы крови. Результаты анализов оказались неожиданными: в семи пробах обнаружили антитела, нейтрализующие вирус бешенства.

Наличие антител можно было бы объяснить введением антирабической (лат. *rabies* — бешенство) вакцины, но, как выяснилось, такую вакцину получал только один из семи человек. Остальные переболели бешенством не только без смертельного исхода, но даже без каких-либо серьезных симптомов. В двух перуанских деревеньках обнаружилось больше выживших после этой инфекции, чем описано во всей медицинской литературе! Неудивительно, что группа Гилберт два года перепроверяла полученные данные, прежде чем решилась их опубликовать.

«Скорее всего, имеет место уникальное стечение обстоятельств, когда местное население регулярно контактирует с особым нелетальным штаммом вируса бешенства, — говорит доктор Гилберт. — При этом происходит естественная вакцинация, что подтверждается достаточно высокими титрами антител. Впрочем, это еще требует дополнительных подтверждений и уточнений».

Из лабораторного дневника, 1885 год



«Смерть этого ребенка представлялась неизбежной, поэтому я решил, не без серьезных сомнений и тревоги, что хорошо объяснимо, испытать на Джозефе Майстере метод, который я нашел успешным в лечении собак. В результате, через 60 часов после укусов, в присутствии докторов Вильпо и Гранше, юный Майстер был вакцинирован половиной шприца вытяжки из спинного мозга кролика, умершего от бешенства, перед этим обработанной сухим воздухом 15 дней. Всего я сделал 13 инъекций, по одной каждый следующий день, постепенно вводя все более смертоносную дозу. Через три месяца я обследовал мальчика и нашел его полностью здоровым».

Ее точку зрения разделяют и российские коллеги. Вирусолог Александр Иванов из Лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта, которого «ПМ» попросила прокомментировать находку экспертов CDC, подчеркнул, что эти странные на первый взгляд результаты могут иметь вполне научное объяснение: «На основании имеющихся данных можно предположить, что местные жители были инфицированы вариантами вируса, которые по ряду причин обладали низкой репликативной активностью (способностью к размножению) и низкой патогенностью («ядовитостью»).

По моему мнению, это может быть обусловлено несколькими факторами. Во-первых, у каждого вируса существует огромное число вариантов ввиду его сравнительно высокой изменчивости.

Инфекционисты предполагают, что даже для успешного перехода от летучих мышей к другим видам вирус бешенства должен пройти несколько определенных мутаций. Если это так, то многие штаммы вируса, переносимые летучими мышами, могут быть малоопасными для человека.

Во-вторых, мутации в геноме вируса влияют на его узнавание иммунной системой, а также на возможности вируса блокировать иммунный ответ на инфекцию. В то же время именно те варианты вируса бешенства, которые способны ускользать от системы врожденного иммунитета, обладают повышенной патогенностью.

Таким образом, эти факты действительно позволяют предположить существование в популяции летучих мышей таких штаммов вируса бешенства, которые вовремя распознаются и уничтожаются иммунной системой человека, не вызывая фатальных последствий».



Но ни в коем случае — это подчеркивают все специалисты, включая авторов исследования — нельзя отказываться от введения антирабической вакцины при укусах диких животных. Во-первых, действительно может оказаться, что в летучих мышах живет другая разновидность вируса, более слабая, и везение перуанских крестьян не распространяется на штаммы, передающиеся с укусами собак или енотов. Во-вторых, результаты и выводы данного исследования могут оказаться ошибочными, так что лишний раз подвергаться риску нет никакого смысла.

Статья «Побеждая бешенство» опубликована в журнале «Популярная механика» ([№12, Декабрь 2012](#)).