

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации
Амурская Государственная Медицинская Академия

А.В. ГАВРИЛОВ, А.В. ЗОТОВА

БЕШЕНСТВО

Учебное пособие.



Благовещенск, 2020 г.

Рецензенты:

Г.И. Чубенко - заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии, д.м.н., профессор.

Н.В. Коршунова – заведующая кафедрой гигиены, д.м.н, профессор.

Коллектив авторов - составителей:

А.В. Гаврилов ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологией.

А.В. Зотова к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с эпидемиологией и дерматовенерологией.

Учебное пособие «Бешенство»

В данном пособии представлены современные данные об особенностях этиологии, эпидемиологии, клинических проявлениях бешенства, освещены вопросы ранней и дифференциальной диагностики, а также современные принципы терапии и профилактики. Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по основным профессиональным образовательным программам высшего образования - программ специалитета по специальностям лечебное дело, педиатрия.

Учебно-методическое пособие утверждено и рекомендовано к изданию

ЦКМС АГМА 22 октября 2020г. (протокол № 2)

ФГБОУ ВО Амурская Государственная Медицинская Академия

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....4

Введение.....	5
Краткий исторический очерк.....	5
Блок дополнительной информации.....	8
Тестовые задания.....	34
Эталоны ответов на тестовые задания.....	36
Ситуационные задачи.....	36
Эталоны ответов на ситуационные задачи.....	38
Рекомендуемая литература.....	38

Список сокращений.

АВ – авианизированная вакцина

АД – артериальное давление

АИГ – антирабический иммуноглобулин

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

КОКАВ – вакцина антирабическая культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая

КТ – компьютерная томография

ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РН – реакция нейтрализации

СМЖ – спинномозговая жидкость

ЦНС – центральная нервная система

Введение.

Бешенство – водобоязнь (гидрофобия), принадлежит к одной из самых древних болезней животных и человека. Клиническое описание бешенства у человека сделал Корнелий Цельс (I в. до н.э.). Теоретические и практические проблемы рабиологии

сохраняют свою актуальность и в настоящее время, что связано с ростом эпизоотий бешенства как в Российской Федерации, так и в мире. В соответствии с данными международного эпизоотического бюро (МЭБ) и ВОЗ за последнее десятилетие в мире регистрируется примерно 600 тысяч случаев бешенства у животных, или около 60 тысяч случаев в год, свыше 17 тысяч случаев заболеваний людей, или около 1700 в год. В среднем в год на 1000 случаев заболеваний животных приходится около 28 случаев бешенства у людей. Не благополучная эпизоотическая ситуация по бешенству сложилась в Амурской области с октября 2018г. Зарегистрированы множественные случаи рабиес среди диких и домашних животных в ряде районов региона. В августе 2019 года был зарегистрирован случай заболевания бешенством жителя города Благовещенска, завершившийся летально. Диагностика заболевания затруднена без учета эпиданамнеза, при наличии различных клинических форм. Лечение бешенства до сих пор практически безуспешное. Поэтому важно предупредить заболевание, тем более что профилактика разработана и достаточно эффективна, что и определило необходимость разработки данного учебного пособия.

Краткий исторический очерк.

В древнегреческой мифологии было божество, являющееся персонификацией бешенства и безумия — Лисса (др.-греч. Λύσσα «бешенство» от λύκος, «волк»; ср. Rabies lyssavirus — вирус бешенства). В древнегреческой литературе состояние боевого исступления обозначалось словом λύσσα, то есть «ярость воителя, который благодаря ей становится неуязвимым и уподобляется волку или псу». В «Илиаде» слово λύσσα и его производные употреблено несколько раз. Так, Тевкр Теламонид по отношению к Гектору говорит: «Только вот бешеной этой собаки никак не убью я!» (Илиада VIII, 299).

Бешенство собак описано Демокритом в V веке до н. э., а Корнелий Цельс в I веке нашей эры, описав аналогичное заболевание у человека, назвал его гидрофобией, или водобоязнью. Он уже указал на то, что человек заражается от собак во время укуса, и рекомендовал прижигать раны для уничтожения яда на их поверхности. Во Франции и Бельгии люди, пострадавшие от укусов животных, совершали паломничество к могиле Святого Юбера (Святой Губерт), который традиционно почитается как покровитель охотников. Считалось, что ниточка от его епитрахили спасала от бешенства. Крупная эпизоотия бешенства среди собак и волков отмечалась в 1271 году в Германии, в 1500 году — в Бельгии и Испании, а в 1590 году — среди волков во Франции. С ростом городов все более широкое распространение стали получать эпизоотии городского типа. В течение XVIII и XIX веков эпизоотии среди собак прокатились мощной волной почти через все страны Европы, Америки, Азии и Африки, достигая особого размаха в столичных городах. Так, на Париж приходилась одна треть всей заболеваемости во Франции. На Москву и Петербург — соответственно 50 и 80 процентов заболеваемости в этих губерниях. В июле 1885 года Луи Пастер успешно разработал вакцину против бешенства. Выделить возбудителя бешенства он не смог, но ему удалось установить, что наиболее надёжный способ заражения лабораторных животных — введение заразного материала (слюны больных животных) непосредственно в мозг. Уже в 1883 году Пастеру удаётся создать экспериментальную модель бешенства у лабораторных кроликов путём непосредственного впрыскивания взвеси заражённого кроличьего мозга под черепную коробку здоровому животному. Пастер культивировал возбудителя бешенства в

мозге кролика, многократно перевивая (пассажи) болезнетворный материал от одного кролика к другому, от умершего к живому. Пересадки помогли ему сделать вывод, что вирулентность возбудителя в организме кролика меняется, но не снижается, а усиливается; степень его болезнетворности оказалась выше. При этом обнаружилось и новое явление: сокращался инкубационный период (кролики заболели в более короткий срок после введения болезнетворного материала). После проведённых 90 пассажей продолжительность скрытого периода болезни стабилизировалась на уровне 7 дней, который не изменялся при последующих пересевах. Пастер нашёл общий способ снижения его вирулентности. Выяснилось, что содержащийся в мозге заражённого кролика стабильный вирус чувствителен к высушиванию. Пастер и его ассистенты Эмиль Ру и Шарль Шамберлан разработали технологию: кусочек мозга кролика, только что погибшего от лабораторного (стабильного) вируса бешенства, подвешивали на нитке в стерильную колбу, где его высушивали в сухом воздухе при температуре 23 °С. Вирулентность кроличьего мозга снижалась с каждым днём сушки, а возбудитель становился менее вирулентным, а через 14 дней свою болезнетворность он терял совсем. После этого был поставлен следующий опыт: к здоровым животным впустили бешеных псов. На следующий день были начаты прививки эмульсией высушенного вируса, однако исцарапанные и искусанные кролики не заболели — прививка спасла их от бешенства. В июне 1885 года Пастер решает испытать разработанный им метод спасения заражённых бешенством людей. Получив одобрение Французской академии наук, он объявляет, что с 1 ноября будет делать антирабические прививки всем нуждающимся. Первым вылеченным больным по методу Пастера был девятилетний эльзасский школьник Жозеф Мейстер, которому на протяжении 14 дней вводились всё более сильные дозы мозговой ткани заражённого бешенством кролика, в результате чего он так и не заболел бешенством. Потом он вернулся к себе домой в Эльзас и никогда не обнаруживал никаких признаков болезни. О первых результатах прививок против бешенства Пастер доложил Французской академии наук 17 февраля 1886 года. Первоначально Пастер предполагал, что одного централизованного учреждения хватит для вакцинации больных во всей Европе и даже в мире (в связи с длительным инкубационным периодом болезни). В лабораторию Пастера стало приезжать множество поражённых болезнью со всех концов света. Выяснилось, что официальная статистика о количестве заболеваний и её распространённости не соответствует действительности (один из врачей обнаружил в своём департаменте 25 случаев смерти от бешенства, а в официальном отчёте был указан лишь 1). Пастер некоторое время не давал разрешения на устройство прививочных станций вне Парижа. Он полагал, что *«для лечения водобоязни больные в виду длительности инкубационного периода могут из любой местности России поспеть в Париж ещё вовремя»*.

Однако к нему стали прибывать России крестьяне из Смоленской, Орловской, Пензенской, Владимирской, Тверской и Костромской губерний. Курирование этого вопроса происходило даже на высочайшем уровне. В письме К. П. Победоносцева, который ходатайствовал о выделении средств, сохранилась резолюция императора Александра III: *«Получите от Танеева 700 рублей. Очень желательно хотя самых опасных послать в Париж к Пастеру, который очень интересуется, именно, укушениями бешеного волка, так как ещё не имел у себя подобного больного»*. По подсчётам самого Пастера, за период с июля 1885 года по июль 1886 года на парижской пастеровской станции побывало около 130 российских пациентов, из них 48 были

покусаны бешеными волками, некоторые несмотря на прививки умерли. Это стало одной из причин решения Пастера для открытия прививочных пунктов в других странах. Первой по времени открытия в Российской империи и второй в мире была Одесская пастеровская станция, где прививки против бешенства были начаты Н. Ф. Гамалеей, который был предварительно командирован в Париж для ознакомления с методом прививок. В 1888 году в Париже на средства, собранные по международной подписке, был организован институт для вакцинации против бешенства, изучения инфекционных болезней и подготовки специалистов-микробиологов. Этот институт, который возглавил Пастер, по предложению Французской академии был назван Институтом Пастера. В настоящее время вакцину обычно используют в сочетании с антирабической сывороткой или антирабическим иммуноглобулином. Инъекция делается вглубь раны и в мягкие ткани вокруг неё. Эффективность вакцины напрямую связана со временем обращения после укуса. Чем раньше человек обратится за помощью, тем выше вероятность на положительный исход. Срочная вакцинация после заражения вирусом обычно позволяет предотвратить развитие симптомов и вылечить человека.

До 2005 года бешенство считалось абсолютно смертельным для человека — в тех случаях, когда проявлялись симптомы болезни. Однако симптомы могут и не появиться у заражённого, если количество попавших в организм вирусов мало. В 2005 году был зафиксирован первый клинически подтверждённый случай излечения от бешенства на стадии проявления симптомов. С помощью инновационной методики была вылечена американская 15-летняя девочка Джина Гис. Ещё одним подтверждённым случаем стало излечение 15-летнего подростка в Бразилии. Всего к 2008 году были зарегистрированы сведения о 8 случаях выздоровления, из которых 3 подтверждены лабораторно. К 2012 году подобным способом были вылечены 5 человек из 37 подвергавшихся процедуре.

Таким образом, бешенство является одним из наиболее опасных инфекционных заболеваний наряду с ВИЧ, столбняком и некоторыми другими болезнями.

Определение.

Бешенство (гидрофобия, Rabies, Lissa) – острая вирусная болезнь теплокровных животных и человека, характеризующаяся возникновением своеобразного энцефалита, заканчивающегося всегда летально. Относится к зоонозам и раневым инфекциям. По сути это природно-очаговая и антропоургическая инфекционная болезнь с контактным механизмом передачи возбудителя через слюну зараженного животного.

Коды по МКБ-10:

A82. Бешенство.

A82.0. Лесное бешенство.

A82.1. Городское бешенство.

A82.9. Бешенство неуточненное

Этиология.

Возбудитель бешенства – нейротропный вирус семейства Rhabdoviridae, рода Lyssavirus. Имеет пулевидную форму. Существует 7 генотипов вируса. Классические штаммы вируса бешенства (генотип 1) высокопатогенны для всех теплокровных животных.

Вирион имеет диаметр 60-80 нм, состоит из сердцевинки (связанная с белком РНК), окружен липопротеиновой оболочкой с гликопротеиновыми шипами. Гликопротеин G отвечает за адсорбцию и внедрение вируса в клетку, обладает антигенным (типоспецифический антиген) и иммуногенными свойствами. Антитела к нему нейтрализуют вирус, их определяют в реакции нейтрализации. Известен уличный «дикий» вирус, циркулирующий в естественных условиях среди животных, патогенен для человека и фиксированный штамм получен Пастером путем многократного пассирования дикого вируса через мозг кроликов, в результате чего вирус приобрел новые свойства: утратил патогенность для человека, перестал выделяться со слюной. Пастер использовал этот вирус в качестве антирабической вакцины. Вирус не стоек во внешней среде, быстро погибает под действием солнечных и ультрафиолетовых лучей, при нагревании до 60 °С, чувствителен к дезинфицирующим средствам и устойчив к низким температурам. Культивируют вирус путем внутримозгового заражения лабораторных животных (кроликов, белых мышей, крыс, хомячков, морских свинок и др.) и в культуре клеток почек хомячка, нейробластомы мыши, фибробластомы человека и куриного эмбриона.

Эпидемиология.

Носителями вируса в природе являются представители семейства псовых: собаки, волки, шакалы, лисицы и др., которые формируют природный тип бешенства. Выделяют 2 эпидемические формы заболевания: Городское бешенство (антропургические очаги), основной резервуар – домашние собаки и кошки; Лесное бешенство, резервуар – различные дикие животные. В природных очагах России основные распространители болезни – лисица (90%), волк, енотовидная собака, песец. В последние годы зарегистрированы случаи бешенства у барсуков, хорьков, куниц, бобров, рысей, диких кошек, серых крыс, домовых мышей, хомяка, ондатры, нутрии. Антропургический (городской) тип бешенства поддерживается собаками, кошками, сельскохозяйственными животными. Домашние животные заражаются бешенством обычно от диких животных. Больной человек эпидемиологического значения не имеет. Заражение человека происходит при укусе или ослонении больным животным поврежденных кожных покровов и реже слизистых оболочек. Неповрежденные слизистые оболочки проницаемы для вируса бешенства, а не поврежденная кожа – нет. Передача вируса возможна также при укусе летучими мышами – вампирами (в Мексике, Аргентине и Центральной Америке), в последнее время зарегистрированы случаи бешенства после укусов насекомоядных летучих мышей в США, Европе, Австралии, Африке, Индии, России (Белгородская область), на Украине. Доказана возможность аэрогенного заражения (заражение спелеологов; случай лабораторного заражения в результате аварии). Описаны случаи передачи бешенства от донора к реципиенту через инфицированный трансплантат роговицы. В 2004 году впервые сообщено о возможности передачи заболевания при пересадке солидных органов: от энцефалита неизвестной этиологии умерли реципиенты почек, печени и сегмента артерий, полученных от одного и того же донора. Бешенство распространено по всему миру, за исключением Австралии, Океании и Антарктиды. В Великобритании, Мальте, Новой Зеландии, Японии практически нет бешенства, благодаря строгим карантинным мерам. Восприимчивость всеобщая. Заболевание регистрируется среди сельского населения, чаще у детей. Наибольшая заболеваемость наблюдается в летнеосенние месяцы, что обусловлено более интенсивными контактами людей с дикими животными и бродячими собаками. Наиболее

опасными являются укусы лица, рук. Укусы лица бешеным животным приводят к заболеванию у 90% лиц, при укусах кистей рук – в 63%, а при укусах ног – 23% случаев. Ежегодно в мире от бешенства погибают от 40 до 70 тыс. человек. Наиболее неблагоприятны такие регионы, как Азия, Африка, Латинская Америка. По данным ВОЗ, бешенство по наносимому экономическому ущербу занимает пятое место среди инфекционных болезней в мире. В России ежегодно регистрируются до 30 случаев заболевания.

Патогенез

От места внедрения вирус распространяется по периневральным пространствам центростремительно и достигает ЦНС, где фиксируется и реплицируется в нейронах продолговатого мозга, в узлах основания мозга и в поясничной части спинного мозга. Репликация вируса происходит почти исключительно в сером веществе. Скорость распространения вируса по нервным стволам составляет около 3 мм / час. После репликации в нейронах мозга вирус распространяется в обратном направлении по вегетативным нервным волокнам – в слюнные железы (это и объясняет наличие вируса в слюне уже в конце инкубационного периода), в слезные железы, в роговицу, почки, легкие, печень, кишечник, поджелудочную железу, скелетные мышцы, кожу, сердце, сосочки языка, надпочечники и др. Нельзя отрицать также роль гематогенного и лимфогенного пути распространения вируса в организме. Гистологически наблюдается картина очагового энцефалита, более выраженного в области дна желудочка. Обращает на себя внимание несоответствие между тяжелыми неврологическими проявлениями болезни и скудными патоморфологическими изменениями в веществе мозга. Решающее значение имеет выявление в клетках гиппокампа телец Бабеша-Негри, которые являются плазматическими включениями и обнаруживаются также в 9 клетках Пуркинье коры мозжечка, стволе мозга, гипоталамусе и спинномозговых ганглиях. У 20% больных тельца Бабеша-Негри выявить не удаётся, однако их отсутствие не исключает диагноз бешенства.

Клиническая картина.

Для бешенства характерна цикличность течения. Это прогрессирующая нейроинфекция, в развитии которой выделяют следующие периоды:

1. Инкубационный период
2. Период предвестников (продромальный)
3. Период разгара (возбуждения)
4. Терминальный период (параличей).

Инкубационный период – от 7 дней до года и более (чаще 30-90 дней), зависит от локализации укусов (чем больше расстояние до головного мозга, тем он продолжительней), их глубины и обширности. Наиболее короткий инкубационный период характерен для укусов в область лица, головы, промежности, гениталий, наиболее длительный – для одиночных укусов в туловище и нижние конечности. Продромальный период длится 1-3 дня, обнаруживается в месте укуса – припухает рубец, краснеет, появляется зуд, боли. Одновременно больные отмечают бессонницу, подавленное настроение, общее недомогание, раздражительность, чувство страха, тоски. Снижается аппетит. Повышенная чувствительность к слуховым и зрительным раздражителям. Температура субфебрильная. Чаще всего наблюдается повышенная эмоциональная активность продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней. Через 2-3 дня в период разгара появляется

беспокойство, учащается пульс, дыхание, приступы психомоторного возбуждения. Вскоре изменяется сознание, появляются галлюцинации, агрессивность, буйство, бредовые идеи. Больной пытается убежать, укусить, напасть на окружающих. На этом фоне возникает приступ болезни, сопровождающийся судорогами мышц глотки, гортани, диафрагмы, возможно нарушение дыхания и глотания. Характерно психомоторное возбуждение, гиперсаливация, что приводит к обезвоживанию. Кожа покрыта потом. Приступы возбуждения длятся несколько секунд или минут, в дальней- 10 шем частота их нарастает, их провоцируют попытка пить (гидрофобия), дуновение воздуха (аэрофобия), яркий свет (фотофобия) или громкий звук (акустикофобия). На высоте приступа возможна остановка дыхания. Между приступами сознание проясняется. К симптомам энцефалита скоро присоединяются признаки нарушения стволовых функций. Поражение черепно-мозговых нервов ведёт к диплопии, парезу лицевых мышц, невриту зрительного нерва, нарушению глотания. Слюнотечение в сочетании с дисфагией приводит к появлению изо рта пены, что очень характерно для больных бешенством. Наблюдается тахикардия, гипертермия. Продолжительность возбуждения 2-3 дня, редко 6 дней. Если больной не погибает от остановки сердца или дыхания, болезнь переходит в паралитическую стадию, которая характеризуется психическим успокоением. На фоне мнимого улучшения состояния (зловещее успокоение) наступает смерть от паралича дыхательного или сосудодвигательного центра. Нарастает вялость апатия, саливация и появляются различные по локализации параличи конечностей и черепных нервов по типу Ландри: нарушается функция тазовых органов. Температура достигает 42⁰С. Общая продолжительность болезни 3 – 7 дней, в редких случаях 2 недели и более. Прогноз неблагоприятный при развившейся болезни. В отсутствие интенсивной терапии (ИВЛ) через 4 суток после появления первых симптомов умирает половина больных, через 20 суток – все заболевшие. Известна паралитическая форма, которая характеризуется медленным прогрессированием параличей и мозжечковых нарушений без фазы возбуждения («тихое бешенство»). Смерть наступает при нарастании бульбарных параличей. Иногда заболевание без предвестников начинается сразу со стадии возбуждения или появления параличей. У детей бешенство характеризуется более коротким инкубационным периодом. Приступы гидрофобии и резкого возбуждения могут отсутствовать. Заболевание проявляется депрессией, сонливостью, развитием параличей и коллапса. Смерть может наступить через сутки после начала болезни. В качестве вариантов течения выделяют бульбарные, паралитические (типа Ландри), менингоэнцефалитические и мозжечковые формы болезни.

Клиническая классификация:

по типу:

- эпизоотия бешенства городского типа;
- эпизоотия бешенства природного типа.

По клинической форме:

- бульбарная;
- менингоэнцефалитическая;
- мозжечковая;
- паралитическая.

Периоды болезни:

- период предвестников;
- период возбуждения;
- период параличей.



Рис.1 Бешенство, симптомы и признак

Диагностика

Общие подходы к диагностике:

Прижизненный диагноз бешенства может быть подтверждён определением вирусного антигена в первые дни болезни методом флюоресцирующих антител в отпечатках роговицы или в биоптатах кожи затылка, а также определением антител после 7-10-го дня болезни в РН. У невакцинированных больных диагноз бешенства подтверждает четырёхкратное нарастание титра антител при исследовании парных сывороток. У вакцинированных больных при постановке диагноза опираются на абсолютный уровень нейтрализующих антител в сыворотке, а также на присутствие этих антител в СМЖ. После проведения постэкспозиционной профилактики нейтрализующие антитела в СМЖ обычно отсутствуют, либо их титр низок (менее 1:64), в то время как при бешенстве титр нейтрализующих антител в СМЖ колеблется от 1:200 до 1:160 000. С диагностической целью используют также ПЦР для обнаружения РНК вируса бешенства в биоптате мозга. Посмертный диагноз бешенства может быть установлен или подтверждён гистологическим обнаружением телец Бабеша-Негри в мазках-отпечатках головного мозга. Биологический метод основан на заражении исследуемым материалом лабораторных животных (сосунков белых мышей, сирийских хомячков) и обнаружении телец Бабеша-Негри после гибели животных в мозговой ткани; ответ может быть получен через 25-30 дней. Используют также иммунологические методы – метод флюоресцирующих антител или ИФА, а также вирусологический метод, основанный на выделении и идентификации вируса бешенства. Для посмертного лабораторного исследования у человека используют кусочки мозговой ткани (2-3 г ткани мозжечка, аммонова рога, коры больших полушарий), слюнных желёз, роговицы, которые помещают в стерильную посуду с 50% раствором глицерина на физиологическом растворе. Забор материала необходимо осуществлять в условиях строгого соблюдения противоэпидемического режима и мер личной профилактики, доставку в лабораторию производят в герметически упакованном виде, в сумке-холодильнике. В

¹Рис. 1 <https://www.yaplakal.com/forum2/topic269966.html>

качестве материала для лабораторного исследования у животных чаще всего направляют голову, а если животное мелкое, то труп целиком. Материал помещают в полиэтиленовые пакеты, затем в герметические контейнеры с кусочками льда. 12 Клиническая диагностика проводится с учетом эпидемиологических сведений, анамнеза болезни, объективных клинических данных.



Рис. 2 Картина бешенства²

Лечение

Больные госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Развитие гидрофобии сопровождается нарушением глотания, что требует установки назогастрального зонда и проведения зондового питания. Эффективного лечения бешенства не существует. При развитии заболевания больного госпитализируют в инфекционную больницу. Лечение носит симптоматический характер, направлено на уменьшение страданий больного:

- 1) уход, исключение внешних раздражителей;
- 2) снятие симптомов беспокойства, приступов гидрофобии (курареподобные, наркотические, снотворные);
- 3) поддержание сердечно-сосудистой деятельности;
- 4) люмбальная пункция для уменьшения внутричерепного давления;
- 5) ранняя трахеотомия и ИВЛ;
- 6) проводится инфузионная, противосудорожная и седативная терапия.

Применение антирабического иммуноглобулина при наличии клинических симптомов болезни неэффективно. Прогноз неблагоприятный, это абсолютно смертельное заболевание. Показания для профилактических прививок условные и безусловные. Курс лечебно-профилактической иммунизации против бешенства назначается немедленно при обращении (направлении) пострадавшего и проводится в травматологических пунктах (кабинетах), а при их отсутствии в хирургических кабинетах (или хирургических отделениях). Руководители ЛПУ, имеющих травматологические пункты (кабинеты), а при их отсутствии хирургические кабинеты (отделения), обеспечивают подготовку и переподготовку врачей-травматологов, врачей-хирургов по оказанию антирабической помощи, выделяют врачей-травматологов или

² Рис. 2 http://crb-temruk.ru/about/info.php?ELEMENT_ID=1129

врачей-хирургов, ответственных за организацию и оказание антирабической помощи, предусматривая в графиках их работы часы для осуществления указанных функций. Центры государственного санитарно-эпидемиологического надзора на основании полученных извещений (учетная форма 058/у) проводят эпидемиологическое расследование каждого случая обращения и осуществляют комплекс мероприятий по профилактике бешенства. Алгоритм постконтактной профилактики бешенства (домашний скот и невакцинированные собаки и кошки с нормальным поведением требуют индивидуального подхода). Следует обратиться за консультацией в соответствующие местные и государственные официальные учреждения.

Первую медицинскую помощь лицам, обратившимся по поводу укусов, царапания, ослюнения любым животным, а также лицам, получившим повреждения кожных покровов и попадание инфицированного материала на слизистые оболочки при разделке и вскрытии туш животных, павших от бешенства, или при вскрытии трупов людей, умерших от гидрофобии, оказывают все лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ). Медицинские работники обязаны:

1. Немедленно оказать первую медицинскую помощь пострадавшему:

а) обильно промыть раны, оцарапания, ссадины, места ослюнения струей воды с мылом или другим моющим средством, края ран обрабатывают 70 % спиртом или 5% раствором йода, обработать края раны йодной настойкой, наложить стерильную повязку;

б) края раны, нанесенной животным, в первые 3 дня не иссекать и не зашивать! Исключая повреждения, которые требуют специальных хирургических вмешательств по жизненным показаниям;

в) при обширных ранах после предварительной обработки накладываются несколько наводящих швов;

г) в целях остановки наружного кровотечения (необходимо прошить кровоточащие сосуды);

д) по косметическим показаниям (наложение кожных швов на раны лица);

е) провести экстренную профилактику столбняка в соответствии с инструкцией о ее проведении.

2. Направить пострадавшего в травматологический пункт (отделение) для назначения и проведения курса антирабических прививок.

3. Зарегистрировать каждого обратившегося в журнале (форма 060 у), направить «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом, остром профессиональном отравлении» (форма 058/у) о каждом больном в территориальный центр Госсанэпиднадзора, в районе которого находится данное учреждение.

4. Информировать каждого пострадавшего о возможных последствиях отказа от прививок и риске заболевания бешенством, сроках наблюдения за животными.

5. Патологоанатомические исследования материала от людей, погибших от бешенства или с подозрением на данное заболевание, проводить в соответствии с инструкцией по взятию материала для патоморфологического изучения летальных случаев, утвержденной Минздравом.

Травматологические пункты (кабинеты), а при их отсутствии хирургические кабинеты и хирургические отделения обязаны:

1. В случае первичного обращения пострадавшего оказать ему первую медицинскую помощь, в оперативном порядке передать телефонограмму и в течение 12 часов направить письменно экстренное извещение (учетная форма N 058/у) в центр Госсанэпиднадзора.

2. Заполнить на каждого пострадавшего "Карту обратившегося за антирабической помощью" (учетная форма N 045/у).
3. Назначить и обеспечить проведение курса антирабических прививок в соответствии с действующими инструкциями по применению антирабических препаратов, в том числе в обязательном порядке в субботные, воскресные и праздничные дни в условиях медицинских учреждений, ведущих постоянный круглосуточный прием больных.
4. Обеспечить госпитализацию следующих категорий, пострадавших для проведения курса прививок:
 - а) лиц, получивших тяжелые и множественные укусы и укусы опасной локализации;
 - б) лиц, проживающих в сельской местности;
 - в) прививаемых повторно;
 - г) имеющих отягощенный анамнез (неврологический, аллергологический и т.д.).
5. Уточнить курс прививок на основании сообщения из ветеринарного учреждения о результатах наблюдения за животными или сообщении центра Госсанэпиднадзора о результатах лабораторного исследования павшего или убитого животного.
6. Информировать центры Госсанэпиднадзора, в районе деятельности которого находится травматологический пункт (кабинет), хирургический кабинет или хирургическое отделение:
 - а) в случае переезда на другое место жительства пострадавшего, не закончившего курс антирабических прививок;
 - б) в случае возникновения поствакцинального осложнения;
 - в) о прививаемых, не закончивших курс прививок;
 - г) о каждом случае отказа от антирабических прививок;
7. Направлять копии всех заполненных "Карт, обратившихся за антирабической помощью" (учетная форма N 045/у) в территориальные центры госсанэпиднадзора.
8. Обеспечить непрерывность проведения курса антирабических прививок по возможности одной серией вакцины.
9. Оформлять отказ от оказания антирабической помощи в виде расписки больного, заверенной подписями 2 врачей и печатью лечебнопрофилактического учреждения.
10. Оформить и выдать пациенту справку о проведении курса антирабических прививок, при наличии у него прививочного свидетельства заполнить учетный листок (справка выдается на основании данных карты обратившегося за антирабической помощью (учетная форма № 045/у).
11. Вести учет поствакцинальных реакций и осложнений на введение антирабических препаратов.
12. Определять потребность в антирабических препаратах и своевременно направлять заявки на антирабические препараты.



Рис. 3 Картина бешенства³

Профилактика

Методика специфической профилактики бешенства открыта Луи Пастером в 1885 году. Он культивировал вирус бешенства *in vivo* и использовал взвесь мозга заболевших кроликов, т.е. это была мозговая вакцина. В последующем в 50-е годы появилась авианизированные АВ, благодаря успешному размножению вируса в организме эмбрионов птиц (кур и уток). В настоящее время используется вакцина антирабическая культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая (КОКАВ), которая представляет культуру производного штамма фиксированного вируса бешенства Внуково – 32, 30-го, 38-го пассажа, выращенного на первичной культуре клеток почек сирийских хомячков, концентрированную и очищенную методами ультрафильтрации или ультрацентрифугирования, инактивированную ультрафиолетовыми лучами и формалином. Вакцина индуцирует выработку иммунитета против бешенства. Одна доза (1,0 мл) содержит не менее 2,5 Международных Единиц (МЕ). Обычный курс прививок состоит из 2-3 инъекций. Способ применения вакцины: содержимое ампулы с вакциной растворяют в 1,0 мл воды для инъекций. Растворенную вакцину вводят медленно внутримышечно в дельтовидную мышцу. Детям до 5 лет в мышцы бедра (верхняя часть переднебоковой поверхности). Никогда не следует вводить вакцину в ягодичную область! Не пригоден к применению препарат в ампулах с нарушенной целостностью, маркировкой, а также при изменении цвета и прозрачности, при истекшем сроке годности или при неправильном хранении. Вскрытие ампул и процедура вакцинации осуществляют при строгом выполнении правил асептики. Хранение растворенной вакцины более 5 минут не допускается. Вакцинированный должен находиться под медицинским наблюдением не менее 30 минут. Места для проведения прививок должны быть оснащены средствами противошоковой

³ Рис. 3 <https://zen.yandex.ru/media/id/5d2b27b380879d00ac4a4d41/beshenstvo-u-liudei-eto-nado-znat-vsem-5d42dc92093e5a00ad1ca5ab>

терапии. После курса иммунизации выдается справка с указанием типа и серии препарата, курса прививок, поствакцинальных реакций. Антирабическая помощь состоит из местной обработки раны, введения антирабической вакцины или одновременного применения антирабического иммуноглобулина (АИГ) и вакцины. Антирабический иммуноглобулин назначается как можно раньше после контакта с бешеным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным в соответствии со схемой лечебнопрофилактических прививок. Антирабическая вакцина и антирабический иммуноглобулин вводят одновременно при тяжелых повреждениях.

Доза антирабического иммуноглобулина. Гетерологичный (лошадиный) антирабический иммуноглобулин назначается в дозе 40 МЕ на 1 кг массы тела. Гомологичный (человеческий) антирабический иммуноглобулин назначается в дозе 20 МЕ на 1 кг массы тела. Применяются вакцина и иммуноглобулин строго по инструкции, прилагаемые к препаратам. Профилактическая иммунизация проводится лицам, работа которых связана с риском заражения (ветеринары, лесники, охотники, собаководы, работники бойни, таксидермисты, сотрудники лабораторий, работающих с уличным вирусом бешенства).

Противопоказания для профилактической иммунизации: – острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии и обострения или декомпенсации – прививки проводят не ранее одного месяца после выздоровления (ремиссии); – системные аллергические реакции на предшествующее введение данного препарата (генерализованная сыпь, отек Квинке и др.); – аллергические реакции на антибиотики группы аминогликозидов (мономицин, кокамицин и др.); – беременность.

Иммунизация людей-доноров при производстве иммуноглобулина антирабического проводят по 1,0 мл внутримышечно на 0-3-7-14-30 и 90 дни. Реакция на введение антирабических препаратов. Введение вакцины может сопровождаться местной или общей реакцией: – местная реакция характеризуется незначительной припухлостью, краснотой, зудом увеличением регионарных лимфоузлов; – общая реакция может проявиться в виде недомогания, головной боли, слабости, повышения температуры тела, рекомендуется симптоматическая терапия, применение гипосенсибилизирующих и антигистаминных средств. 23 В редких случаях могут быть зарегистрированы неврологические симптомы, говорящие о поражении нервной системы, и они относятся к тяжелым. Клиническая картина нейропаралитических осложнений при антирабической вакцинации полиморфна, могут поражаться различные отделы центральной и периферической нервной системы (менингоэнцефаломиелит, миелит, психические нарушения, полирадикулоневриты, мононевриты). Возможно развитие шока, наступающего немедленно после введения вакцины; кожноаллергические реакции и общая реакция организма. Различные формы

поражения нервной системы развиваются чаще всего после 6-13 прививок, а иногда и раньше. Иногда осложнение начинается после окончания курса прививок. После введения антирабического иммуноглобулина из сыворотки лошади могут наблюдаться осложнения: анафилактический шок, местная аллергическая реакция, наступающая на 1-2 день после введения; сывороточная болезнь, которая наступает чаще всего на 6-8 день. В случае развития анафилактических реакций вводят в подкожную клетчатку, в зависимости от возраста больного, от 0,3 до 1,0 мл адреналина (1:1000) или 0,2-1,0 мл эфедрина 5%. Для лечения больных сывороточной болезнью рекомендуется введение димедрола по 0,05-1 мл внутрь 3-4 раза в день, хлористый кальций внутривенно или внутрь, кортикостероидные препараты (преднизолон, гидрокортизон) и госпитализация при наличии показаний.

Профилактика бешенства животных и человека

1. Руководители животноводческих хозяйств, предприятий, учреждений, организаций и граждане – владельцы животных обязаны: – соблюдать установленные местной администрацией правила содержания собак, кошек, пушных зверей и хищных животных; – доставлять принадлежащих им собак и кошек в сроки, устанавливаемые местной администрацией по представлению главного государственного ветеринарного инспектора района (города), в ветеринарные ЛПУ для осмотра, диагностических исследований и предохранительных прививок антирабической вакцины; – регистрировать принадлежащих им собак в порядке, устанавливаемом местной администрацией; 24 – не допускать собак, не привитых против бешенства, в личные подворья, на фермы, в стада, отары и табуны.
2. Покусавшие людей или животных собаки, кошки и другие животные (кроме явно больных бешенством) подлежат немедленной доставке владельцем или специальной бригадой по отлову безнадзорных собак и кошек в ближайшее ветеринарное лечебное учреждение для осмотра и карантинирования под наблюдением специалистов в течение 10 дней.
3. В отдельных случаях, по разрешению ветеринарного лечебного учреждения, животное, покусавшее людей или животных, может быть оставлено у владельца, выдавшего письменное обязательство содержать это животное в изолированном помещении в течение 10 дней и представлять его для осмотра в сроки, указанные ветеринарным врачом, осуществляющим наблюдение.
4. Результаты наблюдения за карантинированным животным регистрируют в специальном журнале и в письменном виде сообщают учреждению, где прививают пострадавшего человека, и в центр санэпиднадзора по месту жительства пострадавшего.
5. По окончании срока карантинирования клинически здоровые животные после предварительной вакцинации могут быть возвращены владельцам – при условии их

изолированного содержания в течение 30 дней. Животных, заболевших бешенством, уничтожают.

6. Порядок содержания, регистрации и учета собак и кошек в населенных пунктах определяет местная администрация. Специалисты ветеринарной и санитарно-эпидемиологической служб контролируют соблюдение этого порядка.

7. Правила содержания обязательно предусматривают, что служебные собаки вне территории хозяйств (предприятий, учреждений), которым они принадлежат, должны находиться на поводке. Без поводка и намордника разрешается содержать собак при стадах, отарах, табунах сельскохозяйственных животных, во время натаски и на охоте, на учебно-дрессировочных площадках, при оперативном использовании собак специальными организациями.

8. Собаки, находящиеся на улицах и в иных общественных местах без сопровождающего лица, и безнадзорные кошки подлежат отлову.

9. Продажа, покупка и вывоз собак за пределы области (края, республики) разрешается при наличии ветеринарного свидетельства с отметкой о вакцинации собаки против бешенства. 25

10. В целях своевременного выявления и профилактики распространения бешенства диких животных сотрудники органов лесного хозяйства, охраны природы, охотничьего хозяйства, заповедников и заказников обязаны: – немедленно сообщать специалистам ветеринарной службы о случаях заболевания или необычном поведении диких животных (отсутствие страха перед человеком, неспровоцированное нападение на людей или животных); – направлять в ветеринарные лаборатории для исследования на бешенство трупы диких хищников (лисиц, енотовидных собак, песцов, волков, шакалов), обнаруженные в охотничьих угодьях, на территориях заповедников, заказников, в зеленых зонах крупных населенных пунктов; – регулировать численность диких хищных животных, проводить отстрел бродячих собак и кошек, браконьерствующих в охотничьих угодьях; – при проверке путевок и охотничьих билетов у охотников охотничья инспекция охраны природы и егерская служба обязаны проверять регистрационные удостоверения собак, свидетельствующие о прививке против бешенства; невакцинированных собак к охоте не допускают.

11. Во всех населенных пунктах Российской Федерации все собаки, независимо от их принадлежности, а в необходимых случаях и кошки подлежат обязательной профилактической иммунизации против бешенства с использованием принятых в практику антирабических вакцин в порядке и в сроки, предусмотренные наставлениями по их применению. К акту о проведении вакцинации обязательно прилагают опись иммунизированных собак с указанием адресов их владельцев. В регистрационных удостоверениях собак делают отметки о проведенных прививках.

12. В зонах стационарного неблагополучия по бешенству диких хищников проводят плановую профилактическую вакцинацию сельскохозяйственных животных (прежде всего – крупного рогатого скота), подвергающихся риску заражения. При наличии хозяйственных возможностей регулярно повторяют кампании оральной иммунизации диких хищников против бешенства.



Рис. 4 Профилактика бешенства⁴

Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов»

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕШЕНСТВО У ВЗРОСЛЫХ

I. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1. Название протокола: Бешенство у взрослых.

2. Код протокола:

3. Код (коды) по МКБ-10:

A82 Бешенство

A82.0 Лесное бешенство

A82.1 Городское бешенство

A82.9 Бешенство неуточненное

4. Сокращения, используемые в протоколе:

ИФА – иммуноферментный анализ

⁴ Рис. 4 <https://crb-sysert.ru/2017/07/27/%D0%BF%D1%80%D0%BE%D1%84%D0%B8%D0%BB%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B8%D0%BA%D0%B0-%D0%B1%D0%B5%D1%88%D0%B5%D0%BD%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B0/>

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ПЦР – полимеразноцепная реакция

ПЭП – постэкспозиционная профилактика

РН – реакция нейтрализации

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РПГА – реакция пассивной гемагглютинации

РСК – реакция связывания комплемента

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

5. Дата разработки протокола: 2015 год.

6. Категория пациентов: взрослые.

7. Пользователи протокола: терапевты, врачи общей практики, врачи/фельдшера скорой медицинской помощи, инфекционисты, неврологи, травматологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи.

II. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

8. Определение: Бешенство является зоонозным заболеванием, вызываемым РНКсодержащими вирусами семейства Rhabdoviridae, рода Lyssavirus (16–19). Вирус, как правило, находится в слюне клинически больных млекопитающих и передается через укус. После проникновения в центральную нервную систему следующего организма, вирус вызывает острый, прогрессирующий энцефаломиелит, который почти всегда является смертельным. Инкубационный период бешенства длится обычно 1-3 месяца, но может варьироваться от менее 1 недели до более одного года. [1]

9. Клиническая классификация бешенства:

по типу:

- эпизоотия бешенства городского типа;
- эпизоотия бешенства природного типа.

По клинической форме:

- бульбарная;
- менингоэнцефалитическая;

- мозжечковая;
- паралитическая.

Периоды болезни:

- период предвестников;
- период возбуждения;
- период параличей.

Пример формулировки диагноза: Бешенство, бульбарная форма, стадия возбуждения.

10. Перечень основных и дополнительных диагностических мероприятий [1,2,3,4,5,6]:

10.1 Основные диагностические исследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

10.2 Дополнительные диагностические исследования, проводимые на амбулаторном уровне: не проводятся.

10.3 Минимальный перечень обследования, который необходимо провести при направлении на плановую госпитализацию: нет.

10.4 Основные диагностические исследования, проводимые на стационарном уровне:

- ОАК;
- ОАМ;

Прижизненные методы диагностики:

Один из нижеперечисленных методов диагностики:

- вирусологическое исследование слюны, слезной или спинномозговой жидкости;
- ПЦР (СМЖ, ткань, слюна);
- ИФА (ткань, сыворотка, СМЖ);
- РИФ (отпечатки с роговицы или биоптаты кожи).

Посмертные методы диагностики:

Один из нижеперечисленных методов диагностики:

- метод флуоресцирующих антител (МФА) или прямой метод флуоресцирующий антител (ПФА) (ткань мозга);
- иммуногистохимический метод с использованием авидин-биотин комплекса (ткань мозга);
- электронная микроскопия (ткань мозга).

10.5 Дополнительные диагностические исследования, проводимые на стационарном уровне:

- биохимическое исследование крови: содержание глюкозы, мочевины, креатинина, общего белка, билирубина, электролитов крови;
- электрокардиография;
- рентгенография легких.

10.6 Диагностические мероприятия, проводимые на этапе скорой неотложной помощи: не проводятся.

11. Диагностические критерии постановки диагноза [1,2, 3]:

11.1. Жалобы и анамнез: • чувство жжения, зуд (феномен рубца), тянущие и ноющие боли на месте укуса и по ходу нервов, ближайших к месту укуса;

- болезненность воспаленного рубца на месте укуса;
- общее недомогание, головная боль, беспокойство, раздражительность, подавленное настроение;
- нарушение сна: вначале – устрашающие сновидения, а затем – бессонница; • чувство страха, тоски, тревоги;
- гиперестезия, повышенная чувствительность к зрительным и слуховым раздражителям;
- сухость во рту, снижение аппетита;
- повышение температуры тела;
- озноб;
- головная боль;
- утомляемость;
- снижение аппетита, тошнота;
- затруднённое глотание;

- нехватка воздуха;
- боли по ходу нервов;
- периодические приступы болезненных спазмов (судорог) всех мышц;
- потливость;
- слюнотечение;
- появление пены во рту;
- водобоязнь.

Эпидемиологический анамнез [1,3]:

- укусы или ослюнение больными животными или животными с неизвестным состоянием здоровья (собаки, кошки, лисы, волки, летучие мыши, лошади и др.).

11.2. Физикальное обследование:

- повышение температуры тела от субфебрильной до гиперпиретической 40 0С и выше;
- гидрофобия, аэрофобия, акустикophobia, фотофобия;
- «пароксизм бешенства» (под влиянием какого-либо раздражителя больной вздрагивает; руки вытягиваются вперед и дрожат; голова и туловище откидываются назад; появляется одышка инспираторного типа);
- обильное слюноотделение: слюна жидкая, обильная, больной сплёвывает ее или она стекает по подбородку;
- повышенное потоотделение;
- признаки обезвоживания: заострение черт лица, уменьшение массы тела, количества мочи;
- двигательное возбуждение с галлюцинациями;
- лицо больного выражает ужас и страдания, взгляд устремлен в одну точку;
- экзофтальм, расширение зрачков;
- тахикардия;
- психические расстройства;
- развитие параличей конечностей (восходящий паралич);

- поражения черепно-мозговых нервов (диплопия, паралич лицевого нерва, неврит зрительного нерва);
- нарушение функции тазовых органов (приапизм, спонтанная эякуляция);
- периодические приступы болезненных спазмов (судорог) всех мышц;
- периодические приступы психомоторного возбуждения, агрессии;
- слуховые и зрительные галлюцинации, бред, чувство страха,
- беспокойство носит агрессивный характер, может перейти в состояние буйства;
- отсутствие нарушения сознания.

11.3. Лабораторные исследования [1,2,3,4,5,6]:

Общий анализ крови: лейкоцитоз, ускоренное СОЭ; Общий анализ мочи: изменения не характерны. Вирусологическое исследование: выделение вируса из слюны, слезной или спинномозговой жидкости путем интрацеребрального заражения мышей(сосунков), ПЦР: определение РНК вируса бешенства, ИФА: обнаружение антигена и антител к вирусу бешенства в сыворотке, крови и СМЖ, ткани мозга, ткани. РИФ: обнаружение антигена и антител к вирусу бешенства из отпечатков с роговицы или биоптатах кожи, ткань мозга). Гистологический метод: обнаружение телец Бабеш-Негри в мазках, срезах клетках аммонового рога, гиппокампа, пирамидальных клеток коры большого мозга или клеток Пуркинье мозжечка. Биологическая проба (заражение новорожденных мышей или сирийских хомяков вирусом из слюны больных, взвеси мозговой ткани или подчелюстных желез интрацеребрально): гибель животных через 6-7 дней после заражения позволяет предположить наличие вируса бешенства.

11.4. Инструментальные исследования: Биохимия крови: повышение содержания глюкозы, мочевины, креатинина, нарушения электролитного состава крови (за счет обезвоживания); Рентгенография органов грудной клетки: признаки пневмонии (при поражении органов дыхания);

11.5 Показания для консультации узких специалистов:

- консультация невролога - при поражениях ЦНС;
- консультация хирурга - при наличии множественных рваных и нагноившихся ран.

Критерии стандартного определения случая бешенства:

Предположительный случай: Любой пациент с одним или несколькими клиническими признаками: энцефалит, миелит, затрудненное глотание, гидрофобия, беспокойство, возбужденное состояние, парестезия, восходящий паралич и/или боль в месте раны. Вероятный случай: соответствует предположительному случаю плюс наличие контакта (укус, оцарапывание, ослонение) с подозрительным на бешенство животным (собаки, кошки, лисы, МРС, КРС, лошади, летучие мыши и др.)

Подтвержденный случай: вероятный случай, подтвержденный лабораторно:

- определение антигена вируса бешенства в клинических образцах с помощью прямой флюоресценции антител (ткань мозга посмертно);
- определение антигена вируса бешенства в клинических образцах с помощью прямой флюоресценции антител в образцах кожи (нервные клетки вокруг волосяных фолликулов) из затылочной части шеи (прижизненное исследование);
- определение специфических антител к вирусу бешенства в реакции непрямой флюоресценции или реакции полной вирус нейтрализации в разведении 1:5 из СМЖ или сыворотке невакцинированного человека;
- определение РНК вируса бешенства в реакции обратной транскриптазополимеразной реакции в слюне, СМЖ или ткани;
- определение антигена вируса бешенства в культуре ткани или мышцах после введения в них ткани мозга, СМЖ, или слюны больного. [14]

11.6 Дифференциальный диагноз: Проводится с заболеваниями, сопровождаемыми развитием сходной клинической симптоматики, такими как, столбняк, алкогольный делирий, отравление атропином, стрихнином, истерия, ботулизм, полиомиелит, полиневрит. Прибегают к консультации хирурга при наличии множественных рваных и нагноившихся ран, невролога – при симптомах энцефалита. Показания к госпитализации: – хирургические (множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук); – отягощенный терапевтический анамнез; – инфицированные укушенные раны (кроме кисти); – инфицированные укушенные раны кисти; – отягощенный аллергологический анамнез, лица с необычными поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые; – отягощенный неврологический анамнез; – отягощенный психоневрологический анамнез; – беременные женщины, пострадавшие от укусов животных; – новорождённые, пострадавшие от укусов животных; – больные гидрофобией и пострадавшие от укусов инфицированных животных.

12. Показания для госпитализации:

Показания для плановой госпитализации: не проводится.

Показания для экстренной госпитализации:

- хирургические показания (множественные рваные раны, укусы в лицо, шею, кисти и пальцы рук);
- отягощённый терапевтический анамнез;
- с инфицированными после укусов ранами (кроме кисти);
- с инфицированными после укусов ранами кисти; • с отягощённым аллергологическим анамнезом,
- лица с необычными поствакцинальными реакциями и осложнениями на антирабические препараты и повторно прививаемые;
- с отягощённым неврологическим анамнезом;
- с отягощённым психоневрологическим анамнезом;
- беременные женщины, пострадавшие от укусов животных;
- новорождённые, пострадавшие от укусов животных;
- больные гидрофобией и пострадавшие от укусов инфицированных животных.

13. Цели лечения: оказание паллиативной помощи больному.

14. Тактика лечения бешенства.

14.1. Немедикаментозное лечение:

Режим: соблюдение охранительного режима: индивидуальный пост; уход, призванный максимально защитить больного от внешних раздражителей, тихая, теплая палата и др. затемнение палаты, устранение внешних раздражителей (света, шума, воды). Трахеостомия (предупреждение асфиксии из-за ларингоспазма, уменьшение риск аспирационных осложнений, облегчение проведения искусственной вентиляции легких). Катетеризация центральной вены, мочевого пузыря. Зондовое питание.

14.2 Медикаментозное лечение:

14.2.1 Медикаментозное лечение, оказываемое на амбулаторном уровне: не проводится.

14.2.2 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне:

Противосудорожная и седативная терапия:

Нейролептики:

- аминазин 100 мг\сут;

Транквилизаторы:

- диазепам 40- 100 мг\сут.

Барбитураты:

Один из нижеперечисленных препаратов:

- фенобарбитал 50 мг через каждые 3-6 часов;
- тиопентал натрия до 2 г\сут в 3-4 приема.

Дезинтоксикационная и регидратационная терапия: Парентеральное введение изотонических (0,9% раствор хлорида натрия 400,0; 5% раствора декстрозы 400,0) и коллоидных (меглюмина натрия сукцинат, 400,0) растворов в соотношении 3-4:1 в общем объеме 800-1200 мл в течение 1-3 дней.

Кардиотонические средства:

- допамин концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5%,

Дегидратационная терапия:

Диуретики:

- фуросемид раствор для инъекций 20 мг/2мл;
- маннитол раствор для внутривенного введения 10, 20%.

При бульбарных нарушениях (с расстройством глотания и дыхания):

ИВЛ.

Перечень основных медикаментов:

- дроперидол раствор 10мг;
- седуксен раствор 10 мг,
- фенобарбитал 50 мг и 100 мг;

- тиопентал натрия по 20 мл (0,5г и 1 г);
- диазепам 10 мг;
- хлорпромазин 2,5% - 2 мл.

Перечень дополнительных медикаментов

- электролиты: раствор натрия хлорида 0,9% - 100, 200, 400 мл
- натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид раствор для инфузий, 200 мл и 400 мл
- натрия хлорид, натрия ацетата тригидрат, калия хлорид -раствор для инфузий 400,0 мл
- натрия хлорид, натрия гидрокарбонат , калия хлорид - раствор для инфузий 400,0 мл
- натрия хлорид, натрия ацетат, калия хлорид - раствор для инфузий 400,0 мл
- глюкоза раствор 5%, 10% 400,0;
- допамин концентрат для приготовления раствора для инфузий 0,5%;
- преднизолон - раствор для инъекций 30 мг/мл;
- фуросемид раствор для инъекций 20 мг/2мл;
- маннитол - раствор для внутривенного введения 10, 20%.

При осложнениях (пневмония):

Антибактериальная терапия в зависимости от возбудителя.

14.2.3 Медикаментозное лечение, оказываемое на стационарном уровне: не проводится.

14.3. Другие виды лечения:

14.3.1 Другие виды лечения, оказываемые на амбулаторном уровне: не проводится.

14.3.2 Другие виды лечения, оказываемые на стационарном уровне: не проводится.

14.3.3 Другие виды лечения, оказываемые на этапе скорой неотложной помощи: не проводится.

14.4. Хирургическое вмешательство: не проводится.

14.5. Профилактические мероприятия:

Первичная иммунизация групп риска (ветеринары, лесники, охотники, собаководы, работники бойни, таксидермисты, сотрудники лабораторий, работающих с уличным вирусом

бешенства) проводится антирабической вакциной в соответствии с инструкцией прилагаемой к вакцине. Лечебно-профилактическая иммунизация проводится при контакте и укусах людей больными бешенством, подозрительными на бешенство или неизвестными животными, противопоказаний в этом случае не существует. Постэкспозиционная (ПЭП) профилактика бешенства включает скорейшую местную обработку раны; введение антирабической вакцины против бешенства, при наличии показаний введение антирабического иммуноглобулина. Местная обработка раны: немедленное и тщательное промывание водой раны в течение 15 минут с мылом, моющим средством, затем обработать 70° спиртом, повидон-йодом. ПЭП зависит от типа контакта с животным, у которого подозревается бешенство.

Пассивную профилактику бешенства у людей обеспечивает введение человеческого (HRIG) или лошадиного (ERIG) иммуноглобулина в место укуса как можно скорее после воздействия, с целью нейтрализовать вирус, а за ним следует вводить вакцину в другое место (дельтовидная мышца плеча или переднелатеральная поверхность бедра у детей до 2-х лет), чтобы вызвать активный иммунитет. Антирабический иммуноглобулин вводится всем лицам категории III, имевшим контакт с источником инфекции, а так же всем лицам с иммунодефицитом категории II, имевшим такой контакт [13]. HRIG следует использовать в разовой дозе 20 ME / кг. и ERIG в разовой дозе 40 ME/ кг. Перед применением ERIG делают аллергопробу (накожную). Беременность и ранний детский возраст не является противопоказанием для пассивной постэкспозиционной профилактики [12].

** Укусы, особенно головы, шеи, лица, рук и половых органов, должны быть отнесены к III категории воздействия из-за богатой иннервации в этих областях. Для лиц, ранее проходивших полный курс доконтактной вакцинации или постконтактной профилактики, кратность введения и доза вакцины определяется в соответствии с инструкцией, прилагаемой к вакцине. Те же самые правила относятся и к лицам, ранее привитым от бешенства, у которых титры ВНА (вирус нейтрализующие антитела) не менее 0,5 ME/мл. [13, 15].
Профилактические (противоэпидемические) мероприятия:

- своевременное выявление больных бешенством;
- осуществление своевременной лабораторной диагностики бешенства;
- усиление эпидемического надзора за соблюдением санитарных правил в стационарах при оказании лечебной помощи больным с бешенством и выполнении лабораторных исследований;

- формирование у населения навыков поведения с целью предотвращения угрозы заражения бешенством. Профилактика и контроль внутрибольничного инфицирования:
- изоляция в боксе пациентов с предположительным, вероятным или подтвержденным случаем ККГЛ и усиление мер внутрибольничного контроля [21];
- обеззараживание выделений больного (слюна, слезы), постели, одежды, инвентаря, использованных больным, одноразового медицинского инструментария в соответствии с утвержденными нормативно-правовыми документами;
- использование средств индивидуальной защиты персоналом, контактирующим с больным (халаты, маски, перчатки, очки или защитный экран) [20];
- в случае укусов больными бешенством медицинского персонала или ухаживающих за ними, или попадания слюны или слез больного бешенством на открытую рану или слизистые, то такие контактные лица должны получать постэкспозиционную профилактику [20].

14.6. Дальнейшее ведение: не проводится.

15. Индикаторы эффективности лечения:

Лечебные мероприятия направлены на:

- ослабление страдания больного;
- устранение обезвоживания, поддержание водно-электролитного баланса;
- уменьшение выраженности симптомов психомоторного возбуждения;
- поддержание сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности.

III. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ВНЕДРЕНИЯ ПРОТОКОЛА:

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Кошерава Бахыт Нургалиевна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», проректор по клинической работе и непрерывному профессиональному развитию, главный внештатный инфекционист МЗСР РК, высшая квалификационная категория.
- 2) Утепбергенова Гульмира Алкеновна – доктор медицинских наук, Международный Казахско-турецкий Университет имени Х.А. Яссави., в городе Шымкент, заведующая кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии.

- 3) Кулжанова Шолпан Адлгазыевна – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, АО «Медицинский университет Астана», высшая квалификационная категория.
 - 4) Маукаева Сауле Боранбаевна – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», доцент кафедры неврологии, психиатрии и инфекционных болезней, высшая квалификационная категория.
 - 5) Смаил Ербол Муслимович – кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Государственный медицинский университет города Семей», ассистент кафедры неврологии, психиатрии и инфекционных болезней, высшая квалификационная категория.
 - 6) Худайбергенова Махира Сейдуалиевна – АО «Медицинский университет Астана», врач - клинический фармаколог, ассистент кафедры общей и клинической фармакологии.
17. Рецензенты: Шопаева Гульжан Амангельдиевна – доктор медицинских наук, РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова» профессор кафедры инфекционных и тропических болезней.
18. Конфликт интересов: отсутствуют.
19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.
20. Список использованной литературы:
- 1) Информационный бюллетень ВОЗ №99, Сентябрь 2015 г.
 - 2) Инфекционные болезни: национальное руководство/ Под ред. Н.Д.Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1056 с. – (Серия «Национальные руководства»).
 - 3) Б.П. Богомолов. Инфекционные болезни: неотложная диагностика, лечение, профилактика. - Москва, изд-во НЬЮДИАМЕД, 2007.- С.31-45.
 - 4) Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. Том 2. М., 1997г.-433 с.
 - 5) С.А. Амиреев, Т.А. Муминов, В.П.Сергиев, К.С. Оспанов. Бешенство. // Стандарты и алгоритмы мероприятий при инфекционных и паразитарных болезнях. Алматы, 2008. – 2 том. – С. 284-297.
 - 6) Доказательная медицина. Ежегодный справочник. Часть1. Изд-во МЕДИА СФЕРА. М., 2003

- 7) Доказательная медицина. Клинические рекомендации для практикующих врачей. ГЕОТАР МЕД, 2002.
- 8) Селимов М.А. Бешенство. М.: Медицина, 1978.
- 9) Селимов М.А. Профилактика бешенства: Методические материалы в помощь лектору. М., 1979.
- 10) Черкасский Б.Л. Бешенство и его профилактика. М.: Медицина, 1985.
- 11) Миронов Александр Николаевич. Усовершенствование средств диагностики бешенства и сравнительный анализ антирабической активности противовирусных препаратов в эксперименте : диссертация ... кандидата биологических наук : 16.00.03 / Миронов Александр Николаевич; [Место защиты: Федер. центр токсик. и радиац. безопасности животных].- Казань, 2009.- 148 с.: ил. РГБ ОД, 61 09- 3/666.
- 12) Manning SE, et al. MMWR Recomm Rep. 2008;57(RR-3):1-28.
- 13) Control of Communicable Diseases Manual. D.L. Heimmann, 19th Edition
- 14) Еженедельный эпидемиологический бюллетень ВОЗ, №49/50, 2007, 82, 425- 436 <http://www.who.int/wer>
- 15) Rupprecht CE, et al. Lancet Infect Dis. 2002;2(6): 327-343
- 16) Инструкция по применению вакцины КОКАВ.
- 17) Botvinkin AD, Poleschuk EM, Kuzmin IV, et al. Novel lyssaviruses isolated from bats in Russia. Emerg Infect Dis 2003;9:1623–5.
- 18) Fooks AR, Brookes SM, Johnson N, McElhinney LM, Hutson AM. European bat lyssaviruses: an emerging zoonosis. Epidemiol Infect 2003;131:1029–39.
- 19) Hanna JN, Carney IK, Smith GA, et al. Australian bat lyssavirus infection: a second human case, with a long incubation period. Med J Aust 2000;172:597–9.
- 20) King AA, Meredith CD, Thomson GR. The biology of southern African lyssavirus variants. Curr Top Microbiol Immunol 1994;187:267–95.
- 21) Control of Communicable Diseases Manual. D.L. Heimmann, 20th Edition, p.504-506
- 22) Приказ МНЭ РК №136 от 25.02.2015г. Об утверждении санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-эпидемиологических (профилактических мероприятий по предупреждению особо опасных инфекционных заболеваний)»

КОНТРОЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Тестовые задания:

Выберите один правильный ответ:

Укажите неправильное утверждение:

1. При бешенстве:

- А) возбудителем является вирус;
- Б) одним из источников инфекции является больной человек;
- В) основным резервуаром возбудителя являются плотоядные животные;
- Г) домашние животные могут быть источником инфекции;
- Д) заражение возможно при попадании слюны животного на поврежденную кожу.

2. Заражение бешенством возможно следующими путями:

- А) аэрозольным;
- Б) при укусе больным животным;
- В) при ослюнении кожи больным человеком;
- Г) при ослюнении кожи больным животным;
- Д) при попадании слюны больного животного на слизистую оболочку рта.

Укажите правильное утверждение:

3. При бешенстве:

- А) возбудитель проникает в ЦНС гематогенно;
- Б) поражается преимущественно спинной мозг;
- В) инкубационный период при обширных укусах может сокращаться до 5 дней;
- Г) болезнь начинается с недомогания, лихорадки, депрессии;
- Д) в разгаре болезни характерна апатия и сонливость.

Укажите неправильное утверждение:

4. При бешенстве:

- А) инкубационный период продолжается от 10 до 90 дней, может удлиняться до года;
- Б) в продромальном периоде наблюдаются все виды гиперестезии;
- В) в продромальном периоде появляется лимфаденит;
- Г) в продромальном периоде возможно воспаление рубца в месте укуса животного;
- Д) в продромальном периоде характерны нарушение сна, кошмарные сновидения.

5. Наиболее характерные симптомы бешенства в стадии возбуждения;

- А) гидрофобия, аэрофобия;
- Б) дыхание в виде судорожных вздохов;
- В) паралич дыхания;
- Г) раздражительность;
- Д) саливация.

6. Наиболее характерные симптомы бешенства;

- А) снижение болевой чувствительности;
- Б) гидрофобия;
- В) аэрофобия;
- Г) параличи;
- Д) саливация.

7. В период разгара болезни для бешенства характерны;

- А) приступы гидрофобии;
- Б) стойкие нарушения сознания;
- В) судороги;
- Г) психомоторное возбуждение;
- Д) гиперсаливация.

8. Для стадии возбуждения при бешенстве характерны;

- А) гидрофобия;
- Б) аэрофобия;
- В) фотофобия;
- Г) акустикофобия;
- Д) клаустрофобия.

Укажите правильное утверждение;

9. Паралитический период бешенства характеризуется;

- А) гипотермией;
- Б) прояснением сознания и прекращением признаков гидрофобии;
- В) нарастанием мышечного тонуса;
- Г) нормализацией сердечной деятельности;

Д) при отсутствии специфического лечения летальным исходом у 50% больных.

10. При бешенстве;

А) диагноз болезни подтверждается прижизненно серологическими методами;

Б) специфическая терапия проводится ацикловиром;

В) в ряде случаев эффективны реанимационные мероприятия;

Г) эффективно применение интерферонов;

Д) главным профилактическим мероприятием является введение антирабической вакцины.

Эталон ответов

1 – Б; 2 – В; 3 – Г; 4 – В; 5 – В; 6 – Ф; 7 – Б; 8 – Д; 9 – Б; 10 – Д.

Ситуационные задачи.

Задача № 1

Больной В., 18 лет, студент техникума, доставлен в психиатрическую больницу 28 августа с диагнозом: «Острый психоз? Алкогольный делирий?». Болен 3-й день: появилось беспокойство, раздражительность, боль в ногах, температура 37,5°C, плохой сон. Сегодня состояние ухудшилось: появилось затруднение дыхания («спазмы»), обильное слюноотделение, расстройство глотания, резкая возбудимость, чувство страха. При осмотре: беспокоен, не вполне адекватен, вздрагивает от прикосновений и громких звуков, с развитием спазмов дыхания и глотания. При попытке пить воду из стакана возникает спазм мышц шеи. Зрачки расширены, глаза блуждают. АД 100 / 50мм.рт.ст., пульс 130 уд / мин, температура 38,6°C. Частота дыхания до 38 в 1 минуту. Контакт с инфекционными больными не имел. Дома была собака, которая в июле умерла от «чумки». К врачу не обращался.

Задание:

1. Ваши предположения о диагнозе? Обоснуйте.

2. Как можно подтвердить диагноз?

3. Принципы ведения больного

Задача №2.

Больной В., 25 лет, обратился к стоматологу в поликлинику в связи с затруднением при открывании рта. Стоматолог патологии не выявил, но отметил, что больной открывает рот не более чем на 3 см и направил его к неврологу. Невролог отметил оживление сухожильных рефлексов и рекомендовал успокаивающую микстуру с валерьяной и пустырником. На следующий день больной вновь обратился в поликлинику к терапевту в связи с полной невозможностью открывать рот и появлением затруднения при дыхании. Температура 37,5°C. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Пульс – 88 уд / мин, АД 130 / 85 мм. рт. ст. В амбулаторной карте терапевт отметил неадекватность поведения больного, проявляющееся в «немотивированной улыбке». Не получив помощи, больной обратился к хирургу, который выяснил, что за 10 дней до начала болезни больной получил ссадину левой голени во время игры в футбол, и после осмотра, беседы установил диагноз.

Задание:

- 1.Какой диагноз установил хирург? Обоснуйте его.
- 2.Терапевтическая тактика.
- 3.Появления каких симптомов болезни возможно ожидать при отсутствии медицинской помощи?
- 4.Каков патогенез данного заболевания?

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Задача №1.

- 1.Бешенство. Контакт с погибшей собакой, характерная динамика болезни с развитием на 3-й день фобий, расстройства дыхания и глотания, гиперсаливация, психомоторное возбуждение.
2. Обнаружение антигена вируса методом РИФ в отпечатках роговицы, биоптатах кожи, выделение вируса из слюны, слезной и цереброспинальной жидкостей, эксгумация трупа собаки и обнаружение телец Бабеша-Негри в препаратах мозга.
3. Лечебно-охранительный режим. Антирабический иммуноглобулин, снотворные, противосудорожные, седативные средства. Регидратация. ИВЛ.

Задача №2

1. Столбняк, начальный период болезни. Диагноз поставлен на основании наличия тризма, затруднения дыхания вследствие мышечного гипертонуса, наличия «сардонической улыбки», оживления сухожильных рефлексов, а также данных о наличии травмы за 10 дней

до начала болезни.

2. Экстренная госпитализация. Осмотр раны, при необходимости ее хирургическая обработка. Внутримышечное введение 100-150 тыс. МЕ противостолбнячной сыворотки или 900 МЕ противостолбнячного иммуноглобулина однократно. Противосудорожная терапия. По показаниям в тяжелых случаях ИВЛ, миорелаксанты, ГБО, антибиотики, полионные растворы.

3. При отсутствии медицинской помощи следует ожидать дальнейшего повышения мышечного тонуса, возможно развитие опистотонуса, присоединение генерализованных тетанических судорог, гипергидратация. Гипертермия. 4. В основе патогенеза столбняка лежит действие токсина возбудителя на ЦНС, приводящего к выпадению тормозной функции вставочных мотонейро- 35 нов с развитием мышечного гипертонуса, а также усиление афферентной импульсации, которая приводит к возникновению судорожных приступов.

Рекомендуемая литература.

Основная:

1. Инфекционные болезни. / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – Второе издание. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 550-556.
2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 888-896.
3. Руководство по инфекционным болезням / Под редакцией Ю.В. Лобзина. – СПб., 2013. – С.551-556.
4. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 251-258.

Дополнительная:

1. Инфекционные болезни. Атлас-руководство. / Под ред. В.Ф. Учайкина, Ф.С. Харламовой, О.В. Шамшевой, И.В. Полеско. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 42-46.
2. Черкасский Б.Л. Особо-опасные инфекции. Справочник. – М.: «Медицина», 1996. – С. 130-139.
3. Практические рекомендации по эпиднадзору за бешенством. – М., 2001.
4. Селимов М.А. Бешенство. – М.: Медицина, 1978. – 336 с.
5. Инструкции по применению антирабических препаратов: вакцины антирабической культуральной концентрированной очищенной инактивированной сухой и антирабического иммуноглобулина. МЗ РФ от 12.03.2003 г.
6. СП 3.1.7.2627-10, Госкомсанэпиднадзор России «Профилактика бешенства среди людей».

7. Приказ №297 от 7.10.97 г. МЗ РФ «О совершенствовании мероприятий по профилактике заболеваний людей бешенством».
8. Инфекционные болезни: учебник / Аликеева Г. К. и др.; Под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с.: ил.
9. Инфекционные болезни и эпидемиология: Учебник / В.И. Покровский, Н.И. Брико, Б.К. Данилкин. - 3-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1008 с.: ил.
10. Инфекционные болезни у детей:учебник / Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 800 с. : ил.
11. Вакцинопрофилактика: учеб. пособие с симуляц. курсом / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм, И.В. Михеева, К.А. Субботина, А.В. Полушкина - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 144 с.
- 12.Бактериальные болезни:учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 976с.
13. Вирусные болезни:учебное пособие / под ред. Н.Д. Ющука. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 640с. : ил.
14. Диагностика типичного случая инфекционной болезни (стандартизованный пациент): учеб. пособие / под ред. Н. Д. Ющука, Е. В. Волчковой. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с.
15. Атлас инфекционных болезней / Под ред. В. И. Лучшева, С. Н. Жарова, В. В. Никифорова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 224 с.