

***Najnovija saznanja o patogenezi i  
kliničkoj slici besnila, dijagnostičke i  
terapijske procedure kod obolelih od  
besnila***

***prof. dr Dušan Lalošević (Pasterov zavod, Novi Sad)***

***dr. vet. med. Milovan Božić (Pasterov zavod, Novi  
Sad)***



90.

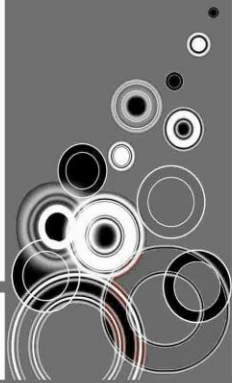
Пастеров завод Нови Сад





Др Адолф Хемпт и оснивање Пастеровог завода у Новом Саду

UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET



Душан Лалошевић

Др Адолф Хемпт  
и  
оснивање Пастеровог завода  
у Новом Саду



монографије: 74

# Пастеров завод Нови Сад, 1921.





Higijenski Zavod u Novom Sadu.

**ANTIRABIČNA STANDARD  
VAKCINA A.**

za Kurativno cepljenje protiv besnila  
(PO HEMPT-U)

Samo za slučajeve ujeda od sigurno besnih i besnilom sumnjivih životinja (Kategorije (A, B, i C.)  
Dobro razmućkati pre upotrebe!  
CENA JEDNE AMPULE 20 DIN.



PASTEUR INST  
HEMPT-U  
ANTIRABIČNA

Ser. No.  
EXPIR. DATE



Higijenski Zavod u Novom Sadu.

**ANTIRABIČNA STANDARD  
VAKCINA B.**

za čisto preventivno cepljenje.  
(PO HEMPT-U)

Samo za slučajeve ujeda od dobro poznatih i prividno zdravih životinja  
(Kategorija D.)

Dobro razmućkati pre upotrebe!  
CENA JEDNE AMPULE 20 DIN.



PASTEUR INST  
HEMPT-U  
ANTIRABIČNA  
VAKCINA B.

# Šta je besnilo?

Bolest poznata u medicini  
već 4000 godina!



---

Akutni progresivni encefalomijelitis sa smrtnim ishodom u skoro svim slučajevima.

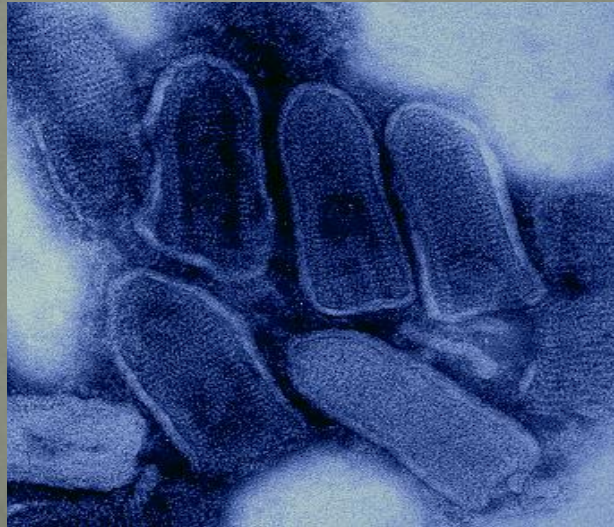
Zooantroponoza – obolevaju divlje životinje, domaće životinje ali i čovek.

\* Od besnila u svetu godišnje umre  
> 55.000 ljudi (SZO) i milioni životinja

\* Većina humanih slučajeva besnila u Aziji i Africi

# Uzročnik besnila

- Virus besnila - RNK virus
- (familija Rhabdoviridae, rod Lyssavirus)
- Neurotropni virus
- Letalitet skoro uvek 100%  
kada se pojave klinički znaci besnila







# Otpornost virusa besnila u spoljašnjoj sredini

- na 70 °C inaktiviran za nekoliko minuta
- osušen na travi, pri normalnoj temp., ostane infektivan 24 sata
- inaktiviraju ga UV zraci
- brže propada u kiseloj sredini
- dezinfekcija – 2 % NaOH, 2 % formalin

# ПОСТОЈЕ 4 ОСНОВНЕ ЕПИДЕМИОЛОШКЕ ФОРМЕ БЕСНИЛА:

- Урбано
- Силватчно
- Слепих мишева
- Арктичко

# Ko oboleva od besnila?

- Svi sisari, prvenstveno karnivori.
- Divlje životinje: Lisice, vukovi, kojoti, rakuni, tvorovi, slepi miševi i dr.
- Domaće životinje: Psi i mačke, goveda, ovce, koze i dr.
- Čovek

Životinje koje ne pripadaju sisarima NE mogu da budu nosioci virusa besnila u prirodi (gmizavci, vodozemci, ribe, bezkičmenjaci)

Besnilo kod malih glodara (veverice, miševi, pacovi, hrčkovi i dr.) kao i zečeva i kunića nije registrovano u prirodnim uslovima

# Kako se prenosi besnilo odn. kako se oboleva od besnila?

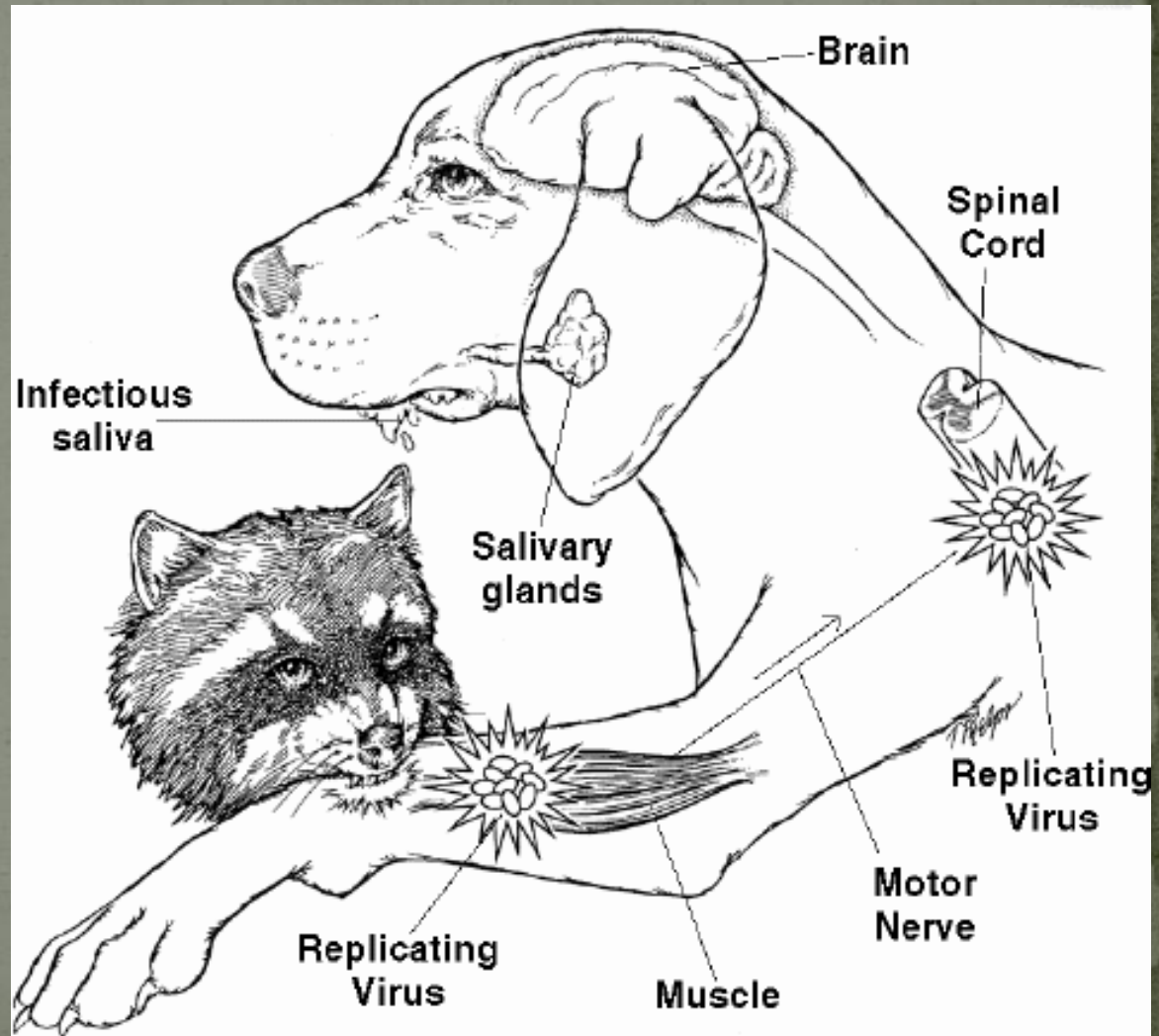
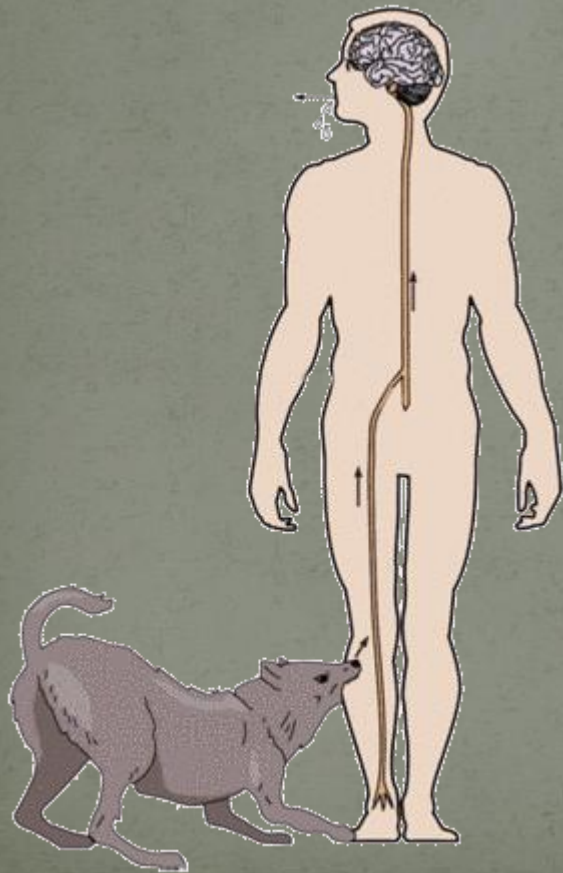
- Besnilo se prenosi putem salive  
obično ugrizom besne životinje

Virus besnila prisutan u salivi  
obolele životinje

- Ostali dokumentovani putevi prenosa:
  - kontakt sluzokože (oči, nos, usta)  
sa infektivnom salivom
  - Transplantacija tkiva i organa
  - Putem aerosola
- NE prenosi se putem kontakta sa urinom, fecesom, ili krvlju  
obolele životinje

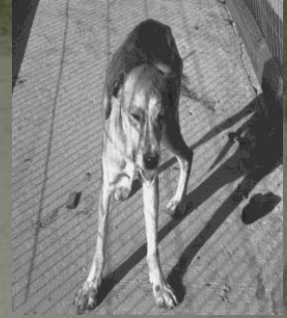
Može se preneti putem ogrebotine (mačka liže svoje šape)

# Patogeneza besnila



# Klinički stadijumi besnila kod životinja

Besnilo se kod životinja karakteriše abnormalnim ponašanjem sa neurološkim poremećajima.



## *Furiozni i paralitički oblik (tiho besnilo)*

- Prodromalni stadijum: (1-3 dana) Promena ponašanja
- Ekscitacioni stadijum (furiozni): (3 - 4 dana)  
Hiper reaktivnost na eksterne stimulacije i ujedanje svega u blizini.
- Paralitični stadijum: (do 4 dana) Oštećenje motornih neurona
  - Inkoordinacija zbog paralize zadnjih udova,
  - Pojačana salivacija
  - Otežano gutanje (oprez pri sumnji na strano telo!)
- Smrt obično usled respiratorne insuficijencije

Преношење беснила на домаће животиње: бесан пас, фуриозни стадијум



Foto: dr vet. Mirko Šinković

Преношење беснила на домаће животиње: бесан пас, паралитички стадијум



Foto: dr vet. D.  
Kubelka





## **Besna lisica, Andrevlje, Fruška Gora**

**Copyright © Dragiša Savić. All rights reserved.**



## БЕСНИЛО ДРУГИХ ДОМАЋИХ ЖИВОТИЊА

клиничка слика је често атипична, излучивање вируса саливом, млеком, сузама и др. је могуће али није увек обавезно, најсталнији симптом је **хиперсаливација!!**

# Бесна лисица препливала Дунав!

105 31.7. мш VUKOVAR  
32 мш

лисица брешљивана Т.Ф.А.  
Дунав и до доњу  
улица у Вуковар доњу  
долине где је ушће  
Леш доње гр. Леш-  
Клевић мш  
у Београ

Поштомарка на децима 3.8.92

3.8.92  
Дунав

31.07.  
1992.

HIDROFOBIJA SE KOD  
ŽIVOTINJA NE JAVLJA!

The six clinical criteria studied are:

**1) Age of the dog?**

- a) Less than 1 month -----> not rabies
- b) One month or more or not known -----> go to 2)

**2) State of health of the dog?**

- a) Normal (not sick) or sick more than 10 days ---> not rabies
- b) Sick less than 10 days or not known -----> go to 3)

**3) How did the illness evolve?**

- a) Acute onset from normal health -----> not rabies
- b) Gradual onset or not known -----> go to 4)

**4) How was the condition during the clinical course in last 3-5 days?**

- a) Stable or improving (with no treatment) --> not rabies
- b) Symptoms and signs progressing or not known --> go to 5)

**5) Does the dog show the sign of “Circling”?**

*(It stumbles or walks in a circle and hits its head against the wall as if blind.)*

- a) Yes -----> not rabies
- b) No or not known -----> go to 6)

**6) Does this dog show at least 2 of the 17 following signs or symptoms during the last week of life?**

- a) Yes -----> rabies
- b) No or showing only 1 sign -----> not rabies

1. Drooping jaw (Fig. 1).
2. Abnormal sound in barking.
3. Dry drooping tongue.
4. Licking its own urine.
5. Abnormal licking of water.
6. Regurgitation.
7. Altered behavior.
8. Biting and eating abnormal objects.
9. Aggression.
10. Biting with no provocation.
11. Running without apparent reason.
12. Stiffness upon running or walking.
13. Restlessness.
14. Bites during quarantine (Fig. 2).
15. Appearing sleepy.
16. Imbalance of gait.
17. Frequent demonstration of the “Dog sitting” position (Fig. 3).

Бесан пас мора показати најмање 2 од следећих 17 симптома:

1. Падајућа вилица
2. Ненормални звук лавежа
3. Суви падајући језик
4. Лизање сопственог урина
5. Неприродно узимање воде
6. Повраћање
7. Поремећено понашање
8. Уједање и једење ненормалних предмета - *alotriophagia*
9. Агресија
10. Уједање без провокације
11. Трчање без видљивог разлога
12. Укоченост након трчања и шетње
13. Непрекидна узнемиреност
14. Уједа за време карантина
15. Поспаност
16. Нестабилност у ходу
17. Често у седећем ставу



Fig. 1 Drooping jaw



Fig. 2 Bites during quarantine



Fig. 3 "Dog sitting" position





## SREM: Besan mačak napao devojčicu

U SELU EREM, KOD RUME

EREM: Besan mačak napao je u ponedjeljak popodne u dvorištu kuće Zorana Despotovića, u Eremu kod Rume, njegovu 15-godišnju kćerku Marijanu. Kako je mačak bio kućni ljubimac i nikad nije bio agresivan, otac Zoran i majka Merima posumnjali su da je mačak zaražen besnilom i odmah su potražili pomoć lekara Hitne pomoći u Rumi.

Клиничка слика беснила код мачака  
је по правилу **фуриозна!**

# Besnilo ljudi – rabies encefalomijelitis



# Kliničke manifestacije besnila ljudi

## Furiozni tip besnila (80%)

Bockanje / parestezije  
na mestu ujeda

Nespecifični simptomi

(Temperatura, malaksalost,  
glavobolja itd.)  
Hydrophobia, Aerophobia

Photophobia

Smrt (kardio respiratorno  
zatajivanje)

Preživljavanje : 3 – 5 dana

## Paralitični tip besnila (20%)

Bockanje / parestezije  
na mestu ujeda

Nespecifični simptomi

(Temperatura, malaksalost  
glavobolja itd.)  
Ascendentna paraliza

Koma

Smrt (kardio respiratorno  
zatajivanje)

Preživljavanje : 7 – 21 dana

# Preživljavanje od besnila



Jeanna Giese 16-ti rođendan  
Fond du Lac –USA. Photo/[Rick Wood](#)

- Prvi uspešan tretman klinički ispoljenog besnila putem indukcije komatoznog stanja. ” Milwaukee” protokol
- Oporavak nakon oboljevanja od besnila posle ujeda slepog miša
- Do sada opisano 6 slučajeva preživljavanja nakon ispoljavanja kliničkih simptoma besnila
- Prvi od dva slučaja preživljavanja u svetu gde pacijent nije primio post ekspanzionu profilaksu ni pre ni posle pojave kliničkih simptoma bolesti

## Oporavak nakon oboljevanja od besnila u SAD (Devojčica, 15 god.)

- Ujed slepog miša 1 mesec pre pojave simptoma (Septembar, 2004)
- Bez medicinskog tretmana i bez post ekspanzije antirabične zaštite
- Mesec dana posle ujeda prvi simptomi i znaci (malaksalost, bockanje i parestezije na mestu ujeda - leva ruka, kasnije poremećaj vida (diplopija), muka i povraćanje
- Šestog dana bolesti anamnestički podatak o ujedu slepog miša
- Lumbalnom punkcijom povišen broj leukocita, eritrocita i proteina u likvoru
- Nejasan govor, nistagmus, tremor u levoj ruci, povišena letargije i temp. od 38.9 °C.
- Poremećaj mišićne koordinacije, iznenadni mišićni spazami, tremor. Hipersalivacija
- Intubacija
- RVNA detektovana u serumu i cerebrospinalnom likvoru
- TFA biopsije nuhalne kože negativna na virusni antigen
- Virus besnila nije izolovan iz salive na ćelijskoj kulturi
- Rabies virus RNA nije detektovana putem RT-PCR tehnikom ni u jednom uzorku.
- **Klinički tretman** – medikamentozno indukovana koma, veštačka ventilacija i Ribavirin.
- Pacijentkinja držana u komi 7 dana
- Povišenje titra antirabies IgG antitela sa 1:32 na 1:2048 u likvoru.
- Extubirana 33. dana bolesti.
- Prognoza potpunog oporavka neizvesna

Šesti slučaj do sada u svetu - oporavak nakon potvrđene dijagnoze besnila

**Prvi slučaj** do sada u svetu – oporavak prethodno nevakcinisanog pacijenta od besnila

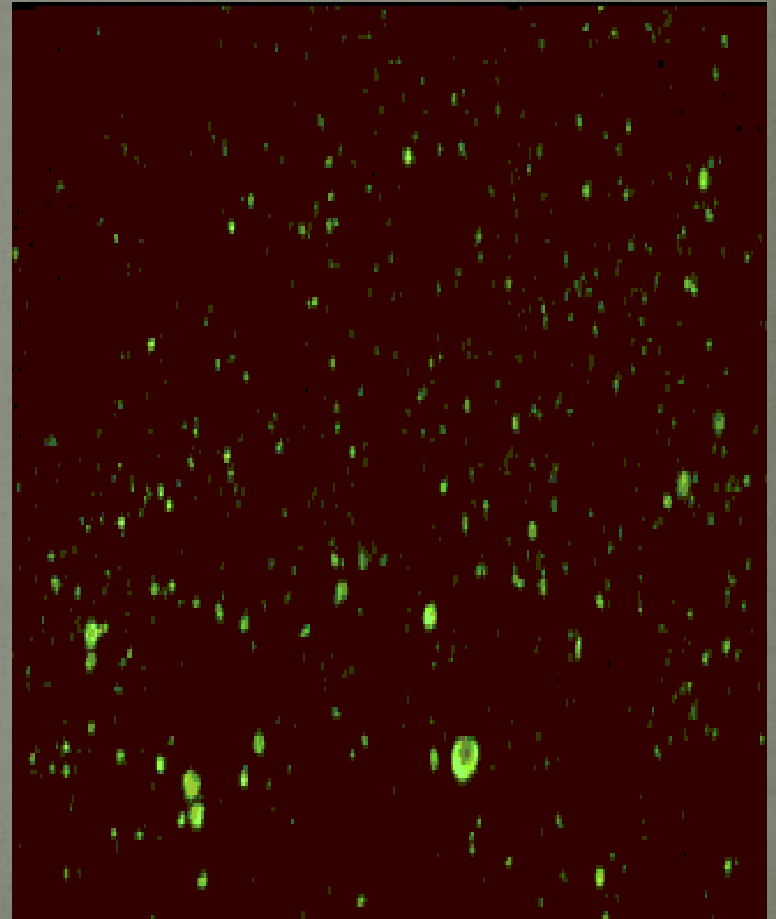
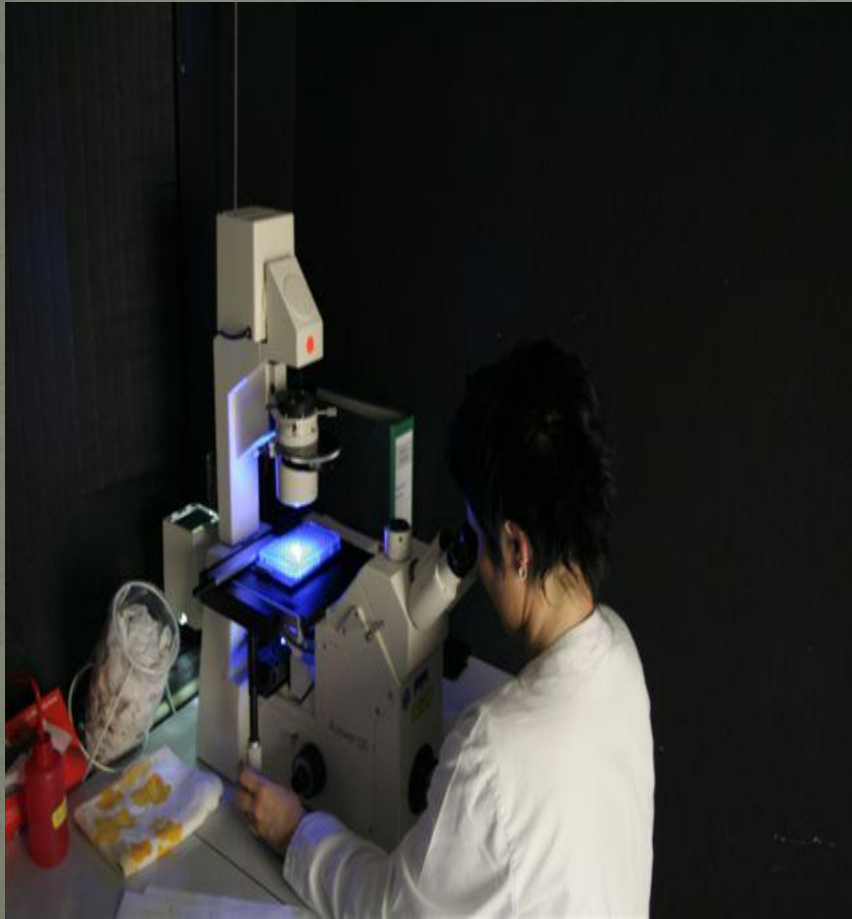
# Dijagnostika besnila

- epizotološki podaci
- anamnestički podaci
- klinička slika
- patoanatomski nalaz (neprirodan sadržaj u
- želucu, erozije sluznice usta, slomljeni zubi i dr.)
- histološka pretraga – nalaz Negrijevih telešaca u Amonovom rogu (dostava mozga na pretragu u 50 % rastvoru glicerina)
- imunoflorescencija
- biološki ogled

# Dijagnostika besnila kod živalin

- Na osnovu kliničkih znakov lahko se samo posumnja na besnilo.
- Besnilo se potrjuje izključivo laboratorijsko preiskavo in to po smrti živali, pregledom mozga s tehniko fluorescentnih protiteles (IFA)
- Potvrda besnila biološko pregledom (beli miševski ali celjski kulti)

# Imunofluorescencija





Негри, ученик  
Голција, 1903. открио  
је инклузије у  
цитоплазми нервних  
ћелија код беснила и  
поставио паразитарну  
теорију етиологије  
беснила. Међутим,  
1907. Ремлингер је  
доказао  
филтрабилност  
вируса беснила.



Adelchi Negri

1875-1912., tbc

Negri, A. (1903). Zur Aetiologie der Tollwuth: Die Diagnose der Tollwuth auf Grund der neueren Befunde. *Zeitschrift fur Hygiene und Infectiouskrankheiten* 43, 507-528.

The WHO recommended gold standard of rabies diagnosis is the direct fluorescent antibody (DFA) test [4,5].

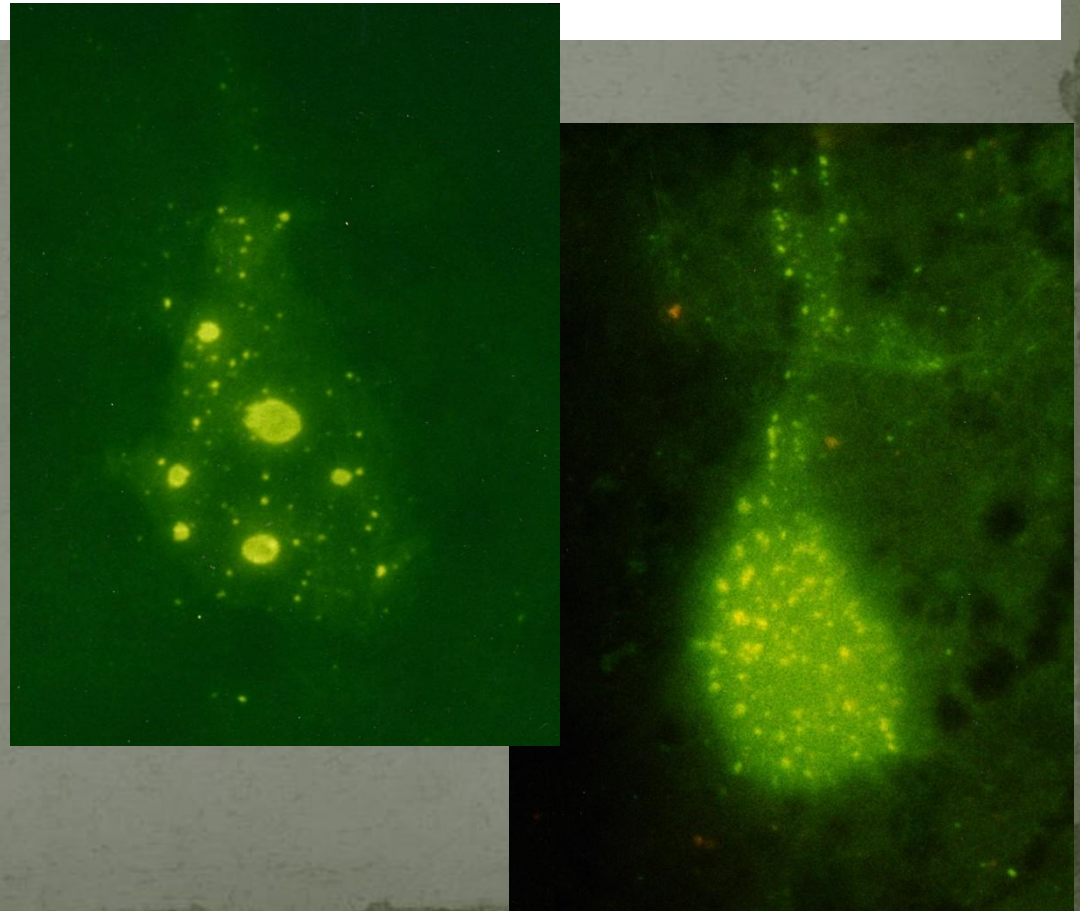


**PLOS** NEGLECTED  
TROPICAL DISEASES

**Published** March 26, 2008

[www.plosntds.org](http://www.plosntds.org)

**Rabies - Negri-  
јева тела у  
неуронима,  
имунофлуорес-  
ценција, фото:  
Д.Л.**



12134

Пастеров завод Нови Сад - Протокол биолошких огледа

страна бр.: 12135 PREPISANO

Материјал: 107 VUK IZ ŽORELA SO PETROVAE NA GLAVI  
TFA #/4

Начин инокулације: цреч Огледне животиње: једно миш

Инокулисао: Шумић датум: 16.4.2002

бр.ј	датум дан	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1.	759	-	-	-			-	-	-	-	-	-	+																
2.	60	-	-	-			-	-	-	-	-	-		6	PZ	U	GLICERIN	-	80°C										
3.	1	-	-	-			-	-	-	-	-	-		6	6														
4.	762	-	-	-			-	-	-	-	-	-		-	-														
5.																													
6.																													
7.																													
8.																													
9.	763	-	-	-			-	-	-	-	-	-	+																
10.	4	-	-	-			-	-	-	-	-	-		6	+	U	GLICERIN	-	80°C										
11.	5	-	-	-			-	-	-	-	-	-		6	+														
12.	766	-	-	-			-	-	-	-	-	-		-	-	6													

Примедба: ИНКУБАЦИЈА 10-14 ДАНА

Закључак/дијагноза: LYSSA  
Шумић

Foto: Jaroslav Paj



Превентивна вакцинација против беснила обавезна је за ветеринаре, лаборанте, крзнаре и др. који су професионално угрожени, често и за туристе који иду у Азију, Африку и Лат. Америку.



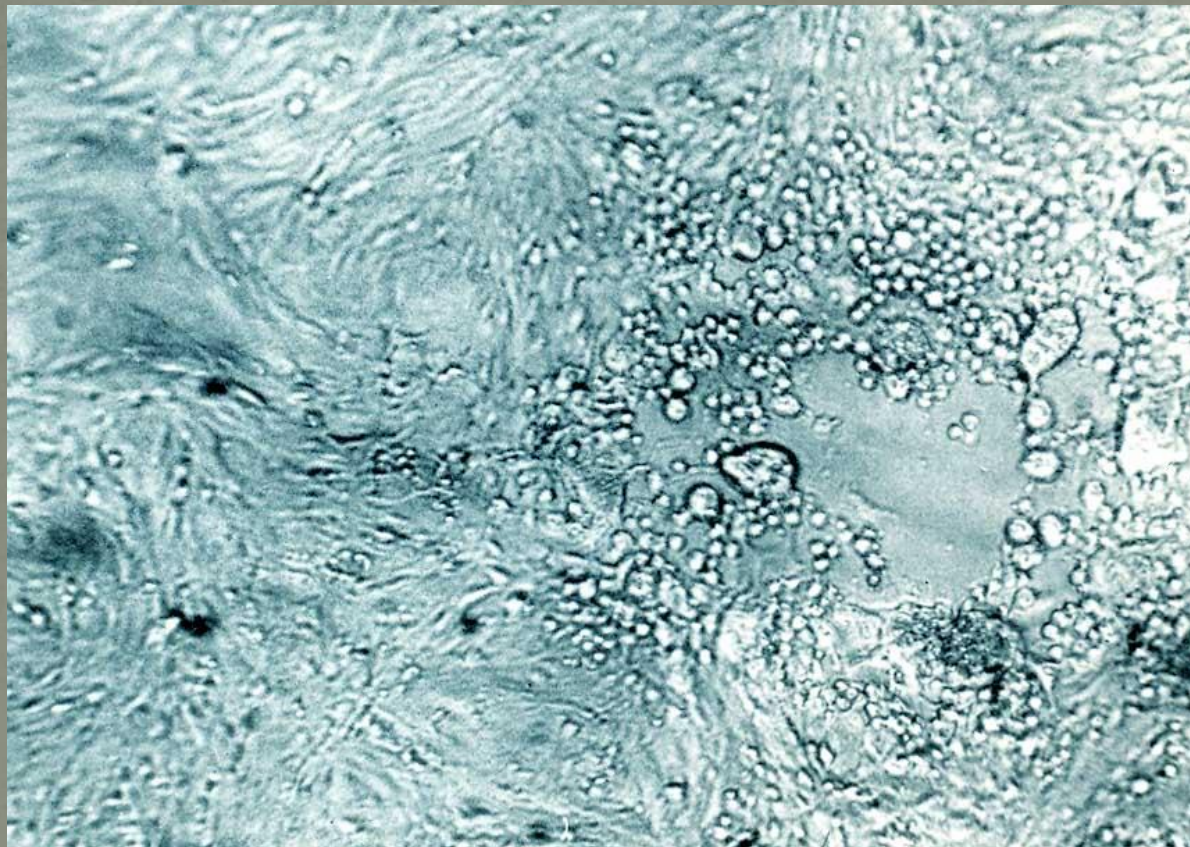
Foto: Jaroslav Pap

# Диференцијална дијагностика беснила и псеудорабијеса

Rabies is the only disease likely to be mistaken clinically for pseudorabies. The following differences have been recorded (36):

	<i>Rabies</i>	<i>Pseudorabies</i>
Onset	Insidious	Abrupt
Aggressiveness	Unprovoked	Absent, unless provoked
Salivation	Moderate, stringy	Profuse, foamy
Pruritus	Slight, if any	Intense
Mental functions	Depressed	Preserved
Paralysis	Characteristic: mandible involved	Only just premortem: mandible not involved
Sudden death	Uncommon	Common
Duration of illness	3–5 days	24–48 hr
Saliva	Virulent	Not virulent
Pathology	Cytoplasmic inclusions (Negri bodies)	Intranuclear inclusions

# Пас 452, Ветерник код Новог Сада



Изолација вируса на култури ћелија, ЦПЕ

## Ујед бесног вука



- Уједне ране не треба хируршки шити, јер то помаже ширењу евентуално присутног вируса !!!
- Ако се морају шити, претходно се инфилтрују имуноглобулином!!!



# POSTUPAK NAKON UGRIZA

- kod čoveka postaviti sumnju na zaraženje
- neposredni dodir, ugriz, ogrebotina – životinja neprirodnog ponašanja ili kontakt sa slinom takve životinje naročito u području gdje ima besnila.
- posmatranje takve životinje 10 dana, ako u tom periodu nije pokazala znakove bolesti smatra se da nije zarazila čovjeka (virus se izlučuje slinom 3 ili 4 dana prije pojave kliničkih znakova besnila)
- Post ekspoziciona zaštita (serum + vakcina)
- ako je životinja uginula ili je ubijena – poslati leš ili glavu u Pasterov zavod Novi Sad ili Naučni institut za veterinarstvo Srbije

# Indikacije za obaveznu imunizaciju protiv besnila

- Lica koje je ugrizla ili na drugi način ozledila besna ili na besnilo sumnjiva životinja
- Lica koje je ugrizao pas ili mačka nepoznatog vlasnika, koji se ne mogu držati pod desetodnevnom veterinarskim nadzorom
- Lica koje je ugrizao pas ili mačka koji u toku deset dana od dana ozlede pokažu znake besnila, uginu, budu ubijeni ili odlutaju, a besnilo životinje se ne može isključiti laboratorijskim pregledom
- Lice koje se moglo zaraziti virusom besnila preko sluzokože ili oštećene kože

# Prevenција besnila kod ljudi

- Sprečiti kontakt sa besnom životinjom
- U slučaju ujeda/povrede od besne ili na besnilo sumnjive životinje post-ekspoziciona profilaksa (PEP)
  - Lokalna obrada rane
  - Pasivna imunizacija – davanje HRIG-a (humani antirabični imunoglobulin)
  - Aktivna imunizacija – davanje vakcine protiv besnila

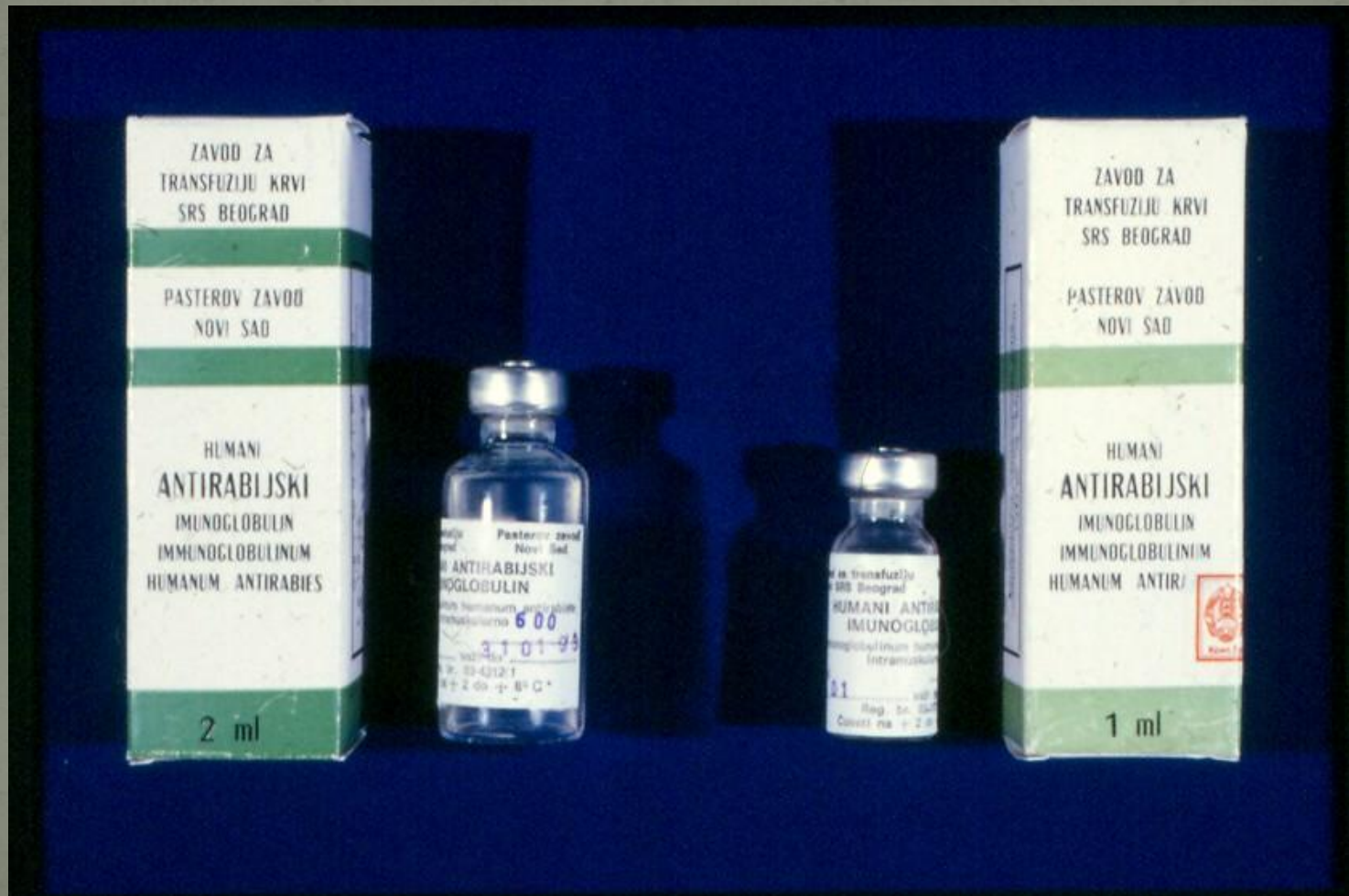
# Lokalna obrada rane

Eliminacija virusa besnila sa mesta infekcije fizičkim i hemijskim putem

- Intenzivno pranje i ispiranje rane sapunom i vodom
- Kvaternarne amonijumove baze (1% Asepsol<sup>®</sup>) (prethodno odstraniti sapun)
- Tinktura ili vodena solucija joda, Povidon jodid, 70% alkohol

Antitetanusna profilaksa & eventualno antibiotska terapija

# Post ekspoziciona profilaksa - PEP



# Imunizacija

## PASIVNA IMUNIZACIJA

HRIG (humani antirabični imunoglobulin)  
20 I.J. po kg. telesne mase u ranu i oko rane  
ostatak I.M. u glutealni mišić

## AKTIVNA IMUNIZACIJA

5 doza vakcine protiv besnila (“Essen” šema SZO)

0., 3., 7., 14. i 28. dana  
(I.M. u deltoidni mišić)

## Prethodno kompletno imunizovane osobe protiv besnila

Dve doze vakcine protiv besnila

0. i 3. dana      Bez HRIG-a !!!

# Pre-ekspozicijska imunizacija

- Obavezna za laboratorijske radnike, veterinare, vet. tehničare, vet. higijeničare, zooligijeničare, lovočuvare, šumare, preparatore životinja, krznare, i lica koja profesionalno dolaze u kontakt sa slepim miševima.

## РЕШЕЊЕ

**I** Подручје у полупречнику од најмање 3 км од жаришта у насељеном месту Врдник, у општини Ириг, и у ловишту „Горње Поље“, проглашава се **ЗАРАЖЕНИМ** од заразне болести животиња **БЕСНИЛА**.

**II** Подручје у полупречнику од најмање 10 км од жаришта, проглашава се **УГРОЖЕНИМ** од заразне болести беснила.

**III** На зараженом подручју, ради сузбијања и искорењивања беснила спроводиће се следеће мере:

1. Обележавање необележених паса, евиденција паса и мачака и вакцинација невакцинисаних паса и мачака, старијих од 3 месеца;
2. Издвајање, затварање и изолација вакцинисаних животиња за које се сумња да су биле у контакту са животињом оболелом од беснила;
3. Држање паса и мачака под контролом, тако што се мачке држе у безбедно ограђеном простору, а пси при извођењу у шетњу на повоцу и са корпом;
4. Забрана кретања ван ограђеног простора паса млађих од три месеца;
5. Забрана промета, изложби, приредби и других облика јавног приказивања паса и мачака;
6. Лишавање живота на хуман начин, необележених и невакцинисаних паса и мачака луталица;
7. Појачан одстрел лисица и других дивљих месождера;
8. Забрана промета дивљачи;
9. Лишавање живота животиња оболелих од беснила, животиња невакцинисаних против беснила које су биле у контакту са оболелом



*Пас који је наоко здрав а озледио је човека, мора бити под ветеринарским надзором најмање 10 дана, када се озлеђени не вакцинише.*

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 143, NO. 5 • MAY 1982  
© 1982 by the University of Chicago. All rights reserved. 0022-1899/82/4305-0016\$00.75

## Excretion of Rabies Virus in the Saliva of Dogs

Makonnen Fekadu,\* John H. Shaddock,  
and George M. Baer

*From the Viral Zoonoses Branch, Virology Division,  
Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control,  
Lawrenceville, Georgia*

Thirty-nine dogs were injected intramuscularly with either an Ethiopian strain or a Mexican strain of rabies virus. The excretion of rabies virus in the saliva was studied before and during illness. Nine of 17 dogs that died after injection with the Ethiopian strain had virus in the submaxillary glands. Four of these dogs excreted virus in the saliva up to 13 days before signs of disease were observed. Sixteen of 22 dogs that died after injection with the Mexican strain had virus in the submaxillary glands. Eight of these dogs also excreted virus in the saliva up to seven days before signs of disease were observed. These findings indicate that rabid dogs may excrete virus in their saliva much earlier than previously reported.

The transmission of rabies from animals to humans by animal bites depends on the entry of infected saliva into the fresh wound. The level of virus in the saliva seems to vary among the different species involved in the rabies cycle [1-6].

The most important health question concerning the excretion of rabies virus is the precise time that

rabies virus in relation to the onset of illness is reported here.

### Materials and Methods

Two strains of rabies virus were used: one strain was isolated from the saliva of an apparently

# Мониторинг:

Алибунар, хајка

2007. год.





## In memoriam:

Вакцинација лисица око Суботице,  
доц. др Мирко Шинковић, 2001.



20.000  
doza